

# Hipertensão arterial de difícil controle em pacientes com doença renal progressiva e *diabetes mellitus*

## Difficult-to-control arterial hypertension in patients with progressive renal disease and diabetes

Luiz Aparecido Bortolotto<sup>1</sup>

### RESUMO

Pacientes com doença renal progressiva e *diabetes mellitus* apresentam geralmente hipertensão arterial grave e de difícil controle que piora ainda mais seu prognóstico renal e cardiovascular. As possíveis causas da dificuldade do controle da pressão arterial são hipervolemia, aumento da rigidez arterial, disfunção endotelial, estenose de artéria renal associada e regime terapêutico inadequado. O reconhecimento dessas condições e a abordagem medicamentosa mais adequada podem determinar o alcance das metas pressóricas relacionadas a menor risco para os pacientes.

### PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, insuficiência renal, hipervolemia, rigidez arterial, sistema renina-angiotensina-aldosterona

### ABSTRACT

Patients with progressive renal disease and diabetes frequently exhibit severe and difficult-to-control arterial hypertension that worse even more their cardiovascular and renal prognosis. Possible causes for the uncontrolled blood pressure include volume excess, increased arterial stiffness, endothelial dysfunction, associated renal artery stenosis and inadequate therapeutic regimen. The acknowledgement of these conditions and the adoption of a more effective antihypertensive treatment can help to reach pressures goals related to a lower risk for the patient.

### KEYWORDS

Arterial hypertension, *diabetes mellitus*, renal failure, arterial stiffness, renin-angiotensin-aldosterone system.

## INTRODUÇÃO

O controle inadequado da pressão arterial (PA) é possivelmente o fator de maior impacto sobre a alta prevalência de complicações clínicas da hipertensão arterial (HA)<sup>1</sup>, e as metas pressóricas recomendadas são difíceis de atingir, sobretudo em situações clínicas associadas, como o diabetes e a insuficiência renal. Nos pacientes portadores dessas duas patologias, as metas recomendadas para a prevenção de complicações cardiovasculares são mais baixas, e isso só é conseguido à custa de três ou mais classes de anti-hipertensivos<sup>2-5</sup>. Menos de 50% de pacientes com diabetes atingem a meta de redução da PA<sup>6</sup>, principalmente quando já apresentam nefropatia associada,

criando um círculo vicioso de maior deterioração da função renal. Assim, o médico deve ficar atento às possíveis causas associadas ao pior controle da PA nessa situação e utilizar os recursos necessários para obter a PA mais controlada possível para melhorar o prognóstico dos pacientes.

O objetivo deste artigo é revisar as principais causas da refratariedade da hipertensão nos pacientes com diabetes e a perda de função renal, destacando o papel da adesão à dieta e ao tratamento, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos para a utilização da terapêutica mais adequada e a identificação de causas secundárias de hipertensão mais frequentes nesses pacientes, como a estenose de artérias renais (EAR).

Recebido: 12/11/2007 Aceito: 29/11/2007

<sup>1</sup> Médico-Assistente da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP), professor livre-docente da disciplina de Cardiologia da FMUSP.

Correspondência para: Luiz Aparecido Bortolotto. Unidade de Hipertensão, InCor. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP. E-mail: hipluiz@incor.usp.br

## CAUSAS DA DIFICULDADE DO CONTROLE DA PA EM PACIENTES COM DIABETES E DOENÇA RENAL PROGRESSIVA

Entre as causas mais comuns de refratariedade ao tratamento anti-hipertensivo, a hipervolemia, a obesidade e o regime subótimo de medicações são as mais prováveis nos pacientes diabéticos, sobretudo na presença de disfunção renal associada<sup>2</sup>. A maioria dos estudos descreve uma dificuldade maior de controle da PA sistólica nos pacientes diabéticos com doença renal<sup>2,7,8</sup>, conseqüência provável da hipervolemia e também de um aumento significativo da rigidez arterial que é descrito nessa população.

É bem estabelecido que a HA em diabéticos com nefropatia é em grande parte volume-dependente, pois os rins que não funcionam bem aumentam a retenção de sódio, levando a uma expansão de volume em um ambiente de vasoconstrição inapropriada<sup>2,7</sup>. A ingestão excessiva de sal pode contribuir ainda mais para a hipervolemia, mas nos pacientes com perda progressiva de função renal há dificuldade em excretar mesmo uma quantidade normal de sódio consumida<sup>9</sup>. Nem sempre a hipervolemia é expressa clinicamente pela presença de edema, por isso o médico deve estar atento às pequenas variações de peso que podem indicar o acúmulo de volume extracelular. Nesses casos, a restrição de sódio mais rigorosa, isso é, dois gramas de sal por dia, e/ou o uso de doses apropriadas de diuréticos tiazídicos, ou então de diuréticos de alça (quando o *clearance* de creatinina estiver abaixo de 30 mL/min), é a abordagem mais adequada<sup>9,10</sup>. A hipervolemia também é uma importante causa da resistência aos agentes anti-hipertensivos, particularmente aos que têm em seu mecanismo de ação o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), pois, na presença de hipervolemia, a atividade do SRAA está reduzida<sup>9,11</sup>. Isso adquire maior importância no paciente diabético nefropata, no qual as classes terapêuticas mais indicadas, em razão da maior proteção renal, são os inibidores do SRAA<sup>7,12</sup>.

A obesidade é freqüentemente presente em pacientes diabéticos com nefropatia, sobretudo nas fases iniciais, e deve contribuir muito para a dificuldade do controle da PA<sup>7</sup>. Além do excesso de peso *per se* contribuir para a refratariedade em conseqüência da hipervolemia, as alterações metabólicas associadas, como o aumento da resistência à insulina, podem contribuir para um controle mais difícil do paciente diabético, como demonstrado em alguns estudos clínicos<sup>8,13</sup>. Reforçando essa hipótese, recente estudo mostrou, em um pequeno número de pacientes diabéticos com PA não controlada, que a associação de pioglitazona, que melhora a resistência insulínica, promoveu significativa redução da PA medida pela monitorização ambulatorial de 24 horas<sup>14</sup>.

Como mencionadas anteriormente, alterações da estrutura e função arteriais presentes em pacientes diabéticos com nefropatia podem contribuir para o difícil controle da PA. Alguns estudos<sup>15,16</sup> têm mostrado clinicamente aumento da rigidez arterial nesses pacientes, contribuindo para maior elevação da PA sistólica, que aumenta mais ainda o risco cardiovascular. Além disso, estudos clínicos<sup>17</sup> e experimentais<sup>18</sup> mostram prejuízo da função endotelial na presença de diabetes e insuficiência renal, o que contribui tanto para a maior dificuldade do controle pressórico quanto para o pior prognóstico desses pacientes. Em estudo experimental recente<sup>18</sup>, os autores demonstraram que a nefropatia diabética é associada a aumento de estresse oxidativo e diminuição da disponibilidade de óxido nítrico, que poderia influenciar na dificuldade de controle da PA nos hipertensos com essa complicação.

A piora do controle da PA associada ao declínio da função renal em paciente diabético pode sugerir a presença de EAR por aterosclerose. A nefropatia isquêmica causada pela EAR piora as alterações vasculares renais presentes no paciente diabético, contribuindo, assim, para deterioração progressiva da função renal<sup>19</sup>. Uma investigação não-invasiva sempre deve ser indicada nesses casos. Por seu custo baixo e fácil acessibilidade, o Doppler de artérias renais é um exame de rastreamento que pode ser recomendado para esses pacientes, mas como é muito dependente do observador, sua indicação deve levar em conta a experiência do serviço e a exequibilidade no paciente, pois o exame é mais difícil de ser realizado em pacientes muito obesos<sup>19,20</sup>. Outro exame recomendado é a cintilografia renal radioisotópica (DTPA), que evidencia alterações de fluxo decorrentes da EAR. No entanto, a sensibilidade e a especificidade do exame diminuem muito na presença de doença parenquimatosa renal, e assim sua utilização em pacientes diabéticos com perda de função renal é menos recomendada<sup>19</sup>. Um exame que tem ótima sensibilidade para evidenciar a EAR é a angiorressonância magnética, com a conveniência de se evitar um exame com contraste iodado, que poderia piorar ainda mais a função renal desses pacientes. Assim, a angiorressonância de artéria renal é indicada no paciente diabético que evolui com perda de função renal e hipertensão não controlada, desde que o *clearance* de creatinina não seja inferior a 30 mL/min, pois abaixo desse valor a ocorrência de fibrose nefrogênica induzida pelo contraste gadolínico tem sido descrita<sup>21</sup>. Se a chance da presença de EAR for muito alta, a arteriografia renal com programação para tratamento intervencionista pode ser recomendada, tomando-se todas as precauções necessárias para evitar a nefropatia por contraste, tais como hidratação endovenosa, uso de bicarbonato e N-acetilcisteína. Por nossa experiência<sup>19</sup> e alguns dados da literatura<sup>20,22</sup>, boa parte dos pacientes diabéticos que apresentam piora do controle da PA e da função renal por EAR e que

são submetidos a tratamento corretivo da estenose por cirurgia ou angioplastia com *stent* apresenta melhor controle da PA e estabilização da função renal, embora a resposta favorável seja inferior aos indivíduos não-diabéticos.

Considerada uma das principais causas de hipertensão resistente, a utilização de regimes terapêuticos subótimos também ocorre em pacientes diabéticos nefropatas. Isso pode ser resultado tanto do uso inadequado da medicação anti-hipertensiva pelo paciente como pela falta de manipulação adequada da medicação pelo médico. Frequentemente a medicação não é modificada ou associações adequadas não são feitas, a despeito de falha em se atingirem os níveis de pressão-alvo. É lógico que a não-adesão, ou intencional ou inadvertida, aumenta em proporção a complexidade e os custos do regime farmacológico<sup>9</sup>. Regimes que envolvem múltiplas drogas, como os usados em diabéticos com doença renal, deveriam incluir drogas de diferentes classes, e com uma delas sendo sempre um diurético. No paciente diabético com disfunção renal, a PA elevada contribui muito para o desenvolvimento de albuminúria e para a progressão da doença renal<sup>13,23</sup>, e assim o tratamento mais rigoroso deve ser sempre recomendado<sup>3</sup>. Estudos com pequeno número de pacientes com diabetes tipo 1 demonstraram que a redução da PA com diuréticos e betabloqueadores foi acompanhada por acentuada diminuição da albuminúria e do declínio do ritmo de filtração glomerular<sup>12</sup>. Mais recentemente, grandes estudos clínicos demonstraram o benefício da redução da PA com intervenção farmacológica na progressão da doença renal na nefropatia diabética estabelecida<sup>6,24-26</sup>. No estudo UKPDS<sup>26</sup>, no controle mais agressivo da PA (média 144 x 82 mmHg) foi associado com redução de 30% em complicações microvasculares, incluindo nefropatia, quando comparado a um controle menos agressivo (média 154 x 87 mmHg). Por outro lado, no estudo RENAAL, envolvendo pacientes com diabetes tipo 2 e nefropatia, a redução da pressão sistólica abaixo de 140 mmHg comparada a valores acima de 140 mmHg foi associada a risco 50% menor de doença renal terminal<sup>24</sup>. No estudo UKPDS<sup>26</sup>, as classes terapêuticas principais foram os diuréticos e os betabloqueadores, enquanto no estudo RENAAL<sup>24</sup> foram os antagonistas dos receptores da angiotensina II (losartana), mas em ambos, para se atingir o controle mais rigoroso da PA, a maioria dos pacientes necessitou três ou mais classes de anti-hipertensivos, reforçando o fato de que este grupo de pacientes apresenta HA de difícil controle. No entanto, parece que a ação de bloquear o SRAA é superior às outras ações anti-hipertensivas, tanto para o melhor controle da PA quanto para a diminuição da progressão da lesão renal nos pacientes com diabetes e nefropatia. Estudos<sup>24,25,27-29</sup> com medicações que bloqueiam o SRAA demonstraram

maiores reduções da progressão da insuficiência renal e da albuminúria entre os pacientes que utilizaram tanto inibidores da enzima conversora (IECA) quanto os bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA), em comparação com outros esquemas, que incluíam bloqueadores de cálcio ou betabloqueadores. Também nestes estudos o controle ideal da pressão só foi obtido com a adição de diuréticos à medicação usada inicialmente como monoterapia. Com base nos dados dos estudos acima mencionados, a National Kidney Foundation recomenda que pacientes com diabetes e nefropatia devem receber como tratamento inicial IECA ou BRA<sup>4</sup>. Como a hipertensão neste grupo é, na maioria dos casos, de difícil controle, atingir a meta preconizada abaixo de 130 x 80 mmHg será possível com adição de diuréticos, seguidos seqüencialmente por bloqueadores dos canais de cálcio e posteriormente pelas demais classes (betabloqueadores, antagonistas de aldosterona, alfabloqueadores, vasodilatadores diretos e antagonistas centrais)<sup>2</sup>.

A combinação de agentes que bloqueiam a ativação do SRAA em diferentes locais tem sido recomendada por alguns autores em pacientes com nefropatia diabética, visto que pode reduzir mais a PA e a albuminúria. No estudo CALM<sup>27</sup>, envolvendo quase 200 pacientes com diabetes tipo 2 e microalbuminúria, a combinação de IECA com BRA reduziu a PA média 6 mmHg a mais do que o uso das classes isoladamente. A associação de IECA com antagonistas de aldosterona também tem demonstrado melhor controle da PA em pacientes diabéticos com nefropatia<sup>29</sup>, mas deve-se ter cautela em relação à hiperpotassemia, que pode ocorrer, sobretudo, em pacientes com maior déficit de função renal.

Alguns autores têm proposto um tratamento por etapas para esse grupo de pacientes<sup>2,30</sup>. Um desses autores<sup>30</sup> mostrou um controle da PA similar aos obtidos em grandes ensaios clínicos, ao utilizar um algoritmo por etapas para tratar 49 pacientes com diabetes tipo 1 ou 2 e nefropatia. No entanto, apenas um terço dos pacientes permaneceu com PA abaixo de 130 x 80 mmHg, enquanto o restante permaneceu com a PA sistólica elevada apesar do uso de múltiplas medicações.

Em conclusão, a maioria dos pacientes com diabetes e perda progressiva da função renal apresenta HA resistente, o que piora o prognóstico renal e cardiovascular. Assim, todo o esforço é necessário para melhor adesão ao tratamento, com a combinação de intervenções que incluam uma dieta mais equilibrada e com menor quantidade de sal (2 gramas) do que o recomendado para os hipertensos em geral, o uso de classes terapêuticas anti-hipertensivas que têm maior atuação sobre a hipervolemia e o sistema renina-angiotensina, além de investigação para a presença de EAR associada.

## REFERÊNCIAS

- Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001;45:479-86.
- Toto RD. Reducing cardiovascular events in high-risk patients: the challenge of managing hypertension in patients with diabetic renal disease. *J Clin Hypertens* 2007;9(suppl 4):16-25.
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-61.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2 suppl 2):S12-54.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- Bakris G, Sowers J, Epstein M, Williams M. Hypertension in patients with diabetes: why is aggressive treatment essential? *Postgrad Med* 2000;107:47-54.
- Moore MA, Epstein M, Agodoa L, Qworkin LD. Current strategies for management of hypertensive renal disease. *Arch Intern Med* 1999;159:23-8.
- Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, et al. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999;55:1-28.
- Vidt DG. Resistant hypertension. In: Oparil S, Weber MA. (Eds.) *Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000, p.564-72.
- Burnier M, Santschi V, Favrat B, Brunner HR. Monitoring compliance in resistant hypertension: an important step in patient management. *J Hypertens* 2003;21(Suppl 2):S37-42.
- Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002;39(5):982-8.
- Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, et al. Diabetic nephropathy and arterial hypertension: the effect of antihypertensive treatment. *Diabetes* 1983;32(suppl 2):83-7.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32.
- de Rivas B, Luque M, Martell N, Fernández C, Fernández-Cruz A. Pioglitazone decreases ambulatory blood pressure in type 2 diabetics with difficult-to-control hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007 Jul;9(7):530-7.
- Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, Safar M. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens* 2002;15:1101-8.
- Smith A, Karalliedde J, De Angelis L, Goldsmith D, Viberti G. Aortic pulse wave velocity and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1069-75.
- Rask-Madsen C, King GL. Mechanisms of Disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007 Jan;3(1):46-56.
- Prabhakar S, Starnes J, Shi S, Lonis B, Tran R. Diabetic nephropathy is associated with oxidative stress and decreased renal nitric oxide production. *J Am Soc Nephrol* 2007 Nov;18(11):2945-52.
- Bortolotto LA, Praxedes JN. Hipertensão secundária. In: Nobre FSJ, CV. (Eds.) *Tratado de Cardiologia SOCESP*. Barueri: Manole, 2005. p.486-505.
- Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005;112(9):1362-74.
- Perazella MA, Rodby RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: a cause for concern. *Semin Dial* 2007;20(3):179-85.
- Kashyap VS, Sepulveda RN, Bena JF, Nally JV, Poggio ED, Greenberg RK, Yadav JS, Ouriel K. The management of renal artery atherosclerosis for renal salvage: does stenting help? *J Vasc Surg* 2007;45(1):101-8.
- Breyer JA, Bain RP, Evans JK, et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. *Collaborative Study Group. Kidney Int* 1996;50:1651-8.
- Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003;163:1555-65.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-4.
- Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002;25:95-100.
- Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, et al. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005;28:2106-12.
- Tomlinson JW, Owen KR, Close CF. Treating hypertension in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1802-5.