Eduardo de Souza Pimenta

**Apneia obstrutiva do sono em pacientes com hipertensão arterial
refratária: avaliação da prevalência, intensidade e possíveis
mecanismos fisiopatológicos**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Michel Batlouni

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Pimenta, Eduardo

Apneia obstrutiva do sono em pacientes com hipertensão arterial refratária: avaliação da prevalência, intensidade e possíveis mecanismos fisiopatológicos / Eduardo Pimenta. -- São Paulo, 2012.

Tese (doutorado)-- Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo.

Área de concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia.
Orientador: Prof. Dr. Michel Batlouni.

Descritores: 1.APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO. 2. HIPERTENSÃO. 3. ALDOSTERONA. 4. HIPERALDOSTERONISMO

USP/IDPC/Biblioteca/022/12

Dedicatória

A Simone, minha espetacular esposa,
pela dedicação, apoio, amor, e por acompanhar-me nas minhas
andanças.

Ao meu filho Lucas,
pela risada de cada dia que alimenta o meu espírito.

Aos meus pais João e Neusa,
pelo amor, educação e valores ensinados. Sem eles nada seria.

Aos meus irmãos Fábio e Marina,
pelo companheirismo e carinho.

Agradecimentos

Aos pacientes que, em prol da ciência, aceitaram fazer parte deste projeto, mesmo que sem benefício imediato.

A Diretoria do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelos ensinamentos desde o tempo da residência médica e pelas oportunidades de crescimento profissional.

Ao estatístico Bin Zhang, professor assistente da Divisão de Bioestatística e Epidemiologia, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Ohio, EUA, pela assistência e supervisão na análise estatística.

Aos Professores David Calhoun e Suzanne Oparil, Universidade do Alabama em Birmingham, EUA, por me iniciarem na pesquisa clínica, pela amizade e pelos valores ensinados.

Aos Professores Michael Stowasser e Richard Gordon, Universidade de Queensland, Brisbane, Austrália, pelo acolhimento, amizade e conhecimentos transmitidos.

Normalização adotada

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso,

Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. Introdução.....	1
1.1 Hipertensão arterial sistêmica.....	1
1.2 Hipertensão arterial refratária.....	2
1.3 Sal e hipertensão arterial resistente.....	5
1.4 Apneia obstrutiva do sono.....	7
2 Objetivos.....	11
3 Métodos.....	12
3.1 Delineamento do estudo.....	12
3.2 População estudada.....	12
3.3 Fatores de inclusão.....	12
3.4 Fatores de exclusão.....	12
3.5 Aferição da pressão arterial de consultório.....	13
3.6 Medida da circunferência do pescoço.....	13
3.7 Investigação da apneia obstrutiva do sono.....	13
3.8 Investigação laboratorial.....	14
3.9 Definições.....	15
3.10 Análise estatística.....	15

4 Resultados.....	17
4.1 Características da amostra.....	17
4.2 Hiperaldosteronismo.....	20
4.3 Apneia obstrutiva do sono.....	23
5 Discussão.....	29
6 Limitações do estudo.....	36
7 Conclusões.....	37
8 Referências.....	38

Lista de abreviaturas

AOS	apneia obstrutiva do sono
ARP	atividade da renina plasmática
AVE	acidente vascular encefálico
BRA	bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II
CAP	concentração de aldosterona plasmática
CPAP	pressão positiva contínua nas vias aéreas (em inglês)
CV	cardiovascular
DAC	doença arterial coronária
DRC	doença renal crônica
HAR	hipertensão arterial resistente
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HCTZ	hidroclorotiazida
IAH	índice de apneia-hiponeia
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
iECA	inibidor da enzima conversora de angiotensina II
IMC	índice de massa corpórea
MAPA	monitorização ambulatorial da pressão arterial
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
Ualdo	aldosterona urinária
UNa	sódio urinário
VE	ventrículo esquerdo

Lista de figuras

Figura 1 - Medicamentos anti-hipertensivos utilizados.....	19
Figura 2 - Prevalência de hiperaldosteronismo na população estudada.....	21
Figura 3 - Severidade da apneia obstrutiva do sono de acordo com o sexo.....	24
Figura 4 - Severidade da apneia obstrutiva do sono e circunferência do pescoço de acordo com os tercís de sódio urinário.....	25

Lista de tabelas

Tabela 1 - Características da população estudada	18
Tabela 2 - Características demográficas e bioquímicas dos pacientes com e sem hiperaldosteronismo.....	22
Tabela 3 - Regressão múltipla de preditores da intensidade da apnéia obstructiva do sono na população total.....	26
Tabela 4 - Regressão múltipla de preditores da intensidade da apneia obstructiva do sono em pacientes com hiperaldosteronismo.....	27
Tabela 5 - Regressão múltipla de preditores da intensidade da apneia obstructiva do sono em pacientes sem hiperaldosteronismo.....	28

Resumo

Pimenta E. *Apneia obstrutiva do sono em pacientes com hipertensão arterial refratária: avaliação da prevalência, intensidade e possíveis mecanismos fisiopatológicos* [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2012. p.52.

Apneia obstrutiva do sono (AOS) é um fator de risco independente para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, principalmente hipertensão arterial resistente, e doenças cardiovasculares. Hipertensão arterial resistente está associada à AOS, níveis elevados de aldosterona e dieta rica em sal. O objetivo do presente estudo foi determinar se a quantidade de sal na dieta e os níveis de aldosterona estão associados com a intensidade da AOS em pacientes com hipertensão arterial resistente. Noventa e sete pacientes com hipertensão arterial resistente foram avaliados com polissonografia noturna assistida e dosagem de aldosterona e sódio em urina coletada por 24h durante a dieta habitual. Hiperaldosteronismo foi definido como atividade da renina plasmática < 1 ng/mL/h e aldosterona urinária ≥ 12 µg/24h. Na população total estudada, a média de idade foi 55 ± 9 anos e 47,4% dos pacientes eram do sexo masculino. Em média, os pacientes estavam em uso de $4,3 \pm 1,1$ medicamentos anti-hipertensivos e a pressão arterial foi $156,3 \pm 22,4/88,9 \pm 13,3$ mmHg. A prevalência de AOS foi de 77,3% na população total estudada. Vinte e oito (28,9%) pacientes foram

diagnosticados como portadores de hiperaldosteronismo. A prevalência de AOS foi maior nos pacientes com do que nos pacientes sem hiperaldosteronismo (82,1% vs 75,4%), mas sem significância estatística. A análise univariada na população total demonstrou que o índice de apneia-hipopneia correlacionou-se positiva e significativamente com a circunferência do pescoço ($\rho=0,4362$, $p<0,0001$) e com o sódio urinário ($\rho=0,2269$, $p=0,0254$). Sexo masculino, circunferência do pescoço e sódio urinário estiveram positiva e significativamente associados ao índice de apneia-hipopneia em pacientes com hiperaldosteronismo. Nenhuma das variáveis selecionadas se associou com o índice de apneia-hipopneia entre os pacientes sem hiperaldosteronismo. Em conclusão, níveis elevados de aldosterona e dieta com sal estão associados com a severidade da AOS em pacientes com hipertensão arterial resistente. Esses achados sugerem que a restrição de sal na dieta pode ser uma estratégia terapêutica para a redução da severidade da AOS em pacientes com hipertensão arterial resistente e hiperaldosteronismo.

Descritores: Apneia obstrutiva do sono. Hipertensão. Aldosterona. Hiperaldosteronismo.

Abstract

Pimenta E. *Obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension: prevalence, severity and Possible pathophysiological mechanisms* [thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Affiliated to Universidade de São Paulo; 2012. p.52.

Obstructive sleep apnea is a strong and independent risk factor for the development of hypertension, particularly resistant hypertension, and cardiovascular diseases. Patients with resistant hypertension have a high prevalence of obstructive sleep apnea in association with elevated aldosterone levels and high salt intake. The objective was to determine if dietary salt and aldosterone levels are associated with severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. Ninety-seven patients with resistant hypertension were evaluated by overnight polysomnography and 24-hour urinary sodium excretion and aldosterone while ingesting their usual diet. Hyperaldosteronism was defined as plasma renin activity <1 ng/mL/h and urinary aldosterone ≥ 12 μ g/24 h. Overall, mean age was 55 ± 9 years and 47.4% were males. Mean clinic blood pressure was $156.3 \pm 22.4/88.9 \pm 13.3$ mmHg on an average 4.3 ± 1.1 antihypertensive medications. Prevalence of obstructive sleep apnea was 77.3% within the entire population. Twenty-eight (28.9%) of patients were diagnosed with hyperaldosteronism. The prevalence of obstructive sleep apnea tended to be higher in patients with than without (82.1% vs 75.4%) hyperaldosteronism,

but the difference did not reach statistical significance. In the univariate analysis among all patients, apnea-hypopnea index correlated significantly with neck circumference ($\rho=0.4362$, $p<0.0001$) and urinary sodium excretion ($\rho=0.2269$, $p=0.0254$). Gender, neck circumference and urinary sodium excretion were positively and significantly associated with apnea-hypopnea index in patients with hyperaldosteronism. None of the selected variables were associated with apnea-hypopnea index in patients without hyperaldosteronism. In conclusion, the current findings suggest that both aldosterone and dietary salt are related to severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. Our results support dietary salt restriction as a treatment strategy for reduction of obstructive sleep apnea severity in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism.

Descriptors: Obstructive sleep apnea. Hypertension. Aldosterone. Hyperaldosteronism.

1 Introdução

1.1 Hipertensão arterial sistêmica

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a principal causa de mortalidade e a terceira maior causa de morbidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Mundialmente, 7,6 milhões de mortes prematuras, 54% dos acidentes vasculares encefálicos (AVE) e 47% da doença coronariana isquêmica são atribuídas à HAS.¹ Aproximadamente 69% das pessoas que apresentam o primeiro evento coronariano agudo, 77% dos que apresentam o primeiro AVE e 74% dos que desenvolvem insuficiência cardíaca congestiva (ICC) são portadores de HAS.² A análise de dados mundiais indica que 26,4% da população adulta (20-80 anos) era portadora de HAS no ano 2000 e estima-se que 29,2% desta população terá HAS em 2025.³ Em termos de números absolutos, 972 milhões de pessoas eram hipertensas em 2000, esperando-se um aumento de até 60% em relação a esse número, com aproximadamente 1,56 bilhão de pessoas hipertensas em 2025.

HAS é definida, para a população geral adulta com idade superior a 18 anos, como pressão arterial (PA) sistólica (PAS) e/ou diastólica (PAD) superior ou igual a 140/90 mmHg.^{4,5,6} É recomendado que pacientes com alto risco cardiovascular (CV), incluindo aqueles com diabetes melito, doença renal crônica (DRC) ou doença arterial coronária (DAC) apresentem PA inferior a 130/80-85 mmHg.^{4,5} As metas pressóricas recomendadas pela Sociedade Brasileira de Nefrologia em pacientes com DRC e proteinúria

menor que 1,0 g/dia é 130/80 mmHg, e, em pacientes com DRC e proteinúria acima de 1,0 g/dia, 125/75 mmHg.⁷ Contudo, o valor estipulado para a definição de HAS é arbitrário por não apresentar um nível específico acima do qual as complicações renais ou CV comecem a ocorrer. Por exemplo, uma meta-análise que incluiu 61 estudos epidemiológicos com seguimento longo e mais de um milhão de indivíduos com idade 40-89 anos demonstrou aumento linear e contínuo entre mortalidade por doenças CV e PA.⁸ Aumentos de 20 mmHg na PAS ou 10 mmHg na PAD acima de 115/75 mmHg duplicam a mortalidade por DAC ou AVE. Além disso, estudos longitudinais na população de Framingham indicam que as pessoas anteriormente classificadas como portadoras de PA normal ou normal-alta (120-139/80-89 mmHg) apresentam risco aumentado de desenvolver HAS e suas complicações com o aumento da idade.^{9, 10} Em relação ao paciente, a validade da definição de HAS é questionada pelo fato da PA variar a cada batimento cardíaco e os níveis pressóricos poderem ser influenciados por fatores pessoais (quem afere a PA), fatores ambientais (residência ou consultório) e sob quais circunstâncias (trabalho, estresse, etc) em que a PA é aferida. No entanto, a definição de HAS é necessária e útil para o estudo e desenvolvimento de políticas de saúde para a população e para orientar a investigação e o tratamento de cada paciente.

1.2 Hipertensão arterial resistente

Hipertensão arterial refratária ou resistente (HAR) é definida como PA que permanece acima dos níveis considerados ideais, apesar do uso de três

ou mais medicamentos anti-hipertensivos em doses eficazes e, sendo um deles, preferencialmente um diurético.^{6,11} Pacientes com PA controlada, mas que necessitam quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos ou pacientes com PA não controlada com três ou mais medicamentos anti-hipertensivos de outras classes e que são intolerantes a diuréticos também devem ser considerados portadores de HAR.¹¹ Esta definição busca identificar pacientes com alto risco CV, e que podem se beneficiar de investigação e tratamento específicos.

HAR é um problema comumente encontrado na prática clínica.^{12,13} Dados provenientes de estudos clínicos sugerem que 30-50% dos pacientes hipertensos possuem HAR. Assim, no estudo *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) 34,4% dos pacientes randomizados permaneceram com a PA fora da meta estabelecida e 27,3% estavam em uso de três ou mais medicações anti-hipertensivas após 5 anos de acompanhamento.¹⁴ No estudo *International Verapamil SR-Trandolapril Study* (INVEST), 51% dos pacientes necessitaram de três ou mais fármacos anti-hipertensivos após 24 meses de acompanhamento.¹⁵ No entanto, estudos específicos mostram que a prevalência de HAR é menor do que aquela demonstrada por grandes estudos clínicos. Utilizando dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2003 a 2008, 8,9% dos pacientes hipertensos foram encontrados com HAR.¹⁶ Entre os pacientes hipertensos tratados, 12,8% eram portadores de HAR. Comparados com os pacientes hipertensos controlados com até 3 classes, aqueles com HAR tinham idade mais avançada, maior prevalência de afrodes-

cendentes e apresentavam maior índice de massa corpórea (IMC). Também se apresentavam com maior prevalência de comorbidades como albuminúria, doença coronária, ICC, AVE, diabetes melito e função renal comprometida. Em outro estudo, 8.295 entre 68.045 (12,2%) pacientes hipertensos tratados foram considerados resistentes ao tratamento anti-hipertensivo, mas apenas 7,6% apresentavam PA não controlada pela monitorização ambulatorial da PA (MAPA).¹⁷

A prevalência de hipertensão secundária é maior em pacientes com HAR do que na população hipertensa em geral. As causas secundárias mais comuns de HAR são hiperaldosteronismo, DRC, estenose da artéria renal e AOS.¹² A prevalência de hipertensão secundária aumenta com a idade, sobretudo devido à maior incidência de DRC e estenose da artéria renal.

Sabe-se atualmente que o hiperaldosteronismo é uma das principais causas de hipertensão secundária e que contribui para a resistência ao tratamento.^{18,19,20,21,22,23,24} Entre pacientes não-tratados, a prevalência de hiperaldosteronismo aumenta de acordo com o grau da hipertensão: 2% em pacientes com hipertensão estágio 1, 8% em pacientes com hipertensão estágio 2 e 13% em estágio 3.¹⁸ A prevalência de hiperaldosteronismo é ainda maior em pacientes com HAR, variando de 17% a 22% em diversos estudos.^{25,26,27,28} Numa avaliação prospectiva dos pacientes encaminhados à Clínica de Hipertensão da Universidade do Alabama em Birmingham, EUA, 18 de 88 (20%) pacientes apresentavam hiperaldosteronismo baseado na atividade da renina plasmática suprimida e elevada excreção urinária de aldosterona em 24h na vigência de uma dieta hipersódica.²⁵

A síndrome de excesso de aldosterona foi descrita pela primeira vez por Jerome Conn, em 1955, em um paciente com hipopotassemia, HAS grave e tumor adrenal.²⁹ Entretanto, o conceito moderno de hiperaldosteronismo difere do aldosteronismo primário clássico. Não são mais necessários hipopotassemia e tumores adrenais para estabelecer o diagnóstico de hiperaldosteronismo. Na verdade, uma porcentagem substancial de pacientes com hiperaldosteronismo tem níveis normais de potássio. Na experiência de alguns grupos, mais de 50% dos portadores de hiperaldosteronismo e HAR têm concentração normal de potássio ou nunca precisaram de suplementação de potássio.^{30, 31, 32}

1.3 Sal e hipertensão arterial resistente

A expansão volêmica decorrente de dieta hipersódica, retenção de sódio secundária à DRC e/ou falta de uso adequado de diuréticos pode causar HAR.^{33,34,35,36} Os diuréticos são a base do tratamento dos pacientes cuja PA não pode ser controlada com diversos agentes de outras classes de fármacos. Além disso, a redução do sal na alimentação é um bom tratamento auxiliar em pacientes com HAR, sobretudo porque aumenta a eficácia dos medicamentos anti-hipertensivos.

Apesar do grande número de estudos clínicos demonstrando os benefícios da redução dietética de sal em pacientes hipertensos em geral, poucos analisaram o efeito da dieta com baixo teor de sal em pacientes com HAR. Em um estudo prospectivo, 16 pacientes com HAR, definida como PA

não controlada com medicamentos anti-hipertensivos prescritos em doses máximas, incluindo um diurético e um bloqueador simpático, foram submetidos a uma dieta restrita de sal (10 mmol de sódio/dia) combinada com altas doses de diuréticos [hidroclorotiazida (HCTZ) 100 mg ou furosemida 80-200 mg/dia] após a suspensão dos demais medicamentos anti-hipertensivos.³⁷ As PAS e PAD reduziram, em média, 21 e 7 mmHg, respectivamente. Apesar da significativa redução pressórica atingida, esse estudo tem poucas aplicações práticas na atualidade, por diversas causas: (1) a definição de HAR utilizada no estudo difere da atual; (2) a redução de sal utilizada (<1,0 g sal/dia) seria praticamente impossível de atingir sem o uso de refeições especialmente preparadas por nutricionistas; e (3) o estudo não avaliou a eficácia da dieta hipossódica em conjunto com a terapia anti-hipertensiva usual.

Mais recentemente, um estudo prospectivo, cruzado e randomizado comparou o efeito pressórico de uma dieta de alto (>250 mmol sódio ou 14,3 g sal/dia) e baixo (<50 mmol sódio ou 2,8 g sal/dia) teor de sal em 12 pacientes com HAR.³⁸ Os pacientes selecionados utilizavam em média 3,5 medicamentos anti-hipertensivos incluindo um diurético tiazídico (HCTZ 25 mg/dia) e um inibidor da enzima conversora de angiotensina II (iECA) ou bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II (BRA). Todos os participantes receberam a dieta de baixo e alto teor de sal por uma semana intercalada por duas semanas da dieta usual. A aderência à dieta foi confirmada por meio da excreção urinária de sódio em 24h.

A dieta com baixo teor de sal reduziu a PAS e PAD de consultório em 22,7 e 9,1 mmHg, respectivamente, comparado à dieta com alto teor de sal. A redução pressórica registrada pela MAPA foi semelhante à obtida no consultório e constante no período de 24h. O efeito anti-hipertensivo obtido com a dieta de baixo teor de sal em pacientes com HAR foi o maior já demonstrado e é comparado ao efeito combinado de dois medicamentos anti-hipertensivos.³⁹

1.4 Apneia obstrutiva do sono

AOS, definida como obstrução completa ou parcial recorrente das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em períodos de apneia, dessaturação de oxihemoglobina e despertares freqüentes com conseqüente sonolência diurna, é um fator de risco independente para a presença e desenvolvimento da HAS.^{40,41,42,43,44} A prevalência da AOS varia de acordo com a população estudada. Na população geral, estima-se que 20 a 33% das pessoas sejam portadoras de AOS.^{44,45} Entre os portadores de HAS, 38-56% são diagnosticados com AOS.^{46, 47} A prevalência é ainda maior em pacientes portadores de HAR, com prevalência que varia de 64 e 83%.⁴⁷ Estudos transversais indicam que a intensidade da AOS, classificada de acordo com o índice de apneia-hiponeia (IAH) por hora de sono durante a polissonografia, está relacionada com a PA e que a HAS em pacientes com AOS é mais frequentemente severa e resistente ao tratamento.^{41,48} Entre 42 pacientes com HAR encaminhados a um centro universitário de hipertensão, 83% eram portadores de AOS com IAH igual ou superior a 10 eventos/h.⁴⁶

Em estudo realizado no Brasil, 125 pacientes com HAR foram investigados para causas de hipertensão arterial secundária como AOS, síndrome de Cushing e hiperaldosteronismo primário.⁴⁷ AOS, definida como IAH superior a 15 eventos/h, e hiperaldosteronismo primário foram as duas causas secundárias mais comumente diagnosticadas, em 64% e 5,6% dos pacientes, respectivamente.

Contudo, a relação causal entre AOS e HAS não está bem definida. Estudos demonstram que o tratamento padrão da AOS utilizando-se pressão positiva contínua nas vias aéreas (do inglês, “CPAP”) produz mínimos efeitos na PA com redução média de 2,5 mmHg.^{40,49,50,51} Contudo, o CPAP parece apresentar maior efeito anti-hipertensivo nos pacientes com hipertensão grave. Em um estudo retrospectivo, o tratamento com CPAP foi avaliado em pacientes hipertensos portadores de AOS definida como IAH superior a 5 eventos/h.⁵² Após um ano de tratamento com CPAP, a PA reduziu significativamente em pacientes com HAR, mas não em pacientes com HAS controlada. Em outro estudo, 64 pacientes com HAR confirmadas por MAPA (PA de consultório >140/90 mmHg e PA 24h >125/80 mmHg) e AOS (IAH >15 eventos/h) foram randomizados para tratamento com CPAP adicionado ao tratamento medicamentoso convencional ou tratamento medicamentoso isolado.⁵³ A redução na PAD média em 24h foi significativamente maior em pacientes com HAR que utilizaram CPAP do que em pacientes randomizados para tratamento médico isolado ($-4,9 \pm 6,4$ vs. $0,1 \pm 7,3$ mmHg). As reduções na PAD na vigília e nas PAS e PAD em 24 h foram maiores nos pacientes que utilizaram CPAP por um período superior a 5,8h

por noite. Estes resultados sugerem que AOS deve ser investigada em pacientes com HAR e que o tratamento com CPAP deve ser prescrito se indicado. Contudo, a AOS parece estar associada à HAR, mas seu tratamento não parece produzir efeitos significantes na PA.

Estudos recentes têm sugerido que a aldosterona pode ser um mecanismo comum entre a AOS e a HAR.^{54, 55} Em uma análise transversal de 114 pacientes com HAR, indivíduos com alto risco para AOS, de acordo com o questionário de Berlim, apresentaram risco duas vezes maior de hiperaldosteronismo comparado com aqueles com baixo risco para AOS.⁵⁶ Posteriormente, o mesmo grupo demonstrou correlação entre níveis de aldosterona e intensidade da AOS em pacientes com HAR.⁵⁷ A concentração plasmática de aldosterona apresentou relação positiva e contínua com IAH em pacientes com HAR, mas não em indivíduos normotensos ou em pacientes com HAS controlada.

A espironolactona, que é um bloqueador dos receptores mineralocorticóides e mostra comprovada eficácia anti-hipertensiva em pacientes com HAR, parece melhorar a intensidade da AOS em pacientes hipertensos refratários. Em um estudo prospectivo aberto de 12 pacientes com HAR e AOS, definida como IAH superior ou igual a 15 eventos/h, a polissonografia foi repetida após o tratamento com espironolactona por 8 semanas.⁵⁸ O IAH, índice de hipóxia, peso e PA de consultório e ambulatorial reduziram e a atividade de renina plasmática aumentou de forma significativa após o tratamento, sugerindo que a retenção hídrica induzida pela aldosterona pode aumentar a magnitude da AOS.

Apesar de a AOS ser altamente prevalente entre os pacientes com HAR, não está bem estabelecido se essa relação é apenas uma associação ou se existe relação causa-efeito. O pequeno efeito na redução da PA com o uso do CPAP favorece a relação de associação e não a de causa-efeito. Devido a essas duas doenças serem frequentemente encontradas na prática clínica e estarem independentemente associadas ao aumento do risco CV, é essencial a exploração de possíveis mecanismos fisiopatológicos que conectem essas duas condições para que se possam estabelecer novas estratégias terapêuticas.

2 Objetivos

Primário

Avaliar se existe prevalência de AOS em pacientes com HAR.

Secundários

1. Se dieta salina e a secreção de aldosterona influem na intensidade da AOS.
2. Se existem mecanismos fisiopatológicos comuns entre AOS e HAR.

3 Métodos

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de coorte transversal observacional não controlado, com pacientes recrutados de forma consecutiva de 2006 a 2008

3.2 População estudada

Pacientes encaminhados ao Departamento de Biologia Vascular e Hipertensão Arterial da Universidade do Alabama em Birmingham, EUA. O protocolo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes de iniciarem o estudo. Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico, testes laboratoriais e polissonografia.

3.3 Fatores de inclusão

- idade ≥ 18 anos;
- qualquer raça, e de ambos os sexos;
- assintomáticos, do ponto de vista CV;
- portadores de HAR.

3.4 Fatores de exclusão

- causas secundárias de hipertensão arterial (exceto hiperalosteronismo) como Síndrome de Cushing, feocromocitoma e estenose da artéria renal;

- pacientes com história prévia de doença aterosclerótica (infarto agudo do miocárdio ou AVE ocorrido até 6 meses antes da consulta), ICC, tabagistas e diabéticos em uso de insulina.

3.5 Aferição da pressão arterial de consultório

A PA arterial de consultório foi aferida com os pacientes na posição sentada por pelo menos 5 minutos, utilizando esfigmomanômetro de mercúrio devidamente calibrado e com manguito apropriado para a circunferência do braço de acordo com as diretrizes atuais.^{5,6} Três medidas consecutivas com intervalos de 5 minutos foram obtidas e a média das duas últimas foi incluída no estudo.

3.6 Medida da circunferência do pescoço

A circunferência do pescoço foi aferida com o paciente na posição ortostática e coluna ereta. A fita métrica foi posicionada na menor circunferência do pescoço, logo acima da proeminência laríngea.

3.7 Investigação da apneia obstrutiva do sono

Os pacientes foram estudados com polissonografia noturna assistida e incluiu a monitorização simultânea de fluxo de ar, movimentos respiratórios com a utilização de sensores torácicos e abdominais, saturação de oxigênio por oxímetro de pulso, ritmo cardíaco com derivação eletrocardiográfica única, eletrooculograma bilateral e eletromiograma submental e tibial.⁵⁹ IAH foi calculado como o número de total de apneia mais o número total de

hipopneia dividido pelo número de horas de sono. Os períodos do sono foram classificados de acordo com os critérios de Rechtschaffen e Kales.⁶⁰ O período de sono e os eventos noturnos foram supervisionados continuamente por um técnico em polissonografia. Os resultados dos estudos polissonográficos foram confirmados por um especialista em sono sem o conhecimento da identidade e condições clínicas dos pacientes.

3.8 Investigação laboratorial

A investigação laboratorial foi realizada ambulatorialmente e incluiu concentração de aldosterona (CAP) e atividade da renina plasmática (ARP), potássio sérico e creatinina. A coleta de sangue foi realizada no período da manhã, com pelo menos 2 horas após o despertar e com o paciente na posição sentada por pelo menos cinco minutos. Aldosterona (Ualdo) e sódio (UNa) foram medidos em urina coletada por 24h e durante a dieta habitual do paciente. Tipos e doses das medicações não foram alterados por no mínimo quatro semanas antes do paciente iniciar o estudo, com exceção de espironolactona, triamtereno e amilorida que foram suspensas no mínimo seis semanas antes do início do projeto

CAP, ARP, Ualdo e UNa foram dosados com a utilização de técnicas laboratoriais padrão. A técnica de radioimunoensaio foi utilizada para a dosagem de CAP, ARP e Ualdo (*Quest Diagnostics*, Atlanta, GA, EUA para dosagem de CAP e ARP; *Mayo Clinic Laboratories* para dosagem de Ualdo). O *clearance* de creatinina foi calculado usando a creatinina sérica e a sua excreção urinária em 24h.

3.9 Definições

HAR foi definida como PA de consultório não controlada ($>140/90$ mmHg) em duas ou mais visitas clínicas e concomitante tratamento com três ou mais medicamentos anti-hipertensivos de diferentes classes utilizados em doses otimizadas.⁶

Hiperaldosteronismo foi definido como $ARP < 1$ ng/mL/h e $UAldo \geq 12$ μ g/24h de acordo com as diretrizes atuais.⁶¹ Os demais pacientes foram classificados sem hiperaldosteronismo.

Apneia foi definida como a parada completa do fluxo de ar por um período ≥ 10 segundos.

Hipopneia foi definida como redução $\geq 30\%$ na amplitude do fluxo de ar por um período ≥ 10 segundos acompanhado de redução $>4\%$ na saturação de oxigênio ou sinais de despertar fisiológico caracterizados por atividade alfa de no mínimo três segundos.

AOS foi definida como IAH superior ou igual a 5 eventos por hora.⁶⁰

Os participantes foram classificados de acordo com os tercis de UNa em dieta leve (<138 mEq/24 h), moderada (138 a 198 mEq/24 h) e de alto sal (>198 mEq/24 h).

3.10 Análise estatística

Para a análise estatística foram utilizados os programas SAS 9.3 (Cary, North Carolina) e GraphPad Prism 5.0 (San Diego, California). Todos os valores foram expressos como média $\pm$ desvio-padrão ou diferentemente se indicado. Variáveis categóricas foram comparadas utilizando-se o teste

exato de Fisher e as variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas utilizando-se o teste-*t* de *Student*. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar variáveis contínuas com distribuição não normal. Análise de regressão linear simples e múltipla foram utilizadas para exploração dos fatores que influenciam a AOS. Significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

4 Resultados

4.1 Características da amostra

Foram estudados 97 pacientes com HAR cujas características encontram-se na Tabela 1. A média de idade foi 55 ± 9 anos, 47,4% dos pacientes eram do sexo masculino e 48,5% eram negros. Em média, os pacientes estavam em uso de $4,3 \pm 1,1$ medicamentos anti-hipertensivos e a pressão arterial foi $154,0 \pm 22,4/88,9 \pm 13,3$ mmHg. Os pacientes eram na sua maioria obesos, eram portadores de HAS de longa duração, função renal normal, Uald elevada, ARP suprimida e alta ingestão de sódio.

Os pacientes estavam em uso de iECA, BRA, alfabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores e diuréticos tiazídicos (Figura 1). Nenhum dos pacientes estava em uso de diuréticos poupadores de potássio ou bloqueador dos receptores mineralocorticóides.

Tabela 1 - Características da população estudada

Características	Total (n=97)
Masculino (%)	47,4
Negros (%)	48,5
Idade (anos)	55,2±9,0
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	33,5±6,7
Circunferência do pescoço (cm)	42,2 (38,1-45,1)*
Duração da hipertensão (anos)	15,0(9,8-25,0)*
Número de medicamentos anti-hipertensivos	4,3±1,1
Potássio sérico (mEq/L)	3,9 (3,6-4,1)*
Clearance de creatinina (ml/min)	115,5±37,4
Concentração de aldosterona plasmática (ng/dL)	9,4 (7,1-14,1)*
Atividade de renina plasmática (ng/mL/h)	1,0 (0,6-3,4)*
Relação aldosterona/renina plasmática	8,8 (3,7-20,7)*
Sódio urinário (mEq/24h)	164,0(123,5-230,5)*
Aldosterona urinária (mcg/24h)	11,0 (6,8-15,0)*
Índice de apneia-hipopneia (eventos/h)	10,2 (5,2-22,8)*
Pressão arterial de consultório (mmHg)	
Sistólica	154,0(138,0-176,0)*
Diastólica	88,9±13,3

*mediana (percentis 25-75)

Figura 1 – Medicamentos anti-hipertensivos utilizados na população estudada. iECA, inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II; BB, beta bloqueadores; BCC, bloqueadores dos canais de cálcio; AB, alfa-bloqueadores.

4.2 Hiperaldosteronismo

Vinte e oito pacientes foram diagnosticados com hiperaldosteronismo, resultando em prevalência de 28,9% na amostra estudada (Figura 2). As características dos pacientes com e sem hiperaldosteronismo estão expostas na Tabela 2. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à idade, sexo, IMC, circunferência do pescoço, UNa, IAH, PAS e PAD. O *clearance* da creatinina, a CAP e a relação aldosterona/renina plasmática foram significativamente maiores nos pacientes com hiperaldosteronismo.

Figura 2 – Prevalência de hiperaldosteronismo na população estudada.

Tabela 2 - Características demográficas e bioquímicas dos pacientes com e sem hiperaldosteronismo

Características	Sem hiperaldosteronismo	Com hiperaldosteronismo	p
	(n = 69)	(n = 28)	
Masculino (%)	44,9	53,6	0,440
Idade (anos)	53,5±9,5	54,9±7,7	0,839
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	33,2±7,0	34,3±6,0	0,452
Circunferência do pescoço (cm)	41,3±4,7	42,3±3,8	0,343
Clearance de creatinina (ml/min)	109,7±36,4	129,9±36,5	0,015
Concentração de aldosterona plasmática (ng/dL)	10,0±5,6	13,9±7,1	0,005
Relação aldosterona/renina plasmática	8,9±9,3	27,7±18,2	<0,0001
Sódio urinário (mEq/24h)	174,1±74,8	188,9±81,4	0,392
Índice de apneia-hipopneia (eventos/h)	16,5±17,9	17,5±15,9	0,4495
Pressão arterial de consultório (mmHg)			
Sistólica	155,1±23,2	159,0±20,5	0,448
Diastólica	88,9±13,9	89,0±11,8	0,987

4.3 Apneia obstrutiva do sono

A prevalência de AOS na população total estudada foi 76,7%. A prevalência de AOS foi maior nos pacientes com hiperaldosteronismo (82,1% vs 75,4%), mas sem significância estatística.

O IAH foi significativamente maior nos homens do que nas mulheres (Figura 3). Houve aumento progressivo no IAH e circunferência do pescoço de acordo com os tercís de UNa (Figura 4). A intensidade da AOS ($22,0 \pm 20,6$ vs. $10,6 \pm 10,5$ eventos/h, $p=0,0085$) e a circunferência do pescoço ($43,8 \pm 3,9$ vs. $39,6 \pm 4,4$ cm, $p<0,0001$) foram significativamente maiores nos pacientes incluídos no terceiro tercil do que naqueles incluídos no primeiro tercil de UNa.

Na população total estudada a análise univariada mostrou correlação significativa e positiva entre a magnitude da AOS e a circunferência do pescoço ($\rho=0,4362$, $p<0,0001$) e o UNa ($\rho=0,2269$, $p=0,0254$). IAH não se correlacionou de forma significativa com CAP, Ualdo e ARP. A análise de regressão múltipla não identificou nenhuma variável associada com o IAH (Tabela 3). No modelo de regressão por etapas, apenas a circunferência do pescoço apresentou associação com o IAH ($p<0,0001$).

Sexo masculino, circunferência do pescoço e UNa estiveram positiva e significativamente associados ao IAH em pacientes com hiperaldosteronismo (Tabela 4). Nenhuma das variáveis selecionadas se associou com o IAH entre os pacientes sem hiperaldosteronismo (Tabela 5).

Figura 3 - Severidade da apnéia obstrutiva do sono de acordo com o sexo.

Figura 4 - Severidade da apneia obstrutiva do sono e circunferência do pescoço de acordo com os tercis de sódio urinário.

Tabela 3 - Regressão múltipla de preditores da intensidade da apneia obstrutiva do sono na população total.

Característica	95% Intervalo de confiança		p
Idade	-0,41	0,40	0,9833
Raça	-9,52	4,95	0,5313
Gênero	-6,92	14,86	0,4704
Circunferência do pescoço	-0,10	2,57	0,0694
Índice de massa corpórea	-0,73	0,78	0,9452
Aldosterona urinária	-0,58	0,54	0,9451
Sódio urinário	-0,03	0,07	0,3978

Tabela 4 - Regressão múltipla de preditores da intensidade da apneia obstrutiva do sono em pacientes com hiperaldosteronismo

Característica	95% Intervalo de confiança		p
Idade	-0,29	1,53	0,1715
Raça	-16,00	17,04	0,9475
Gênero	-41,34	-2,15	0,0314
Circunferência do pescoço	1,32	6,40	0,0049
Índice de massa corpórea	-1,73	0,67	0,3695
Aldosterona urinária	-0,58	1,46	0,3802
Sódio urinário	0,02	0,19	0,0137

Tabela 5 - Regressão múltipla de preditores da intensidade da apneia obstrutiva do sono em pacientes sem hiperaldosteronismo

Característica	95% Intervalo de confiança		p
Idade	-0,49	0,45	0,9401
Raça	-13,02	4,42	0,3271
Sexo	-3,03	23,51	0,1280
Circunferência do pescoço	-0,83	2,45	0,3265
Índice de massa corpórea	-0,73	1,15	0,6519
Aldosterona urinária	-1,01	0,77	0,7900
Sódio urinário	-0,08	0,06	0,7782

5 Discussão

Este estudo mostrou que nos pacientes com HAR, a prevalência de AOS e hiperaldosteronismo é alta, e que a intensidade da AOS em pacientes com hiperaldosteronismo está relacionada ao UNa, sendo este último um marcador direto da quantidade de sal na dieta.

Estudos prévios demonstraram a alta prevalência de AOS e hiperaldosteronismo em pacientes com HAR. O HP vem sendo considerado uma das causas mais frequentes de hipertensão secundária e que contribui para a resistência ao tratamento. O aumento de sua prevalência deve-se ao fato de que a hipopotassemia e a presença de tumor na glândula adrenal não são mais considerados requisitos essenciais para o diagnóstico de HP. Na verdade, a maioria dos pacientes diagnosticados com HP apresenta nível sérico de potássio normal.^{30, 62} Entre pacientes não-tratados, a prevalência de hiperaldosteronismo aumenta de acordo com o grau da hipertensão: 2% em pacientes com hipertensão em estágio 1, 8% em pacientes em estágio 2 e 13% em estágio 3.¹⁸

No presente estudo a prevalência de hiperaldosteronismo (29%) foi acima da descrita por outros grupos. Estudos anteriores demonstraram a prevalência de hiperaldosteronismo entre 17% e 22% entre pacientes com HAR.^{25,26,27,28} Num estudo conduzido em Seattle, EUA, hiperaldosteronismo foi diagnosticado em 17% dos pacientes com HAR. Resultados similares foram descritos em Oslo, Noruega, onde os pesquisadores diagnosticaram

hiperaldosteronismo em 23% dos portadores de HAR.²⁷ Estudo brasileiro recente avaliou a prevalência de diferentes causas de hipertensão secundária em 125 pacientes com HAR.⁴⁷ Hiperaldosteronismo foi a segunda causa mais comum de hipertensão arterial secundária, embora diagnosticado em apenas 5,6% dos pacientes. A variação nas prevalências de hiperaldosteronismo em pacientes com HAR deve-se à diferença entre as populações estudadas, o uso concomitante de medicamentos anti-hipertensivos, os métodos laboratoriais empregados na dosagem de aldosterona e renina e, principalmente, os critérios diagnósticos utilizados.

A AOS é um achado comum em pacientes com HAR.^{40,46,57,63,64} Um estudo realizado no Canadá – que definiu a AOS como $IAH \geq 10$ eventos/h – avaliou a prevalência de distúrbios do sono em 41 portadores de HAR. AOS, foi diagnosticada em 83% dos pacientes.⁴⁶ No estudo brasileiro, AOS – definida como $IAH > 15$ eventos/h – foi diagnosticada em 64% dos pacientes⁴⁰. A variação na prevalência de AOS entre os pacientes com HAR deve-se à diferença nas populações e no valor de IAH utilizado no diagnóstico. Neste trabalho, a prevalência de AOS (76,7%) foi similar aos estudos anteriores e considerou o critério diagnóstico sugerido pelas diretrizes atuais.⁵⁹

Estudos recentes têm demonstrado que a aldosterona pode ser um fator comum à AOS e à HAR.^{54,55} No presente estudo, a prevalência de AOS foi maior entre os pacientes com HP, apesar de não ter atingido significância estatística. Em um estudo transversal com 114 pacientes portadores de HAR, o diagnóstico de hiperaldosteronismo foi o dobro em indivíduos com

alto risco de AOS, de acordo com o Questionário de Berlim, comparado com pacientes considerados com baixo risco.⁵⁶ Nesse mesmo estudo, os pacientes com alto risco de AOS apresentaram reduzida ARP e níveis elevados de Ualdo comparado com os pacientes com baixo risco de AOS. Contudo, a relação entre níveis de aldosterona e intensidade da AOS não está totalmente esclarecida. Em um estudo prospectivo, pacientes com AOS moderada e severa sem doenças cardiovasculares concomitantes e com PA normal, apresentaram níveis de aldosterona e renina semelhantes ao grupo controle.⁶⁵ No presente estudo, não houve relação entre a intensidade da AOS e níveis de aldosterona plasmática ou urinária.

Estudos observacionais têm demonstrado que o excesso de sal na dieta está relacionado, não somente ao desenvolvimento e intensidade da HAS⁶⁶ e aumento do risco CV⁶⁷, mas também à osteoporose⁶⁸, neoplasia gástrica^{69,70}, asma⁷¹ e úlceras gastroduodenais⁷². Os resultados deste trabalho ajudam a ampliar a lista de condições associadas à alta ingestão salina. Desse modo, o UNa correlacionou-se positivamente ao IAH, sugerindo que o uso abusivo de sal pode estar relacionado à intensidade da AOS em pacientes com HAR e hiperaldosteronismo.

Os mecanismos pelos quais a aldosterona e o sal poderiam causar AOS e HAR não estão definidos, mas diferentes achados sugerem que retenção hídrica pode ser um importante fator comum às duas condições. A AOS é caracterizada pela interrupção repetitiva da ventilação durante o sono causado pelo estreitamento do espaço aéreo faríngeo. Obesidade com

consequente redução do espaço aéreo faríngeo e aumento dos tecidos moles adjacentes são achados comuns em pacientes com AOS.

Estudos observacionais têm utilizado tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética para avaliação das vias aéreas superiores e tecidos moles bem como para medir o volume do espaço aéreo em pacientes com distúrbios do sono. Volume da língua e das paredes laterais das vias aéreas superiores têm sido considerados como fatores de risco independentes para AOS.⁷³ Estudo recente também demonstrou que a intensidade da AOS em pacientes com HAR está relacionada ao deslocamento de fluidos das extremidades inferiores para a região do pescoço durante à noite quando o paciente adota a posição supina.⁷⁴

Um estudo observacional avaliou a relação entre ingestão de sal e AOS em 54 pacientes com ICC. Observou-se que a quantidade de sal na dieta e a função renal estiveram, respectivamente, direta e indiretamente relacionadas ao grau da AOS, sugerindo que, nos pacientes com ICC, a AOS guardou estreita relação à retenção hídrica secundária aos efeitos combinados de alta ingestão de sal, disfunção renal e deslocamento de fluidos para a região cervical.⁷⁵ Vale observar que a ingestão de sal foi avaliada apenas por meio de questionários e não com dosagem urinária de sódio.

Por ser este estudo observacional, causalidade não pode ser determinada. Contudo, esta investigação demonstrou que o UNa é um fator independentemente associado à intensidade da AOS em pacientes com hiperaldosteronismo e que, indivíduos incluídos no terceiro tercil de UNa

comparados com os do primeiro tercil, apresentam maior circunferência do pescoço e AOS mais intensa. O presente estudo, associado aos achados de relatos anteriores, reforçam a hipótese de que a retenção hídrica induzida pela aldosterona e sal, contribui de forma importante para a intensidade da AOS em pacientes com HAR.

Múltiplos estudos têm demonstrado que o tratamento medicamentoso com espironolactona reduz significativamente a PA em pacientes com HAR.^{76,77,78,79,80} Um deles, recente, também demonstrou que a espironolactona reduziu não só a PA, mas também o grau da AOS em pacientes com HAR. Em outro, prospectivo aberto, 12 pacientes com HAR e AOS consideradas de moderada a grave (IAH ≥ 15 eventos/h), tiveram espironolactona adicionada ao tratamento anti-hipertensivo prévio. A polissonografia repetida após oito semanas de tratamento revelou que o IAH baixou em todos os pacientes, com uma redução média de 50%.⁵⁸ Este estudo fortalece a hipótese da interação sódio-aldosterona na retenção hídrica crônica como importante mediador da intensidade da AOS.

Trabalhos experimentais indicam que os efeitos deletérios da aldosterona ocorrem apenas na presença de alta ingestão de sal.⁸¹ Em um dos primeiros estudos que descreveu essa interação, Christian Brilla e Karl Weber demonstraram que ratos com hiperaldosteronismo e alimentados com uma dieta rica em sal desenvolveram significativa fibrose miocárdica, ao contrário daqueles com hiperaldosteronismo e sem a dieta rica em sal não desenvolveram as mesmas lesões.⁸² Da mesma forma, ratos sem hiperaldosteronismo, mas alimentados com a dieta rica em sal também não

desenvolveram lesões semelhantes, sugerindo que altos níveis de aldosterona e alta ingestão de sódio são necessários para causar lesões em órgãos-alvo. Em outro estudo, com um modelo experimental transgênico de hiperaldosteronismo, camundongos alimentados com dieta regular, ou seja, não rica em sal, não apresentaram lesões miocárdicas.⁸³

Apesar da interação entre aldosterona e sal ser bem conhecida em modelos experimentais, a mesma associação em humanos têm sido pouco explorada.⁸⁴ Em um estudo realizado em 2.700 pessoas da população de Framingham, a concentração urinária de albumina foi o dobro naqueles indivíduos no quinto quintil de sódio urinário comparado com aqueles no primeiro quintil.⁸⁵ De maneira similar, a albuminúria foi 21% maior nos participantes situados no quinto quintil de aldosterona plasmática comparado com aqueles no primeiro quintil. No entanto, não se encontrou a combinação de efeitos entre aldosterona plasmática e sódio urinário na excreção de albumina urinária. Contudo, limitações metodológicas nesse estudo devem ser analisadas. A avaliação da aldosterona foi baseada em amostras isoladas de aldosterona plasmática e a excreção de sódio foi baseada em amostra de urina e não em coleta de 24h. Além disso, a maioria dos participantes era normotensa e, portanto, a presença de pacientes portadores de HP, improvável.

Outros estudos têm demonstrado que, de maneira similar aos achados em animais, uma marcante interação entre aldosterona e sódio está presente em humanos. Em um estudo observacional que incluiu 84 pacientes com HAR, encontrou-se uma correlação positiva e significativa

entre sódio e proteína urinária em pacientes com hiperaldosteronismo, mas não em pacientes com aldosterona normal, sugerindo que dieta rica em sal contribui para a lesão renal em pacientes com altos níveis de aldosterona.⁸⁶ Interessante notar que, em um estudo separado, a correção do hiperaldosteronismo por meio de adrenalectomia em pacientes portadores de adenoma produtor de aldosterona não reverteu a maior sensibilidade ao sal.⁸⁷

A mesma interação entre sódio e aldosterona parece afetar a geometria do ventrículo esquerdo (VE). Um estudo caso controle avaliou o efeito do sal nas dimensões do VE em pacientes com HP.⁸⁸ A espessura do septo interventricular, o diâmetro diastólico final, a massa, e a espessura da parede posterior do VE foram significativamente maiores nos pacientes portadores de HP do que em pacientes sem HP, mas com similar pressão arterial de 24h. O sódio urinário medido em urina de 24h apresentou correlação significativa e positiva com a massa do VE e a espessura do septo interventricular e da parede posterior do VE em pacientes com HP, mas não naqueles com aldosterona normal. Na análise multivariada, o sódio urinário foi um fator preditor independente da espessura e massa ventricular esquerda em pacientes com HP.

Os pontos mais marcantes do presente estudo incluem o seu desenho prospectivo, a avaliação do sódio em urina coletada durante 24 h e o diagnóstico de AOS por meio de polissonografia assistida por um técnico durante toda a noite.

6 Limitações do estudo

Incluem o desenho transversal e por ter realizado análises bio-químicas na vigência de tratamento anti-hipertensivo. A dosagem de sódio e aldosterona urinários seriam preferencialmente realizadas após a retirada da medicação anti-hipertensiva⁶², porém, ao estudar pacientes com HAR e alto risco cardiovascular, essa estratégia não seria uma atitude ética e, ainda mais, segura. Contudo, o equilíbrio do sódio estava provavelmente estável (*“steady state”*), pois todos os pacientes encontravam-se sob regime terapêutico homogêneo pelo período mínimo de quatro semanas. Além disso, os medicamentos anti-hipertensivos que mais afetam a secreção de renina (betabloqueadores e diuréticos reduzem, e iECA e BRA aumentam) tendem a não alterar a secreção de aldosterona.^{89,90}

7 Conclusões

1. A prevalência de AOS é alta.
2. Dieta rica em sal e a secreção de aldosterona contribuem de forma importante para o incremento da AOS em pacientes com HAR.
3. Nestes indivíduos, devem ser usadas estratégias terapêuticas baseadas na restrição dietética de sal e no bloqueio da aldosterona, com o uso de bloqueadores dos receptores mineralocorticóides, ou redução da mesma, por meio de adrenalectomia.

8 Referências

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008 May 3;371(9623):1513-8.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2010 Feb 23;121(7):e46-e215.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005 Jan 15-21;365(9455):217-23.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM,

- Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007 Jun;25(6):1105-87.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003 Dec;42(6):1206-52.
 6. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol* 2010 Jul;95(1 Suppl):1-51.
 7. Doença Renal Crônica (Pré-terapia Renal Substitutiva): Tratamento. Projeto Diretrizes/Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina: Sociedade Brasileira de Nefrologia e Associação Brasileira de Nutrologia; 2011.
 8. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.
 9. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-

aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA 2002 Feb 27;287(8):1003-10.

10. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001 Nov 1;345(18):1291-7.
11. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension 2008 Jun;51(6):1403-19.
12. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. Arq Bras Cardiol 2007 Jun;88(6):683-92.
13. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008 Mar;10(3):239-44.
14. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT, Jr., Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM. 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 Nov-Dec;4(6):393-404.

15. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Dec 3;290(21):2805-16.
16. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011 Jun;57(6):1076-80.
17. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011 May;57(5):898-902.
18. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003 Aug;42(2):161-5.
19. Rayner BL, Myers JE, Opie LH, Trinder YA, Davidson JS. Screening for primary aldosteronism--normal ranges for aldosterone and renin in three South African population groups. *S Afr Med J* 2001 Jul;91(7):594-9.
20. Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 May;85(5):1863-7.

21. Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* 2000 May;14(5):311-5.
22. Rayner BL, Opie LH, Davidson JS. The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *S Afr Med J* 2000 Apr;90(4):394-400.
23. Lim PO, Rodgers P, Cardale K, Watson AD, MacDonald TM. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet* 1999 Jan 2;353(9146):40.
24. Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young WF, Jr. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Aug;85(8):2854-9.
25. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002 Dec;40(6):892-6.
26. 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 Apr;37(4):699-705.
27. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004 Nov;22(11):2217-26.

28. Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky J, Jr. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003 May;17(5):349-52.
29. Conn JW. Primary aldosteronism. *J Lab Clin Med* 1955 Apr;45(4):661-4.
30. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006 Dec;8(12):887-93.
31. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosteronism. *Curr Hypertens Rep* 2007 Nov;9(5):353-9.
32. Stowasser M, Taylor PJ, Pimenta E, Ahmed AH, Gordon RD. Laboratory investigation of primary aldosteronism. *Clin Biochem Rev* 2010 May;31(2):39-56.
33. Dustan HP, Tarazi RC, Bravo EL. Dependence of arterial pressure on intravascular volume in treated hypertensive patients. *N Engl J Med* 1972 Apr 20;286(16):861-6.
34. Finnerty FA, Jr., Davidov M, Mroczek WJ, Gavrilovich L. Influence of extracellular fluid volume on response to antihypertensive drugs. *Circ Res* 1970 Jul;27(1 Suppl 1):71-82.
35. Haddy FJ. Role of dietary salt in hypertension. *Life Sci* 2006 Sep 20;79(17):1585-92.
36. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008 Jun 9;168(11):1159-64.

37. Gavras H, Waeber B, Kershaw GR, Liang CS, Textor SC, Brunner HR, Tiffet CP, Gavras I. Role of reactive hyperreninemia in blood pressure changes induced by sodium depletion in patients with refractory hypertension. *Hypertension* 1981 Jul-Aug;3(4):441-7.
38. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009 Sep;54(3):475-81.
39. Appel LJ. Another major role for dietary sodium reduction: improving blood pressure control in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2009 Sep;54(3):444-6.
40. Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Recent advances of the impact of obstructive sleep apnea on systemic hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2011 Aug;97(2):8.
41. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Dec;160(6):1875-82.
42. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000 May 11;342(19):1378-84.
43. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large

- community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 2000 Apr 12;283(14):1829-36.
44. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med 2002 May 1;165(9):1217-39.
 45. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. Sleep Med 2010 May;11(5):441-6.
 46. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. J Hypertens 2001 Dec;19(12):2271-7.
 47. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. Hypertension 2011 Nov;58(5):811-7.
 48. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. Sleep 2001 Sep 15;24(6):721-5.
 49. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, Ryan CF, Fleetham J, Choi P, Ayas NT. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lung 2007 Mar-Apr;185(2):67-72.

50. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007 Apr 23;167(8):757-64.
51. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007 Aug;50(2):417-23.
52. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawh MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2009 Apr 15;5(2):103-7.
53. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, Espinel E, Rios J, Untoria MD, Lloberes P. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens* 2010 Oct;28(10):2161-8.
54. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Sleep apnea, aldosterone, and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2009 Mar-Apr;51(5):371-80.
55. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004 Mar;43(3):518-24.
56. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004 Jan;125(1):112-7.

57. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007 Feb;131(2):453-9.
58. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2009 Dec 17.
59. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008 Sep 2;118(10):1080-111.
60. Rechtschaffen A, Kales A. Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Sleep. Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA: Los Angeles, CA. 1968.
61. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Jr., Montori VM. Case detection, diagnosis,

- and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Sep;93(9):3266-81.
62. Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Oct;94(10):3623-30.
 63. Martinez-Garcia MA, Gomez-Aldaravi R, Gil-Martinez T, Soler-Cataluna JJ, Bernacer-Alpera B, Roman-Sanchez P. [Sleep-disordered breathing in patients with difficult-to-control hypertension]. *Arch Bronconeumol* 2006 Jan;42(1):14-20.
 64. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, Pimenta E, Thomas SJ, Harding SM, Oparil S, Cofield SS, Calhoun DA. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med* 2010 Aug 15;6(4):363-8.
 65. Svatikova A, Olson LJ, Wolk R, Phillips BG, Adachi T, Schwartz GL, Somers VK. Obstructive sleep apnea and aldosterone. *Sleep* 2009 Dec;32(12):1589-92.
 66. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001 Jan 4;344(1):3-10.
 67. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, Nissinen A. Urinary sodium excretion and cardiovascular

- mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001 Mar 17;357(9259):848-51.
68. Cappuccio FP. Dietary prevention of osteoporosis: are we ignoring the evidence? *Am J Clin Nutr* 1996 May;63(5):787-8.
 69. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Lesaffre E, Dyer A, Nichols R, Kesteloot H. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol* 1996 Jun;25(3):494-504.
 70. Tsugane S, Sasazuki S, Kobayashi M, Sasaki S. Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br J Cancer* 2004 Jan 12;90(1):128-34.
 71. Mickleborough TD, Lindley MR, Ray S. Dietary salt, airway inflammation, and diffusion capacity in exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc* 2005 Jun;37(6):904-14.
 72. Gancz H, Jones KR, Merrell DS. Sodium chloride affects *Helicobacter pylori* growth and gene expression. *J Bacteriol* 2008 Jun;190(11):4100-5.
 73. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Sep 1;168(5):522-30.
 74. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension* 2010 Dec;56(6):1077-82.

75. Kasai T, Arcand J, Allard JP, Mak S, Azevedo ER, Newton GE, Bradley TD. Relationship between sodium intake and sleep apnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011 Nov 1;58(19):1970-4.
76. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003 Nov;16(11 Pt 1):925-30.
77. Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, Carre E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002 Apr;15(4 Pt 1):333-9.
78. 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 Dec;18(12 Pt 1):1631-5.
79. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007 Apr;25(4):891-4.
80. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007 Apr;49(4):839-45.
81. Sato A, Saruta T. Aldosterone-induced organ damage: plasma aldosterone level and inappropriate salt status. *Hypertens Res* 2004 May;27(5):303-10.
82. Brilla CG, Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med* 1992 Dec;120(6):893-901.

83. Wang Q, Clement S, Gabbiani G, Horisberger JD, Burnier M, Rossier BC, Hummler E. Chronic hyperaldosteronism in a transgenic mouse model fails to induce cardiac remodeling and fibrosis under a normal-salt diet. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004 Jun;286(6):F1178-84.
84. Pimenta E, Calhoun DA. Aldosterone, dietary salt, and renal disease. *Hypertension* 2006 Aug;48(2):209-10.
85. Fox CS, Larson MG, Hwang SJ, Leip EP, Rifai N, Levy D, Benjamin EJ, Murabito JM, Meigs JB, Vasan RS. Cross-sectional relations of serum aldosterone and urine sodium excretion to urinary albumin excretion in a community-based sample. *Kidney Int* 2006 Jun;69(11):2064-9.
86. Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Relation of dietary salt and aldosterone to urinary protein excretion in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2008 Feb;51(2):339-44.
87. Pimenta E, Gordon RD, Ahmed AH, Cowley D, Robson D, Kogovsek C, Stowasser M. Unilateral adrenalectomy improves urinary protein excretion but does not abolish its relationship to sodium excretion in patients with aldosterone-producing adenoma. *J Hum Hypertens* 2011 Oct;25(10):592-9.
88. Pimenta E, Gordon RD, Ahmed AH, Cowley D, Leano R, Marwick TH, Stowasser M. Cardiac dimensions are largely determined by dietary salt in patients with primary aldosteronism: results of a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Sep;96(9):2813-20.

89. 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 Jun;18(6):805-12.
90. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, Veglio F. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002 Dec;40(6):897-902.