

# Aldosterona – Boa ou Má Senhora?

S Monteiro<sup>1</sup>, JL Castedo<sup>2</sup>, JL Medina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interna Complementar do Serviço de Endocrinologia, Assistente livre da FMP. Hospital de S. João, Porto.

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Endocrinologia. Hospital de S. João, Porto.

<sup>3</sup>Professor Associado com Agregação, Director do Serviço de Endocrinologia. Hospital de S. João, Porto.

## Correspondência:

Dr<sup>a</sup> Sara Monteiro > Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de S. João. Alameda Professor Hernâni Monteiro 4200-319 Porto. E-mail: sarasmonteiro@sapo.pt

## RESUMO

A aldosterona é uma hormona principalmente segregada no córtex da glândula supra-renal, cujo efeito epitelial clássico consiste em aumentar a reabsorção de sódio em troca dos iões potássio e hidrogénio. Apesar de ainda controverso, um número crescente de estudos suportam a hipótese de que a aldosterona também possa ser sintetizada a nível extra-adrenal, nomeadamente, vascular, cardíaco e cerebral, e exercer os seus efeitos, muitos deles negativos, em todo o organismo. Os autores fazem uma revisão dos efeitos da aldosterona no sistema cardiovascular bem como do seu complexo papel na patogenia da doença cerebrovascular. Relativamente à terapêutica, apresentam-se evidências clínicas que colocam o eixo aldosterona – receptor mineralocorticóide como possível alvo, independente do eixo renina – angiotensina – aldosterona.

## PALAVRAS-CHAVE

Aldosterona; Receptor mineralocorticóide; Insuficiência cardíaca; Doença cerebrovascular.

## SUMMARY

*Aldosterone is principally made in the adrenal cortex and its classical epithelial effect is to increase the transport of sodium across the cell in exchange for potassium and hydrogen ions. Although still controversial, there is an increasing body of data that supports the hypothesis that aldosterone can be synthesized in tissues outside of the adrenal cortex, specifically in the vasculature, heart and brain, and perform their effects, a lot of them negative, in the whole body. This article review the effects of aldosterone on the cardiovascular system as well as the complex role played by aldosterone in the pathogenesis of stroke. As far as therapeutic is concerned, we present clinical results characterizing the aldosterone-mineralocorticoid receptor axis as a possible target independent of the renin-angiotensin system.*

## KEY-WORDS

*Aldosterone; Mineralocorticoid receptor; Heart failure; Stroke.*

## INTRODUÇÃO

A aldosterona é uma hormona com acção mineralocorticóide, principalmente sintetizada na zona glomerulosa do córtex da supra-renal. Apesar de ainda controverso, um número crescente de estudos suportam a ideia da sua secreção também se verificar a nível extra-adrenal, nomeadamente, vascular, cardíaco e cerebral<sup>1-5</sup>.

Existem três principais secretagogos que modificam a secreção da aldosterona, a an-

giotensina II (AgII), o potássio e a hormona adrenocorticotrófica (ACTH). A angiotensina II tem sido a mais extensivamente estudada, constituindo o produto final do sistema renina-angiotensina (SRA)<sup>6,7</sup>. Esta, assim como o potássio, regulam a síntese de aldosterona por mecanismos de *feedback* negativo<sup>8-13</sup>. Mais nenhum dos reguladores da secreção da aldosterona está directa ou indirectamente ligado a mecanismos de *feedback*, os outros agentes respondem, geralmente, a situações de *stress*, sendo a ACTH o mais potente secretagogo agudo da

aldosterona<sup>14</sup>. Entre os inibidores da secreção da aldosterona destacam-se o peptídeo natriurético auricular e a dopamina.

Há uma década atrás, diríamos que as acções da aldosterona se limitavam aos rins, no entanto, estudos recentes permitem-nos afirmar que esta hormona exerce os seus efeitos de várias formas, muitas delas negativas, em todo o organismo, por intermédio da sua ligação a receptores mineralocorticóides (RM)<sup>1,15</sup>.

Estudos clínicos em larga escala têm demonstrado que a inibição da acção da Ag-II previne a ocorrência de eventos cardiovasculares, bem como a progressão das insuficiências cardíaca e renal, em doentes com patologia vascular e hipertensiva. Estes resultados têm colocado a Ag-II como principal mediador da remodelação vascular. Recentemente, a aldosterona e os RM têm ganho particular atenção, principalmente na sequência dos resultados do estudo RALES (*Randomized Aldosterone Evaluation Study*)<sup>16</sup>, como importantes elementos na patogénia da lesão vascular.

O eixo aldosterona – receptor mineralocorticóide coloca-se assim como possível alvo terapêutico, independente do eixo renina – angiotensina – aldosterona.

O processo de revisão utilizado neste artigo foi efectuado através de uma vasta pesquisa bibliográfica de fontes documentais credíveis, de forma a fazer uma revisão actualizada das acções da aldosterona e possíveis indicações para terapêutica.

## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

### • EFEITOS RENAIIS DA ALDOSTERONA

O efeito clássico da aldosterona consiste em alterar a permeabilidade celular ao sódio, mediado por uma alteração na actividade dos canais de sódio epiteliais, particularmente ao nível das células principais do tubo colector. O sódio e a água são reabsorvidos originando um gradiente electro-químico responsável pela saída das células dos iões potássio e hidrogénio. Assim, em circunstâncias normais, a aldosterona regula o balanço de sódio no organismo, mantendo o volume de líquido extra-celular e os valores de pressão arterial dentro dos parâmetros da normalidade.

No entanto, apesar da administração aguda de aldosterona condicionar uma diminuição na excreção de sódio, a administração crónica não produz o mesmo efeito. Após uns dias de administração, a excreção de sódio retorna aos valores basais, limitando os efeitos adversos que se iriam verificar se a expansão de volume se mantivesse<sup>17</sup>. Este efeito é designado por “escape” mineralocorticóide ou da aldosterona e é provavelmente secundário a um número de factores que se interrelacionam, tais como, alteração na pressão de perfusão renal, aumento da concentração do peptídeo natriurético auricular e aumento da secreção de sódio nos locais mais proximais do nefrónio<sup>18-21</sup>.

### • EFEITOS DA ALDOSTERONA NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Existem evidências claras de que a aldosterona exerce efeitos deletérios no sistema cardiovascular. Os efeitos cardíacos da aldosterona, onde é responsável por hipertrofia, fibrose e remodelação ventricular, são os melhor caracterizados<sup>22,23</sup>. Os seus efeitos na vasculatura, sistémica e particularmente cerebral, estão menos bem documentados.

A activação dos receptores mineralocorticóides nos vasos sanguíneos induz uma remodelação eutrófica, a qual condiciona um rearranjo das células musculares lisas vasculares (CMLV) em torno do lúmen, tendo como resultado final um estreitamento do mesmo e um espessamento da parede<sup>9</sup>. Este tipo de remodelação está bem caracterizado, ocorrendo em doentes com hipertensão essencial<sup>24</sup> e assumindo particular importância nos vasos sanguíneos cerebrais, uma vez que diminui a sua capacidade de autoregulação<sup>25</sup> e dilatação<sup>26,27</sup>. Apesar da redução do diâmetro dos vasos sanguíneos cerebrais ser maioritariamente causado pelo rearranjo das CMLV, algum grau de hipertrofia também está envolvido neste processo. Esta parece ser dependente da pressão arterial, enquanto o rearranjo das CMLV independente da mesma<sup>28</sup>.

Vários estudos envolvendo os vasos sanguíneos suportam a hipótese de que a activação dos RM afectam a estrutura dos vasos. Observou-se que a razão média/lúmen estava aumentada nas artérias coronárias e mesentéricas de ratos tornados hipertensos com aldosterona ou deoxicorticosterona (DOC) e sal<sup>29,30</sup>, bem como hipertrofia aórtica em ratos hipertensos com

DOC e sal<sup>31,32</sup>. É importante, no entanto, lembrar que apesar de níveis circulantes elevados de mineralocorticóides, eles também apresentavam hipertensão maligna, tornando difícil separar os efeitos da activação dos RM dos da pressão arterial *per se*.

Estudos com antagonistas dos RM reflectem melhor as acções da aldosterona, sem os efeitos de confusão produzidos por grandes alterações da pressão arterial. Benetos e colaboradores<sup>33</sup> verificaram que a terapêutica crónica com espirolactona (SPI), de ratinhos espontaneamente hipertensos, impedia a acumulação de colagénio prevenindo a fibrose aórtica. Viridis e colaboradores<sup>34</sup> demonstraram que o bloqueio dos RM, em ratinhos com hipertensão arterial (HTA) AgII-dependente, inibia o aumento da razão média/lúmen na artéria mesentérica, de novo suportando a hipótese de que alguns efeitos da Ag-II nos vasos sanguíneos são dependentes da aldosterona. Mais recentemente, Endemann DH e colaboradores demonstraram que, em ratinhos espontaneamente hipertensos com predisposição genética para doença cerebrovascular (SHRSP), a eplerenona diminuía a ocorrência de alterações na estrutura vascular dependentes do sal<sup>35</sup>.

Estudos relativos aos efeitos da aldosterona na vasculatura cerebral são menos comuns, no entanto, Jaffe e Mendelsohn<sup>36</sup> demonstraram que a Ag-II regula a transcrição genética de CMLV em cultura e, surpreendentemente, que os efeitos da Ag-II podem não só ser inibidos pelo bloqueio dos receptores AT1 como também pela SPI, sugerindo que os RM estão envolvidos na modulação da transcrição genética dependente da Ag-II. Também foram estudados os efeitos da SPI na estrutura vascular cerebral de ratinhos SHRSP, tendo-se verificado que o diâmetro da artéria cerebral média nos SHRSP tratados com SPI não apresentou diferenças estruturais daquelas observadas nos ratinhos normotensos, apesar da ausência de alteração na pressão arterial induzida pela SPI. Estes resultados constituem mais um argumento a favor de que a SPI previne ou reverte a remodelação eutrófica observada nos SHRSP<sup>37</sup>.

Os mecanismos de sinalização intracelular responsáveis pelas alterações na estrutura vascular permanecem pouco claros. Alguns estudos sugerem que o aumento de deposição de colagénio desempenha um papel importante

nos efeitos deletérios da aldosterona no sistema cardiovascular<sup>22,33</sup>. O aumento da actividade da via de sinalização do EGF (*Epidermal Grow Factor*) mimetizando os efeitos dos rearranjos das CMLV também tem sido implicado nas acções da aldosterona<sup>38,39</sup>. No entanto, o consenso actual é o de que a maioria das alterações estruturais da vasculatura cerebral é causada por rearranjos das CMLV e não por uma proliferação celular aumentada.

### **Aldosterona e Insuficiência Cardíaca (IC)**

Na IC o “escape” mineralocorticóide não ocorre, o que origina que mesmo níveis relativamente baixos de aldosterona possam causar inapropriadamente retenção de sódio e expansão de volume. Além disso, agravando um pouco mais a situação, os níveis plasmáticos de aldosterona tendem a estar mais elevados nas situações de antagonismo crónico da acção da Ag-II, como se verifica habitualmente na IC.

Recentemente, com os resultados do estudo RALES, os RM e o seu ligando, aldosterona, foram identificados como mediadores patogénicos importantes da lesão isquémica dos órgãos alvo, independente do AT1 e do seu ligando, Ag-II. O estudo RALES<sup>16</sup> demonstrou que a SPI melhorou significativamente a sobrevida, diminuiu as admissões hospitalares e melhorou a classe NYHA (*New York Heart Association*), quando adicionada à terapêutica clássica (diurético, IECA, bloqueador-β±digoxina) em doentes com IC severa (NYHA classes III e IV). De uma forma similar, o bloqueio dos RM deve ser efectuado em doentes com IC e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo pós-enfarte agudo do miocárdio, com efeitos benéficos na morbidade e mortalidade, segundo os resultados do recém-publicado estudo EPHEUS (*Eplerenone Heart Failure and Survival Study*)<sup>40</sup>. Actualmente, encontra-se em curso um estudo para avaliação dos efeitos benéficos da SPI em mais de 6000 doentes com IC clínica, mas com preservação da função sistólica<sup>41</sup>. Se ficarem, de novo, comprovados os efeitos benéficos do bloqueio dos RM, as indicações desta classe terapêutica podem tornar-se ainda mais abrangentes.

### **• EFEITOS DA ALDOSTERONA NOS NEURÓNIOS CEREBRAIS**

Os efeitos da aldosterona a nível cerebral ainda não são claros, no entanto, alguns estu-

dos suportam a hipótese de que a activação dos RM protege os neurónios corticais. Foi demonstrado que, ao nível do hipocampo, a administração de aldosterona aumenta a neurogénese<sup>42</sup> e que os mineralocorticóides estão envolvidos no aumento da sobrevivência de neurónios imaturos<sup>42,43</sup>. Durante a morte neuronal, as células libertam grandes quantidades de glutamato, o qual é tóxico para os neurónios circundantes. Estudos *in vitro* demonstraram que a morte de neurónios induzida pelo glutamato, foi também prevenida pela aldosterona e inibida pela SPI<sup>44</sup>, *Dorrance AM & Cannady WE: The effect of aldosterone antagonism on the outcome of cerebral ischemia. Endocrine Societies 84<sup>th</sup> Annual Meeting, 2002 June 19-22, San Francisco, P2-5001*). Os efeitos benéficos dos receptores mineralocorticóides e deletérios dos glucocorticóides são controlados por um delicado balanço entre a expressão de genes pró e antiapoptóticos. Estudos demonstraram também que o bloqueio dos RM com SPI reduz a expressão do gene neuroprotector Bcl2 (*B-cell leukemia/lymphoma 2*)<sup>45,46</sup> enquanto a sua activação a aumenta<sup>47</sup>. Mcleod e colaboradores, demonstraram ainda que a expressão dos RM está aumentada nos neurónios lesados e que o seu bloqueio uma hora antes da indução da isquemia resulta em um aumento da morte celular<sup>48</sup>. Todos estes achados parecem sugerir que a activação dos RM possa estar implicada na formação de novas células e ainda fazer parte dos mecanismos de sobrevivência celular.

#### Aldosterona e doença cerebrovascular

Níveis plasmáticos aumentados de aldosterona parecem associar-se a um aumento do risco de doença cerebrovascular, independentemente dos valores de pressão arterial. Este achado é suportado por estudos que demonstram que doentes com hiperaldosteronismo primário têm uma maior incidência de acidente vascular cerebral (AVC) quando comparados com doentes com HTA essencial, apesar de apresentarem valores tensionais mais baixos<sup>49</sup>. Outros estudos demonstraram que a inibição do sistema renina-angiotensina reduz o risco de AVC com apenas uma pequena redução na pressão arterial<sup>50,51</sup>.

A nível laboratorial, a ligação entre mineralocorticóides e AVC hemorrágico está bem estabelecida. A administração de antagonistas dos RM (espironolactona ou eplerenona) a ra-

tinhas SHRSP alimentados com dieta rica em sal, não reduz a pressão arterial mas previne a ocorrência de AVC hemorrágico<sup>52</sup>. O mesmo se verifica com a administração de captopril, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA). No entanto, a co-administração de um mineralocorticóide inibe o efeito benéfico do captopril<sup>52,53</sup>, sugerindo que alguns dos efeitos benéficos da inibição da ECA resultam da redução da secreção de aldosterona dependente da angiotensina II. O efeito do bloqueio dos RM no AVC isquémico também foi documentado em ratinhos SHRSP, verificando-se que a terapêutica com SPI reduziu o enfarte isquémico em aproximadamente 50%, de igual forma, independentemente da pressão arterial<sup>38</sup>.

Foram então demonstradas evidências de que a aldosterona pode simultaneamente facilitar e inibir a lesão neuronal causada pelo AVC. Se por um lado, a aldosterona exerce efeitos deletérios na vasculatura, reduzindo o fluxo sanguíneo e promovendo a isquemia cerebral, sugerindo que o bloqueio dos RM poderá reduzir a lesão isquémica ao prevenir e reverter a remodelação eutrófica. Por outro lado, a activação dos RM a nível cerebral parece inibir a morte celular através do aumento da expressão de genes antiapoptóticos, o que sugere que a administração de aldosterona, e consequente activação dos RM, no início de um AVC possa exercer efeitos neuroprotectores.

## CONCLUSÃO

Os autores apresentam evidências de que a aldosterona e a activação dos RM exerce efeitos deletérios no sistema cardiovascular, e de que com o seu bloqueio, desde que com a vigilância necessária, muitos destes efeitos são atenuados.

No que diz respeito aos neurónios e à doença cerebrovascular, as possibilidades terapêuticas da activação *versus* antagonismo dos RM são intrigantes, e a batalha entre os potenciais efeitos positivos e negativos do bloqueio abrem uma nova era de investigação. Apenas no futuro, com novos fármacos e mais informação, se poderá afirmar de uma forma segura, quais os doentes que irão beneficiar de facto com a inibição dos efeitos da aldosterona.

Parece, no entanto, consensual que o eixo aldosterona-receptor mineralocorticóide surge como

um alvo terapêutico independente do sistema renina – angiotensina e de que a prática clínica deve ser adaptada, no sentido de prevenir elevações persistentes nos níveis de aldosterona.

## BIBLIOGRAFIA

1. Takeda Y, Miyamori I, Inaba S, Furukawa K, Hatakeyama H, Yoneda T, Mabuchi H, Takeda R. Vascular aldosterone in genetically hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 29: 45-48.
2. Silvestre JS, Robert V, Heymes C, Apetit-Faisant B, Mouas C, Moalic JM, Swynghedauw B, Delcayre C. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat: Physiological regulation. *J Biol Chem* 1998; 273: 4883-4891.
3. Davies E & MacKenzie SM. Extra-adrenal production of corticosteroids. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30: 437-445.
4. Gomez-Sanchez EP. Brain mineralocorticoid receptors: orchestrators of hypertension and end-organ disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 191-196.
5. Williams GH. Aldosterone Biosynthesis, Regulation and Classical Mechanism of Action. *Heart Fail Ver* 2005; 10: 7-13.
6. Goldstone R, Horton R, Carlson EJ, Hsueh WA. Reciprocal changes in active and inactive renin after converting enzyme in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 264-268.
7. Seely EW, Moore TJ, Rogacz S, Gordon MS, Gleason RE, Hollenberg NK, Williams GH. Angiotensin mediated renin suppression is altered in non-modulating hypertension. *Hypertension* 1989; 13: 31-37.
8. Himathongkam T, Dluhy RG, Williams GH. Potassium-aldosterone-renin interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 153-159.
9. Dluhy RG, Underwood RH, Williams GH. Influence of dietary potassium on plasma renin activity in normal man. *J Appl Physiol* 1970; 28: 299-302.
10. Persson AE, Ollerstam A, Liu R, Brown R. Mechanisms of macula densa cell release of renin. *Acta Physiol Scand* 2004; 181: 471-474.
11. Komlosi P, Fintha A, Bell PD. Current mechanisms of macula densa cell signalling. *Acta Physiol Scand* 2004; 181: 463-469.
12. Tuck ML, Dluhy RG, Williams GH. A specific role for saline or the sodium ion in the regulation of renin and aldosterone secretion. *J Clin Invest* 1974; 53: 988-995.
13. Deschepper C, Ganong W. Renin and angiotensin in endocrine glands. In: Martini L, Ganong W, ed. *Frontiers in Neuroendocrinology*. New York: Raven, 1988; 10.
14. Gomez-Sanchez CE, Cozza EN, Foecking MF, Chiou S, Ferris MW. Endothelin receptor subtypes and stimulation of aldosterone secretion. *Hypertension* 1990; 15: 744-747.
15. Roland BL et al. Glucocorticoid receptor, mineralocorticoids receptor, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-1 and-2 expression in rat brain and kidney: in situ studies. *Mol Cell Endocrinol* 1995; 111: R1-R7.
16. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
17. Knox F, Burnett JJ, KOhan D, et al. Escape from the sodium – retaining effects of mineralocorticoids. *Kidney Int* 1980;17: 263-276.
18. Haas JA, Granjer JP, Knox FG. Effect of renal perfusion pressure on sodium reabsorption from proximal tubules of superficial and deep nephrons. *Am J Physiol* 1986; 250: F425-429.
19. Gonzalez-Campoy JM, Kashelski J, Birnett JJ, Romero JC, Granger JP, Knox FG. Proximal tubule response in aldosterone escape. *Am J Physiol* 1989; 256: R86-90
20. Zimmerman RS, Edwards BS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JJ. Atrial natriuretic peptide during mineralocorticoid escape in the human. *J Clin Endo Metab* 1987; 64: 624-627.
21. Ballermann BJ, Bloch KD, Seidman JG, Brenner BM. Atrial natriuretic peptide transcription, secretion, and glomerular receptor activity during mineralocorticoid escape in the rat. *J Clin Invest* 1986; 78: 840-843.
22. Funder JW. New biology of aldosterone, and experimental studies on the selective aldosterone blocker eplerenone. *Am Heart J* 2002; 144: S8-S11.
23. Fiebeler A, Haller H. Participation of the mineralocorticoid receptor in cardiac and vascular remodeling. *Nephron Physiol* 2003; 94: 47-50.
24. Mulvany NJ et al. Vascular remodeling. *Hypertension* 1996; 28: 505-506.
25. Izzard AS et al. Myogenic and structural properties of cerebral arteries from the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H1489-H1494.
26. Baumbach GL & Heistad DD. Remodeling of cerebral arterioles. *Hypertension* 1989; 13: 968-972.

27. Heistad DD et al. Impaired dilatation of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Blood Vessels* 1990; 27: 258-262.
28. Chillon JM & Baumbach GL. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a  $\beta$ -blocker on cerebral arterioles in rats. *Hypertension* 1999; 33: 856-861.
29. Millette E et al. Contribution of endogenous endothelin in the enhanced coronary constriction in DOCA-salt hypertensive rats. *J Hypertens* 2003; 21: 115-123.
30. Pu Q et al. Comparison of angiotensin-converting enzyme (ACE), neutral endopeptidase (NEP) and dual ACE/NEP inhibition on blood pressure and resistense arteries of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *J Hypertens* 2002; 20: 899-907.
31. Takaoka M et al. A proteasome inhibitor prevents vascular hypertrophy in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 466-468.
32. Kuro T et al. Effects of SA7060, a novel dual inhibitor of neutral endopeptidase and angiotensin-converting enzyme, on deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Biol Pharm Bull* 2000; 23: 820-825.
33. Benetos A et al. Prevention of aortic fibrosis by spironolactone in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1152-6.
34. Viridis A et al. Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. *Hypertension* 2002; 40: 504-510.
35. Endemann DH et al. Eplerenone prevents salt-induced vascular remodeling and cardiac fibrosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2004; 43: 1252-1257.
36. Jaffe IZ & Mendelsohn ME. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. *Circ Res* 2005; 96: 643-650.
37. Rigsby CS & Dorrance AM. Spironolactone increases lumen diameter in the middle cerebral artery of spontaneously stroke-prone hypertensive rats (SHRSP). *Hypertension* 2004; 44: 536: P110.
38. Dorrance AM et al. Spironolactone reduces cerebral infarct size and epidermal growth factor receptor mRNA in stroke-prone rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R944-R950.
39. Fiebeler A & Haller H. Participation of the mineralocorticoid receptor in cardiac and vascular remodeling. *Nephron Physiol* 2003; 94: 47-50.
40. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
41. Pitt Bertram. The role of aldosterone blockade in patients with heart failure. *Heart Fail Reviews* 2005; 10: 79-83.
42. Fischer AK et al. The prototypic mineralocorticoid receptor agonist aldosterone influences neurogenesis in the dentate gyrus of the adrenalectomized rat. *Brain Res* 2002; 947: 290-293.
43. Wong EY & Herbert J. The corticoid environment: a determinating factor for neural progenitors survival in the adult hippocampus. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 2491-2498.
44. McCullers DL & Herman JP. Adrenocorticosteroid receptor blockade and excitotoxic challenge regulate adrenocorticosteroid receptor mRNA levels in hippocampus. *J Neurosci Res* 2001; 64: 277-283.
45. McCullers DL & Herman JP. Mineralocorticoid receptors regulate bcl-2 and p53 mRNA expression in hippocampus. *Neuroreport* 1998; 9: 3085-3089.
46. McCullers DL et al. Mifepristone protects CA1 hippocampal neurons following traumatic brain injury in rat. *Neuroscience* 2002; 109: 219-230.
47. Almeida OF et al. Subtle shifts in the ratio between pro- and antiapoptotic molecules after activation of corticosteroid receptors decide neuronal fate. *FASEB J* 2000; 14: 779-780.
48. Macleod MR et al. Mineralocorticoid receptor expression and increased survival following neuronal injury. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 1549-1555.
49. Takeda R et al. Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. *The Research Committee of Disorders Of Adrenal Hormones in Japan. J Endocrinol Invest* 1995; 18: 370-373.
50. Hilleman DE & Lucas BD Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and stroke risk: benefit beyond blood pressure reduction? *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1064-1076.
51. Sokol SI et al. Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system for the secondary prevention of stroke. *Neurology* 2004; 63: 208-213.
52. Rocha R, Stier CT Jr. Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 308-314.
53. MacLeod AB et al. The role of blood pressure and aldosterone in the production of hemorrhagic stroke in captopril - treated hypertensive rats. *Stroke* 1997; 28: 1821-1828.