

# Proteção renal na hipertensão arterial

## *Renal protection in hypertension*

Rosângela Milagres<sup>1</sup>

A hipertensão arterial, por ser multifatorial, é atualmente abordada como síndrome e tem se mostrado importante fator de risco cardiovascular e renal. Dados epidemiológicos revelam que, entre pacientes portadores de insuficiência renal crônica terminal, a nefrosclerose hipertensiva ocupa o segundo lugar como fator causal, precedida apenas pelo diabetes melito. De fato, diversos dados clínicos apontam a hipertensão arterial como fator preditivo de lesão renal. Especialmente em estudos observacionais envolvendo pacientes diabéticos, a redução pressórica tem-se mostrado extremamente favorável à preservação da função renal. No entanto, alguns trabalhos em hipertensos falharam em demonstrar associação entre redução da pressão arterial e desaceleração do ritmo de progressão do dano renal. Provavelmente, fatores como nível de redução pressórica e populações com diferentes características tenham contribuído para a ocorrência dessas discrepâncias. A despeito disso, pelo menos duas questões relativas à hipertensão arterial merecem atenção. Primeiro, menos de 10% dos pacientes com diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva são portadores de hipertensão maligna; segundo, embora a ocorrência de graves lesões cardíaca e cerebral secundárias à hipertensão arterial esteja diminuindo, é crescente a incidência de pacientes em tratamento dialítico devido à lesão renal hipertensiva.

Durante muitos anos, a terapia anti-hipertensiva foi considerada base única da renoproteção para pacientes hipertensos. Embora a redução dos níveis pressóricos seja a medida preventiva primária mais importante, o impacto da pressão arterial sobre a perda da função renal parece depender também da presença de outros fatores de risco. Cada vez mais, comprova-se o potencial agressor de fatores genéticos, étnicos, proteinúria, distúrbios do metabolismo glicídico e lipídico, obesidade, hiperuricemia e lesão renal prévia, entre outros.

Em condições normais, a pressão glomerular resulta do equilíbrio entre as resistências pré e pós-glomerulares, fenômeno denominado auto-regulação renal. Adaptações renais ocorrem em resposta à perda de massa renal e de variadas etiologias. A hiperfiltração de néfrons remanescentes faz parte desse

processo e resulta em elevação da pressão capilar glomerular. Tanto no dano renal causado por doença diabética quanto não-diabética, a resposta hemodinâmica local precoce à terapia anti-hipertensiva mostrou-se preditiva de nefroproteção em longo prazo. Apesar de evidências como essa sugerirem fortemente que a redução da pressão intraglomerular é relevante para a renoproteção, certamente este é um entre vários fatores a serem combatidos.

A proteinúria, a despeito da etiologia, tem-se revelado fator de risco independente e altamente preditivo de perda progressiva de função renal. A severidade da excreção urinária de proteínas correlaciona-se positivamente com a gravidade da esclerose glomerular, em diversas condições de agressão renal como nefropatia hipertensiva, nefropatia diabética, glomerulonefrite crescêntica e nefropatia por IgA, entre outras. Tanto em estudos comparativos em nefropatia diabética quanto não-diabética, terapias anti-hipertensivas que se associaram a maior efeito antiproteinúrico resultaram em maior grau de proteção renal e, portanto, melhor prognóstico. Do ponto de vista clínico é importante que, tão logo seja iniciada a terapêutica, surja a resposta antiproteinúrica. Quanto mais precoce e evidente for a redução da proteinúria, maiores as chances de preservação da função glomerular. Portanto, a diminuição da excreção urinária de proteínas é pré-requisito para a renoproteção.

Evidências experimentais indicam que a hiperlipidemia, além de acelerar o processo de aterosclerose sistêmica, exerce papel importante na progressão da doença renal, especialmente em associação a outros fatores potencialmente maléficos, como hipertensão arterial, diabetes melito ou lesão renal de outras origens. Acredita-se que o efeito pró-inflamatório causado pela associação de hipertensão e hipercolesterolemia resulte em alteração da função endotelial, promovendo e acelerando a progressão da doença cardiovascular. Segundo vários estudos, o tratamento hipolipemiante, em médio e em longo prazos, pode favorecer a redução dos níveis pressóricos, atenuando a disfunção endotelial em pacientes hipertensos e hipercolesterolêmicos. Por outro lado, mesmo sem consenso absoluto,

observações em modelos experimentais de doença renal sugerem que a hiperlipidemia, mediante estímulo para esclerose glomerular, pode intensificar o ritmo de perda de função renal. Frequentemente, a dislipidemia associa-se a patologias que cursam com proteinúria. É interessante observar que pacientes hipertensos, proteinúricos, com perfil lipídico normal, após seis meses de tratamento com estatina, apresentaram redução de 50% na excreção urinária de proteínas, efeito também alcançado com o uso de bloqueador do receptor  $AT_1$ , indicando potencial efeito antiproteinúrico aditivo da estatina. Em pacientes hipertensos, o uso de inibidores da HMG-CoA redutase, na ausência de efeitos sobre a hemodinâmica glomerular, resultou em queda da proteinúria. O mecanismo pelo qual a deposição renal de lipídeos pode contribuir para a progressão da lesão permanece incerto. No entanto, experimentos demonstraram que a hiperlipidemia ativa as células mesangiais, estimulando a proliferação celular. Por sua vez, a ativação de receptores-LDL, tanto em células mesangiais quanto em células epiteliais, gerando deposição de lipídeos no mesângio, foi verificada em portadores de doença glomerular crônica. Aumento do tráfego de macromoléculas, através de parede capilar glomerular mais permeável e fagocitose mesangial reduzida, pode contribuir para a deposição de lipoproteínas no glomérulo. Assim, a presença de lipídeos no rim parece provocar estresse oxidativo, interação com substâncias vasoativas, estímulo a fatores pró-crescimento, além de processo inflamatório intenso. Certamente, muito há para ser esclarecido, entretanto, as evidências apontam o controle da dislipidemia, especialmente em vigência de fatores agressores ao rim, como parte importante das medidas pró-renalproteção.

Há muito se sabe que fatores genéticos influenciam o curso evolutivo de doenças renais e interferem no metabolismo de drogas, alterando a resposta às diversas farmacoterapias. Na população normal, polimorfismos para diversos genes são observados, no entanto, o pleno entendimento do complexo elo entre variações genéticas e suas conseqüências está apenas no início, principalmente no que se refere às doenças renais. Atenção especial vem sendo dispensada aos polimorfismos dos genes da enzima conversora da angiotensina (ECA) e do angiotensinogênio. Independentemente de alguns resultados discrepantes – possivelmente influenciados por fatores como carga corporal de sódio, expansão de volume, sexo, interações gene–gene e gene–ambiente, entre outros –, os dados disponíveis apontam para uma resposta pressórica e hemodinâmica exacerbada à angiotensina I em indivíduos com genótipo DD comparados àqueles II ou ID. Associação entre genótipo DD, maior grau de proteinúria, maior velocidade de perda de função renal e pior resposta às drogas moduladoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

foi observada em distúrbios renais de diferentes etiologias. Possíveis discrepâncias apenas confirmam a complexidade do vínculo entre variações genéticas, conseqüências funcionais e resposta terapêutica.

Por outro lado, diferenças étnicas podem interferir no prognóstico renal, segundo o MDRD study. Em pacientes da etnia negra, com três anos de seguimento, a diferença na velocidade de perda da função renal entre aqueles que alcançaram pressão arterial média (PAM) usual de 107 mmHg *versus* 92 mmHg foi de 11,8 ml/min, ao passo que em pacientes da etnia branca a diferença foi de 0,3 ml/min. Verificou-se que a diferença entre negros e brancos foi causada por pacientes com PAM acima de 98 mmHg, o que corresponde a 135 x 80 mmHg. Os dados sugerem que, de acordo com o nível de redução da pressão arterial, fatores étnicos têm maior ou menor impacto sobre o rim.

Na ausência de hipertensão arterial complicada, benefícios renais e cardiovasculares podem ser obtidos por meio da redução adequada dos níveis tensionais com qualquer classe de anti-hipertensivo usado separadamente ou em combinações fixas. Contudo, há pelo menos três décadas, os inibidores da ECA (IECA) têm comprovadamente demonstrado seu potencial renoprotetor. Além da sua capacidade de reduzir a pressão arterial, promovem queda da pressão intraglomerular, mediante efeito vasodilatador eferente, redução da proteinúria e diminuição do tráfego de macromoléculas pelo mesângio. Além das ações hemodinâmicas, alteram a permeabilidade-poro da membrana capilar glomerular, atenuam os efeitos pró-inflamatório e pró-crescimento celular e a formação de matriz extracelular, que comprovadamente participam do processo de esclerose glomerular e intersticial. A modulação do SRAA contribui para a preservação da função renal não apenas na nefropatia diabética, mas também na nefropatia hipertensiva. O potencial de proteção renal torna-se mais evidente em pacientes considerados de alto risco renal, como aqueles proteinúricos ou portadores de nefrosclerose hipertensiva.

Dessa forma, comprovada a importância do bloqueio do SRAA como fator de preservação da função renal, era de se supor que os efeitos positivos atribuídos aos IECA fossem naturalmente transferidos aos bloqueadores do receptor  $AT_1$  da angiotensina ( $BRAT_1$ ). De fato, importantes estudos em diabéticos com nefropatia e hipertensão arterial, tais como IRMA II, IDNT e RENAAL confirmam a capacidade nefroprotetora dos  $BRAT_1$ , especialmente por meio da redução da proteinúria. Dados experimentais também atestam a eficácia desses agentes anti-hipertensivos contra danos renais estruturais. No entanto, resultados de alguns estudos comparativos entre IECA e  $BRAT_1$  indicam superioridade dos primeiros quanto à preservação da função renal. O acúmulo de angiotensina II associado à ausência

de bloqueio do receptor  $AT_2$ , cujas funções ainda não estão completamente elucidadas, embora evidências indiquem sua participação em processos de proliferação celular e apoptose, pode, em parte e por hora, explicar essa tendência pró-IECA. Por outro lado, a maioria dos dados oriundos de grandes estudos comparativos entre bloqueadores do SRAA e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) demonstra efeito antiproteinúrico e desaceleração do ritmo de progressão da lesão renal significativamente maiores com o uso de IECA ou  $BRAT_1$ . Os BCC, potentes agentes anti-hipertensivos, apresentam padrão renal heterogêneo. Enquanto os diidropiridínicos, através da vasodilatação preferencial da arteríola aferente, facilitam a transmissão da pressão arterial sistêmica ao leito capilar glomerular e são neutros quanto à permeabilidade da membrana, os não-diidropiridínicos alteram a permeabilidade capilar glomerular, contribuindo para a redução da proteinúria, sem interferir na auto-regulação renal. Os estudos são contraditórios quanto ao papel dos BCC em relação à nefroproteção. Encontram-se tanto resultados positivos quanto deletérios, principalmente no que se refere à proteinúria. Diferenças à parte e ao contrário dos bloqueadores do SRAA, o possível efeito renoprotetor dos BCC, bem como das demais classes de anti-hipertensivos, depende majoritariamente do controle pressórico. Dados recentes porém, atribuem aos diidropiridínicos ações renais não-hemodinâmicas como atenuação da hipertrofia glomerular, que, por sua vez, parece proporcional à severidade da hipertensão. Desde que confirmados, esses achados se somariam aos possíveis benefícios renais advindos da efetiva redução da pressão arterial gerada pelos BCC.

Relevante comentar que, segundo estudos em hipertensão arterial essencial, fatores individuais são determinantes na resposta da pressão arterial às diferentes classes de anti-hipertensivos, o que ocorre também em relação às drogas hipotensoras e à resposta individual de renoproteção.

Quanto ao uso associado de IECA e  $BRAT_1$ , visando intensificar o bloqueio do SRAA, maior redução da proteinúria e preservação da função renal, cabe ressaltar que esse possível efeito aditivo não é observado em todos os estudos e não se aplica a todas as condições clínicas. Enfim, até o momento, otimizar as doses dos anti-hipertensivos, identificar e tratar distúrbios associados, além de adotar medidas não-farmacológicas adequadas, parece mais necessário e prudente à nefroproteção, antes do uso combinado de IECA e  $BRAT_1$ .

Não obstante todas essas considerações a respeito das drogas anti-hipertensivas e seu potencial nefroprotetor, é sem-

pre importante reforçar que os órgãos normativos preconizam controle pressórico rígido. Foi estabelecido 130 x 85 mmHg como limite superior de normalidade, principalmente para pacientes com elevado risco cardiovascular. Em situações especiais, as metas de pressão arterial são ainda mais baixas. Em diabéticos e em pacientes com doença renal seguida de proteinúria superior a 1,0 g/d os alvos, são 130 x 80 mmHg e 125 x 75 mmHg, respectivamente. Nesse intuito, estudos recentes, em média, têm utilizado três diferentes classes de anti-hipertensivos. Reconhecer a necessidade de alcançar tais metas nem sempre viabiliza a forma efetiva de atingi-las, tampouco de mantê-las.

Certamente, os bons resultados obtidos, especialmente na última década, em relação à maior preservação da função renal se devem, em grande parte, ao reconhecimento da complexidade dos fatores envolvidos somado à necessidade de melhor entendê-los e combatê-los.

Em suma, os dados e as evidências disponíveis reforçam a necessidade de controle pressórico rigoroso e sustentado, com diferentes alvos para diferentes populações, aliado à abordagem e ao manejo adequados de todos os fatores de risco envolvidos, incluindo o combate aos efeitos deletérios do SRAA, visando maior proteção e sobrevida renal.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Agarwal R. Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE-inhibition. *Kidney Int* 2001;59:2282-9.
2. Bakris GL, et al. The National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive COMMITTEES Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-61.
3. Brenner BM, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 2001;345:861-9.
4. de Zeeuw D, et al. Optimizing the RAAS intervention treatment strategy in diabetic and non-diabetic nephropathy. In: Mogensen CE (ed.). *Diabetic nephropathy in type 2 diabetes*. London: Science Press; 2002, pp. 103-16.
5. Fernandez LLama, Oriola J, et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in essential hypertension and nephroangiosclerosis. *Kidney Int* 1998;53:1743-7.
6. Haas M, et al. Antiproteinuric versus antihypertensive effects of high-dose ACE inhibitor therapy. *Am J Kidney Dis* 2002;40:248-463.
7. Herbert LA, Green T, et al. Effects of blood pressure control on progressive renal disease in blacks and whites. The Modification of Diet in renal disease Study. *Hypertension* 1997;30:428-35.
8. Jafar TH, Landa M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic disease. A meta-analysis of patient - level data. *Ann Intern Med* 2001;135:73-87.
9. Jerums G, et al. Long term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis* 2001;37:890-9.
10. Kasiske BL, Keane WF, et al. Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 1990;33:667-72.
11. Keane WF, Kasiske B, et al. The role of altered lipid metabolism in the progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991;17(Suppl):38-42.

12. Klahr S, Levey AS, *et al.* The effect of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *New Engl J Med* 1994;330:877-84.
13. Lee TM, *et al.* Effect of pravastatin on proteinuria in patients with well-controlled hypertension. *Hypertension* 2002;40:67-73.
14. Lewis EJ *et al.* Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2001;345:851-60.
15. Neverov NI, Tareyeva IE. Effect of lipid lowering therapy on the progression of renal disease in nondiabetic nephrotic patients. *Contrib Nephrol* 1997;120:68-78.
16. Peterson JC, *et al.* Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. The Modification of Diet in renal disease Study. *Annals Intern Med* 1995;123:754-62.
17. Ruggenti P, Remmuzi G, *et al.* Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001;357:1601-8.
18. Wright JT, Bakris G, *et al.* African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive Kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421-31.