

## **AVOID - Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes**

*Dr Eduardo Barbosa<sup>1,2</sup> e Dr Guido Rosito<sup>1,3</sup>*

*1-Liga de combate à Hipertensão de Porto Alegre*

*2-Serviço de Cardiologia do Hospital Moinhos de Vento*

*3-UFCSPA – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre*

A nefropatia diabética é uma das maiores causas de doença renal terminal em inúmeros países. Um marcador da evolução da nefropatia diabética e do prognóstico destes pacientes é a proteinúria. Há uma associação entre redução da proteinúria e de eventos cardiovasculares nos pacientes com nefropatia diabética e hipertensão. Devido à relevância do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) na nefropatia hipertensiva e diabética, além de fármacos que atuam neste sistema reduzirem a proteinúria, o manejo do paciente com micro ou macroalbuminúria tem se voltado para uma redução agressiva dos níveis pressóricos e do bloqueio do SRAA. No entanto, ainda não há um consenso de qual a melhor estratégia para prevenir a nefropatia diabética, sua evolução para doença renal terminal e a morbimortalidade associada. Uma inibição do SRAA através de dois mecanismos, sendo um deles a inibição direta da renina pelo Aliskireno, tem um potencial para uma maior redução da proteinúria.

O objetivo do estudo AVOID foi avaliar a segurança e a redução da proteinúria com o Aliskireno associado ao Losartam em pacientes com hipertensão, diabetes tipo II e proteinúria comparado com Losartam isoladamente. Foram incluídos no estudo nefropatas diabéticos entre 18 e 85 anos em uso de Losartam 100mg/dia e com níveis pressóricos controlados. A nefropatia era definida com uma relação albumina/creatinina urinária >300mg/g, ou >200mg/g nos pacientes que recebiam terapia de bloqueio do SRAA. Foram excluídos pacientes com doença renal sem diabetes, presença de taxa de albumina/creatinina urinária maior que 3.500mg/g, taxa de filtração glomerular menor que 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>, infecção do trato urinário crônica, potássio maior que 5,1mmol/L na randomização; hipertensão arterial severa, ou presença de evento cardiovascular maior nos últimos 6 meses.

O AVOID é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e foi realizado em 15 países e 150 centros. Foram avaliados 1892 pacientes no total. Durante 3 meses, em 805 pacientes elegíveis, drogas de ação no SRAA foram descontinuadas, exceto beta-bloqueadores, sendo iniciado o tratamento com Losartan 100mg/dia acompanhado de outro anti-hipertensivo para atingir a meta pressórica de <130/80mmHg. Restaram 599 pacientes que foram randomizados para receber Aliskireno 150mg/dia por 3 meses seguido de Aliskireno 300mg/dia por mais 3 meses até completar 6 meses. A taxa de filtração glomerular foi calculada através da fórmula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). A média pressórica era obtida após 5 minutos de repouso com a realização de 3 medidas com intervalos de 2 minutos 24h após administração das drogas. O evento primário do estudo era a presença de redução da taxa matutina de albumina/creatinina urinária 24 semanas após o uso do Aliskireno comparado com placebo.

O cálculo de tamanho de amostra indicou a necessidade de 396 pacientes, 198 por grupo. Assumindo uma perda de 20% de pacientes o planejado para randomização eram 496 pacientes. Esta amostra teria 90% de poder de detecção com a significância de 0,05 de uma diferença de 18% no desfecho primário, assumindo um desvio padrão de 55%. Devido ao número maior de randomização o estudo apresentou um poder de 94%. Para verificação da variação de taxa de albumina/creatinina urinária foi usado análise de covariância (ANCOVA) por intenção de tratar.

As características demográficas basais não demonstravam diferença na bioquímica; administração de drogas hipoglicemiantes ou hipolipemiantes e AAS; hemoglobina glicada; números de hipoglicemias durante o estudo; número de drogas adicionais para controle pressórico. A única diferença apresentada foi quanto à idade, levemente superior no grupo placebo ( $p=0,009$ ). Quanto a medicações associadas, o estudo não especifica qual o antagonista do cálcio foi usado. Sabemos que os não-dihidropiridínicos apresentam propriedades nefroprotetoras. Em resposta a carta enviada aos autores, foi especificado que não houve diferença de distribuição desta droga entre os grupos.

No final do estudo o grupo Aliskireno apresentou uma redução de 20% comparado ao grupo placebo (IC 95% 9-30;  $p<0,001$ ). Quando ajustada a pressão sistólica a redução foi de 18% (IC 95%, 7-28;  $p=0,002$ ). Na semana 12 com uso de Aliskireno 150mg a redução foi de 11% (IC 95%, 2-20;  $p=0,02$ ). No final do estudo a média da pressão arterial foi menor no grupo Aliskireno, 2/1mmHg ( $p=0,07$  na sistólica e  $p=0,08$  na diastólica). A redução de 50% da albuminúria foi vista em 24,7% no grupo Aliskireno e 12,5% no grupo placebo ( $p<0,001$ ). A média de redução da taxa de filtração glomerular nas 24 semanas do estudo foi 2,4ml/min/1,73m<sup>2</sup> (IC 95%, 1,1-3,7) no grupo Aliskireno e 3,8ml/min/1,73m<sup>2</sup> (IC 95%, 2,5-5,1) no grupo placebo ( $p=0,07$ ).

Não houve diferença quanto à eventos adversos (66,8% e 67,1%) no grupo Aliskireno e placebo assim como em eventos adversos sérios (9% e 9,4%). Hipercalemia foi encontrada em 5,0% no grupo Aliskireno e 5,7% no placebo. Um total de 14 pacientes (4,7%) do grupo Aliskireno apresentaram potássio sérico acima de 6mmol/L e 5 (1,7%) no grupo placebo. No grupo Aliskireno 3 pacientes que permaneceram com potássio sérico elevado e foram retirados do estudo. Apenas 50% dos pacientes com hipercalemia, em ambos os grupos, receberam diurético como terapêutica.

O estudo demonstrou que a associação de Aliskireno 300mg/dia reduz a albuminúria em pacientes hipertensos com diabetes tipo II e proteinúria que recebem o tratamento nefroprotetor recomendado com losartam na dose plena. O benefício do Aliskireno parece ter ocorrido independente dos níveis pressóricos, notando-se que a redução da pressão com Aliskireno foi pequena. O declínio da função renal também foi favorável à associação com Aliskireno.

O benefício do bloqueio do SRAA em pacientes diabéticos e risco de doença renal terminal é bem estabelecido, embora existam outros tratamentos eficazes. Entretanto, os inúmeros estudos com IECA e BRA demonstram que, apesar do tratamento, permanece uma alta frequência de progressão ao estágio terminal. Novas estratégias nefroprotetoras incluem o bloqueio duplo com IECA/BRA, altas doses de BRA e bloqueio da aldosterona. Estudo anterior em pacientes diabéticos, hipertensos e com microalbuminúria demonstrou que a associação candesartan/lisinopril em doses sub-máximas é mais efetiva na redução pressórica entretanto a eficácia em reduzir a albuminúria ainda permaneceu sendo discutida. Desde então estudos com dose sub-máxima de IECA em pacientes com nefropatia diabética têm demonstrado uma significativa redução da pressão arterial e albuminúria. Os estudos randomizados em hipertensos, diabéticos com albuminúria que receberam dose máxima de ramipril e irbesartana falharam em demonstrar benefícios em relação à monoterapia.

Porém, o estudo AVOID pode ter tido seus resultados superestimados, devido a uma variabilidade mais marcada na taxa de excreção de albumina urinária que o esperado inicialmente. O estudo tinha uma amostra maior e com poder adequado, e os resultados demonstraram um potencial de nefroproteção adicional do aliskireno - isto é, um efeito benéfico na proteínúria além do efeito pressórico. Também, não pode ser retirada a possibilidade que a mudança nos medicamentos anti-hipertensivos depois da randomização possa ter confundido os resultados deste estudo.

A proteinúria glomerular é determinada por 4 fatores: diferença média da pressão hidráulica transcápsular, área de superfície glomerular, tamanho e mudança da seletividade da filtração glomerular. Na nefropatia diabética severa, vários destes determinantes estão alterados e o bloqueio do SRAA colabora na redução da pressão hidrostática, reduz defeitos de shunt da membrana, e re-estabelece as propriedades da membrana glomerular.

Neste estudo podemos verificar um efeito benéfico nos pacientes que usaram a associação inibidor renina/BRA. Embora o inibidor da renina não diminua a pressão arterial em normotensos, há uma redução nos pacientes hipertensos. Quanto à superioridade do aliskireno no bloqueio do SRAA em relação às outras drogas ainda aguardamos estudos mais esclarecedores. Uma questão a ser respondida é se a associação de aliskireno com qualquer outra droga que atue no SRAA é superior à outra combinação de drogas. Assim como as drogas que atuam no SRAA, o aliskireno reduz a atividade da renina plasmática embora a concentração de renina aumentada. Será, que devido a este mecanismo, a associação inibidor da renina /BRA ou IECA não é superior a qualquer outra? Recentes estudos em animais com diabetes em condições de vitro com glicose elevada, mostraram que o aliskireno reduz o número de receptores de prorenina e altera a atividade profibrotica do rim, e quase abole os efeitos de apoptose em podócitos em cultura. Além disso, dados de ratos transgenicos com diabetes sugerem que o aliskireno tenha uma maior capacidade nefroprotetora, que os IECA. Estes resultados são consistentes com a observação que um nível de prorenina plasmática elevada está associado com o desenvolvimento de nefropatia diabética. Estudos recentes também demonstraram uma vasodilatação renal maior com Aliskireno em relação à IECA e BRA. Este resultado justifica a maior efetividade do bloqueio duplo deste estudo ?

Outra discussão apresentada após publicação do estudo era porque a associação Aliskireno/Losartan não foi testada contra BRA/IECA ou Espironolactona, pois estudos anteriores já tinham demonstrado redução de 70% da proteinúria com a associação tandolapril/losartan. A associação espironolactona/IECA também já havia apresentado reduções da proteinúria em 40%. O uso de placebo nesta situação não seria anti-ético? No nosso ponto de vista, o mais adequado seria um estudo de não inferioridade em relação tandolapril/losartan. Neste estudo devemos considerar o nível pressórico basal e as orientações dos “guidelines” que não apresentam a terapia com bloqueio duplo o tratamento de escolha. Trabalhos como os que usaram ramipril/irbesartana em dose plena não mostraram benefícios na redução de proteinúria quanto comparados com a monoterapia. Os resultados do ONTARGET, já foram comentados pelo Dr. Alexandre Alessi nesta seção. Os diuréticos foram usados em 2/3 dos casos com medicação concomitante. Fica a pergunta: se usarmos IECA e diurético para atingirmos as metas, trará o mesmo benefício encontrado neste estudo? Pelos resultados do IMPROVE a resposta parece ser não.

A discussão quanto à pressão arterial é muito pertinente e parece a mais sensata neste estudo. Podemos ver uma redução de pressão arterial de 2mmHg na sistólica e 1mmHg na diastólica a favor do grupo aliskireno. Estudos anteriores já tinham demonstrado uma maior redução da associação aliskireno/valsartan e aliskireno/ramipril quando comparada monoterapia. A diferença destes estudos está nos níveis pressóricos basais, que neste estudo estava controlado. Em ambos os grupos deste estudo os pacientes receberam 2 ou 3 drogas para atingir 130mmHg na sistólica (50% dos pacientes) e 80mmHg na diastólica (maioria dos pacientes dos 2 grupos). Na nefropatia diabética o controle da pressão sistólica está dificultado devido a presença de macroangiopatia diabética. Possivelmente o aliskireno apresenta diferenças benéficas em relação ao IECA e BRA que explique estes resultados. Uma questão muito importante a ser analisada neste estudo é a maneira de aferir a pressão arterial. Embora o efeito nefroprotetor ter ocorrido independente do nível pressórico, temos apenas a medida de consultório. Sabemos que as medidas noturna e matutinas tem papel importante na lesão de órgão-alvo. A pressão arterial medida no domicílio pela manhã

tem um poder preditivo muito elevado se comparado com medidas de consultório nos pacientes com albuminúria. Além disso a MAPA pode identificar alguns sinais de pior prognóstico nos pacientes diabéticos. Dados da MAPA neste estudos teriam um papel mais esclarecedor da importância dos níveis pressóricos na nefroproteção da associação aliskireno/Losartan.

Do ponto de vista fisiopatológico a inibição da renina oferece um bloqueio mais completo do SRAA e consequentemente um melhor resultado terapêutico na nefropatia diabética. Entretanto AVOID não demonstrou diretamente uma nefroproteção, muito menos uma redução de morbimortalidade. Embora a redução da proteinúria até 6 meses ter sido demonstrada, não sabemos o comportamento de longo prazo. Fica a informação que estudos prévios de longo prazo demonstraram que a redução da proteinúria nos primeiros meses é prognóstica da redução de doença renal terminal, mas são resultados com outras classes medicamentosas. Estudos de longo prazo com grupos controles adequados, incluindo associações consagradas, seriam fundamentais para avaliarmos o uso da associação aliskireno com outros fármacos que atuam no SRAA, com os BRA, na evolução para doença renal terminal e eventos cardiovasculares maiores.