

Editor: Celso Amodeo

Diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença renal crônica: estratégias terapêuticas e suas limitações

Diabetes mellitus, hypertension and chronic kidney disease: treatment strategies and their limitations

Humberto Graner Moreira¹, Jorge Bezerra Cavalcanti Sette¹, Luisa Carolina Borges Keiralla¹, Silvana Gomes Alves¹, Eduardo Pimenta², Marcio de Sousa², Antonio Cordeiro², Oswaldo Passarelli Jr.², Flávio A. O. Borelli², Celso Amodeo³

INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética acomete de 30% a 40% dos indivíduos com diabetes mellitus (DM) tipo 1 e de 10% a 40% daqueles com DM tipo 2, representando a principal complicação microvascular do diabetes e a maior causa de insuficiência renal terminal em todo o mundo^{1,2}. A instalação da nefropatia diabética representa a maior causa de morbidade e mortalidade nos subtipos 1 e 2³.

Os marcadores clínicos da nefropatia diabética incluem o aumento progressivo da excreção de albumina urinária e a queda na taxa de filtração glomerular (TFG) que ocorre em associação ao aumento da pressão arterial, culminando com evolução de doença renal terminal (DRT)⁴.

O impacto da hipertensão na nefropatia diabética, que leva às complicações microvasculares, entre elas a progressão da lesão renal, é evidente e independente de outros fatores de risco³.

A disfunção renal relacionada ao diabetes resulta da interação de diversos fatores: genéticos, ambientais, metabólicos e hemodinâmicos, que, atuando em conjunto, promovem o enfraquecimento da membrana basal glomerular, a expansão da matriz mesangial, a diminuição do número de podócitos, glomerulosclerose e fibrose tubulointersticial. A hipertensão arterial contribuiria aumentando a pressão hidrostática intraluminal³.

O bom controle da pressão arterial^{5,6} e glicêmico^{7,8} exerce papel-chave na redução de risco e na progressão da nefropatia diabética.

O presente caso tem o objetivo de ilustrar a associação entre diabetes e hipertensão arterial contribuindo na gênese da disfunção renal, as estratégias terapêuticas para essa nefropatia e suas limitações.

CASO CLÍNICO

IDENTIFICAÇÃO

LA, 42 anos, sexo masculino, natural de São Paulo, SP, casado, consultor tributário, católico.

QUEIXA PRINCIPAL

Edema nas pernas havia 30 dias.

HISTÓRIA PREGRESSA DA MOLÉSTIA ATUAL

Paciente deu entrada no pronto-socorro do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no dia primeiro de maio de 2008 com queixa de aumento da pressão arterial. Na ocasião apresentava pressão arterial de 190 x 110 mmHg a despeito do uso de medicação anti-hipertensiva há dois meses. Havia 30 dias, apresentara edema de membros inferiores, progressivo e ascendente, além de diminuição do volume urinário. Referia também fadiga muscular e astenia. Foi medicado com furosemida, 40 mg, duas vezes ao dia e otimizada a medicação anti-hipertensiva, besilato de anlodipino, 10 mg, uma vez ao dia e maleato de enalapril, 10 mg, duas vezes ao dia. Foi então encaminhado à Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia para melhor acompanhamento clínico e por apresentar níveis de creatinina sérica de 4,3 mg/dL. No dia 21 de maio de 2008, foi internado para definição diagnóstica e conduta.

INTERROGATÓRIO SINTOMATOLÓGICO

Referia urina espumosa há três anos e impotência sexual há quatro. Negava disúria, polaciúria, dispnéia, dor torácica e palpitação.

ANTECEDENTES PESSOAIS

Referia ser diabético há dezoito anos, sempre em tratamento irregular. Inicialmente com antidiabéticos orais seguidos de

1 Médico-residente da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo.

2 Médico da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo.

3 Médico-chefe da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo.

Correspondência para: Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – 04012-909 – São Paulo, SP. E-mail: fborelli@uol.com.br

insulinoterapia, sempre com controles glicêmicos inadequados; hipertensão arterial mal controlada havia 13 anos; acidente vascular encefálico isquêmico havia 13 anos.

HÁBITOS

Ex-tabagista, dez maços por ano, abstinência havia 20 anos, negava uso de drogas ilícitas ou álcool.

MEDICAMENTOS EM USO

Insulina NPH 15UI dia /15UI noite, lisinopril, 10 mg, uma vez ao dia.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Paciente filho único, mãe diabética com amaurose bilateral, pai diabético falecido de morte súbita aos 42 anos, avós paterno e materno diabéticos.

EXAME FÍSICO

Pressão arterial (deitado): 172 x 94 mmHg, frequência cardíaca: 99 batimentos por minuto (bpm); sentado: 171 x 96 mmHg, frequência cardíaca: 96 bpm; em pé: 181 x 94 mmHg, frequência cardíaca: 95 bpm; peso: 100 kg; altura: 1,73 m; índice de massa corporal (IMC): 33,4 kg/m²; circunferência abdominal: 114 cm; frequência respiratória: 14 incursões por minuto (ipm).

EXAME GERAL

Estado geral regular, consciente, orientado no tempo e no espaço, eupnéico, anictérico, acianótico, afebril, sem linfomegalias; mucosas: hidratadas, coradas; pescoço: estase jugular ausente, tireóide de dimensões e textura preservadas, ausência de sopros carotídeos; aparelho respiratório: elasticidade e expansividade preservadas, com murmúrio vesicular

presente em ambos hemitórax, sem ruídos adventícios; aparelho cardiovascular: precórdio calmo, *ictus cordis* não visível e não palpável; ritmo cardíaco: regular, em dois tempos, com sopro sistólico em bordo esternal esquerdo alto de (3+/6+) e bulhas normofonéticas; pulsos: palpáveis nos quatro membros e simétricos; abdome: globoso secundário a tecido adiposo abundante, com ruídos hidroaéreos presentes, timpânico, sem visceromegalias; extremidades: edema frio importante em região maleolar bilateral, estendendo-se até a raiz da coxa, sem sinais de flogose.

EXAMES LABORATORIAIS

Glicemia: 206 mg/dL; HbA_{1c}: 7,1%; uréia: 121 mg/dL; creatinina: 5,3 mg/dL; potássio: 5,0 mEq/L; sódio: 140 mEq/L; cálcio total: 8,6 mg; fósforo: 5,4 mg/dL; colesterol total: 284 mg; LDL: 201 mg; HDL: 30 mg; VLDL: 38 mg; triglicérides: 215 mg; albumina: 4,1 g/dL; Hb: 8,8g/dL; Ht: 25,6%; VCM: 88 fl; CHCM: 30 pg; RDW: 15,1; ferro sérico: 32 mg/dL; ferritina: 152,15 µg /L; TP: 11,8 s; TTPA: 26,4 s; plaquetas: 287.000/mm³; leucócitos: 11.500 (67,9% neutrófilos); gaseometria venosa, pH: 7,358; PCO₂: 32 mmHg; bicarbonato: 17,6 mEq/L; BE: -6,9 mmol/L; lactato: 10 mmol/L; urina tipo I, pH: 6,0; proteína: 4+; hemácias: +; leucócitos: 5.000 células; hemácias: 5.000 células; proteinúria de 24 horas: 18,56 gramas; volume urinário: 2.900 mL; depuração de creatinina em 24 horas: 14,1 mL/min; eletrocardiograma: ritmo sinusal; frequência cardíaca: 88 bpm; SÂQRS: 0 grau; alteração da repolarização ventricular de D1 e AVL (Figura 1); radiografia de tórax: área cardíaca normal, campos pulmonares de aspecto normal, partes moles sem alterações significativas (Figura 2).

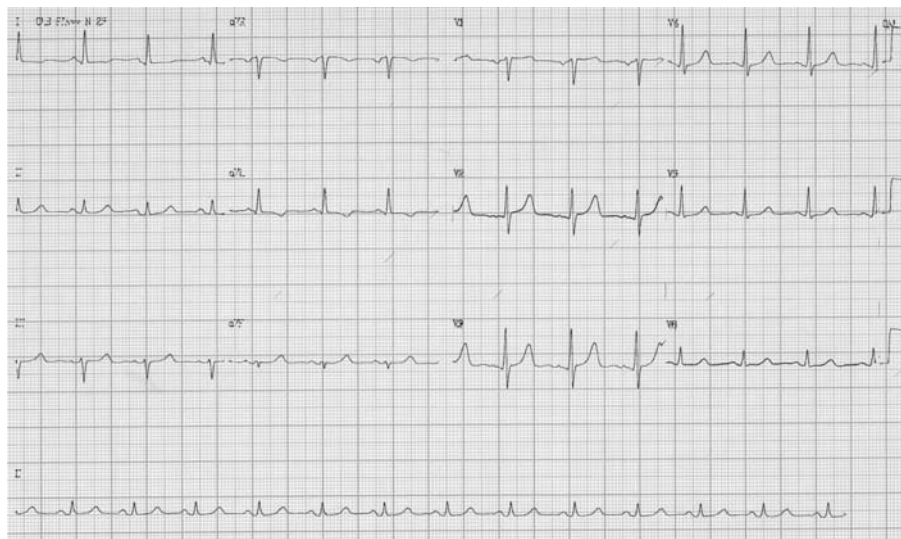


Figura 1. Eletrocardiograma apresentando ritmo sinusal; frequência cardíaca, 88 bpm; SÂQRS, 0 grau; alteração da repolarização ventricular em D1 e AVL.

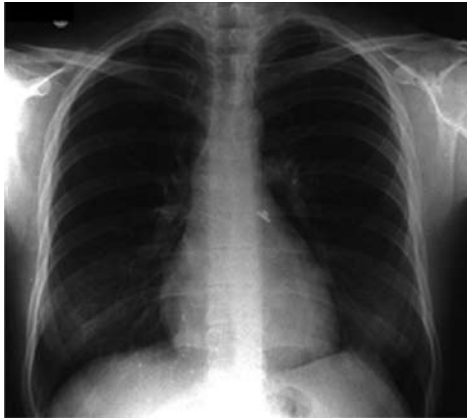


Figura 2. Radiografia de tórax: área cardíaca normal, campos pulmonares de aspecto normal, partes moles sem alterações significativas.

EVOLUÇÃO

Houve melhora da pressão arterial em três dias, variando entre 140 x 90 mmHg e 130 x 80 mmHg, acompanhada de piora da função renal (creatinina, 6,2 mg/dL; uréia, 159 mg/dL; *clearance* de creatinina, 8,1 mL/kg/min).

Em razão da piora da função renal, foi suspenso o maleato de enalapril, assim como diminuída a dose de furosemida, para evitar necessidade de terapia dialítica de urgência, pois mesmo com os níveis de proteinúria estabelecidos (aproximadamente 18,5 g/24h), o benefício a curto prazo do inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA), até inclusão do paciente em tratamento dialítico, não justificaria o risco de seu uso.

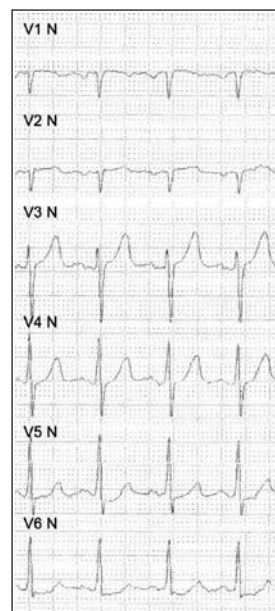
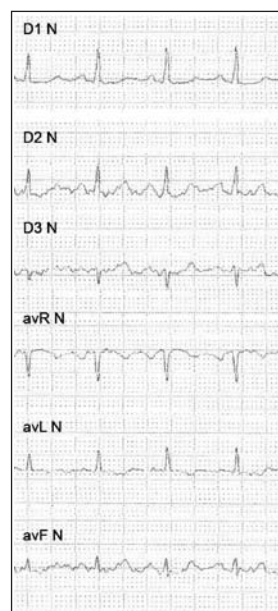


Figura 4A. Prova farmacológica com dipiridamol evidenciando infradesnívelamento do segmento ST < 1 mm nas derivações D1, aVL, V5 e V6, não sugestiva de resposta isquêmica do miocárdio.

Paciente realizou ultra-som Doppler de carótidas, artérias renais e vias urinárias. Cintilografia miocárdica com MIBI e dipiridamol (Figuras 3, 4A e 4B). Todos normais.

Houve aumento de creatinofosfoquinase (CPK) (600 IU/L) com o uso de estatina, sendo necessária suspensão temporária dessa medicação.

Programou-se realização de fístula arteriovenosa para tratamento dialítico e inserção do paciente em lista de transplante renal.

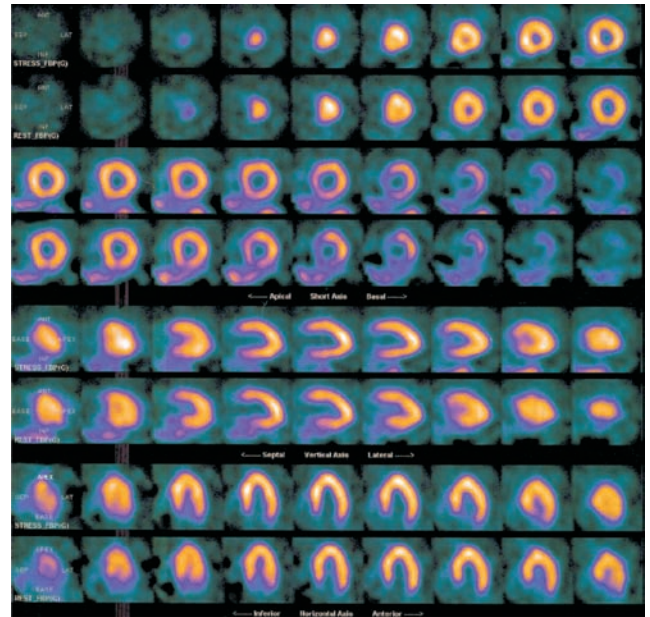
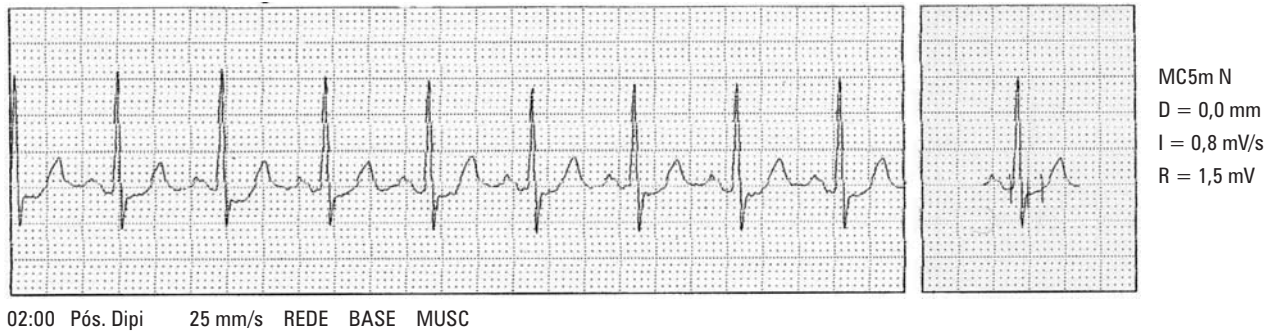


Figura 3. Cintilografia miocárdica com sestamibi apresentando concentração homogênea do radiofármaco em estresse e repouso, com fração de ejeção de 64% e 55%, respectivamente.

Estresse farmacológico com dipiridamol

**Figura 4B.** Registro eletrocardiográfico pós-dipiridamol não evidencia alterações de segmento ST.

DISCUSSÃO

Metas agressivas de controle pressórico são recomendadas tanto para o controle da proteinúria quanto da pressão arterial, em pacientes com doença renal crônica estabelecida. A hipertensão arterial é reconhecidamente o fator de risco mais importante sobre a progressão da lesão renal, em populações diabéticas ou não. O impacto dos níveis pressóricos descontrolados sobre a hemodinâmica glomerular terá ainda repercussão direta sobre a geração de outros fatores perpetuadores da lesão renal, como a ativação do sistema renina-angiotensina e o aparecimento da proteinúria; portanto, o controle desses últimos prescinde de ajuste pressórico adequado^{9,10}. A terapêutica anti-hipertensiva visa tanto a proteção renal quanto a cardiovascular, uma vez que a insuficiência renal crônica (IRC) e o DM estão independentemente associados com aumento importante na mortalidade por causas cardiovasculares. O objetivo pressórico nessa população deve ser 130 x 80 mmHg, conforme as orientações das V Diretrizes Brasileiras e o Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) sobre o manejo da hipertensão na presença de doença renal crônica, no entanto, valores ainda mais baixos (< 125 x 75 mmHg) são justificados em nefropatas com proteinúria maior que 1.000 mg/dia¹¹⁻¹³. Na prática clínica, dificilmente essas metas são alcançadas como se observa na análise do IV NHAHES (National Health Survey), a qual revelou que apenas 37% dos pacientes com IRC atingem uma pressão arterial inferior a 130 x 80 mmHg. Em pacientes diabéticos e nefropatas, há evidências ainda de que o mais importante fator de risco de doença renal progressiva é o grau de proteinúria, tanto inicialmente quanto após instituição da terapêutica¹⁴.

Em pacientes com DM tipo II e nefropatia, a terapia ideal ainda é incerta. Os IECAs e os bloqueadores do receptor da angiotensina (BRAs) têm uma vantagem adicional em reduzir a taxa de lesão renal, diminuindo a progressão de microalbuminúria para proteinúria clínica e retardando a taxa de declínio da

filtração glomerular. Esse efeito é consistente com a redução da pressão intraglomerular provocada por essas drogas, diminuindo entre 35% e 45% a excreção renal de proteína.

Embora existam mais dados sobre o efeito nefroprotetor dos BRAs, os IECAs também podem ser utilizados com esse propósito. Tal como descrito anteriormente, os IECAs e os BRAs parecem proporcionar proteção renal equivalente em doentes com DM tipo II e microalbuminúria. Essa equivalência é menos evidente entre aqueles com proteinúria, quando a proteção renal é mais bem evidenciada com BRA^{15,16}. O ideal é sempre buscar reduzir a excreção renal de proteínas para menos de 500 a 1.000 mg/dia, contudo, reconhecendo a dificuldade na prática clínica diária de atingir tal objetivo, em muitos pacientes recomenda-se uma redução de pelo menos 60% dos níveis iniciais. Para se obter o máximo dos efeitos antiproteinúricos dos IECAs, a ingestão de sódio deve ser limitada a 70 a 90 mEq/dia.

Há evidências ainda de que muitos pacientes, talvez a maioria, com doença renal proteinúrica podem se beneficiar da terapia combinada com um IECA e um BRA. Em comparação com a monoterapia, a terapia combinada produziu maior redução da excreção renal protéica na maior parte dos estudos, bem como redução na progressão da doença renal crônica em não-diabéticos. Contudo, a superioridade da terapêutica combinada em pacientes diabéticos proteinúricos é menos evidente. Nesse grupo de pacientes, os dados disponíveis derivam de estudos pequenos e limitados, e embora haja aparente vantagem dessa estratégia, estudos maiores a longo prazo são necessários para reforçar o grau de evidência¹⁷.

Recentes estudos demonstraram a estratégia terapêutica de duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) por meio da associação de IECA ou BRA e bloqueador da aldosterona em baixas doses em pacientes diabéticos, evidenciando uma redução significativa de proteinúria e pressão arterial sistólica, com redução modesta da pressão de filtração glomerular e hiperpotassemia¹⁸. Outros novos estudos

avaliaram a estratégia de triplo bloqueio, com a associação de IECA, BRA e antagonista da aldosterona em pacientes com proteinúria e nefropatia não-diabética, demonstrando favorável redução da proteinúria naqueles que não obtiveram sucesso apenas com o duplo bloqueio. No entanto, tal associação não foi avaliada em pacientes diabéticos¹⁹. Uma quarta medicação que atua no SRAA, o alisquireno, bloqueador direto da renina, foi avaliada em recente randomização com 599 pacientes com nefropatia diabética, comparando a associação de alisquireno com losartana, e esse último isolado. Os resultados apontaram uma redução de aproximadamente 50% na relação albumina-creatinina nos indivíduos que receberam as duas medicações, sem alterações significativas na pressão arterial, demonstrando que o alisquireno pode ter ação nefroprotetora em hipertensos diabéticos com nefropatia que já estejam em uso de medicação consagrada nefroprotetora²⁰.

Bloqueadores dos canais de cálcio não-diidropiridínicos, como verapamil e diltiazem, também mostraram significativo efeito antiproteinúrico. Quando comparados com diidropiridínicos como anlodipino e nifedipino, esses mostraram efeito variável sobre a proteinúria, variando desde aumento da excreção protéica até diminuição desta²¹. Betabloqueadores também têm demonstrado resultados variáveis em termos de nefroproteção em pacientes diabéticos do tipo II. Quando um diurético é indicado para tratar hipertensão ou edema em um paciente com doença renal avançada, um diurético de alça geralmente é utilizado. Tiazídicos em doses convencionais tornam-se menos eficazes como monoterapia quando a TFG cai para abaixo de 20 mL/min. No entanto, podem atuar sinergicamente quando administrado com um diurético de alça em casos de edema refratário.

Uma questão freqüentemente levantada é se o benefício de IECA ou BRA estende-se a doentes com insuficiência renal avançada, sobretudo considerando o risco aumentado de hipercalemia ou o fato de precipitar piora da função renal. No entanto, há evidências de que os benefícios da terapia com IECA independem da gravidade inicial da insuficiência renal. No estudo Ramipril Efficacy In Nephropathy (REIN), com pacientes com TFG entre 11 e 33 mL/min, a terapia com ramipril abaixou a taxa de progressão para a DRT em 33%, e foi associada à baixa incidência de efeitos adversos²². Mais recentemente, em um estudo chinês com pacientes com concentrações de creatinina sérica entre 3,1 e 5,0 mg/dL, a administração de benazepril reduziu significativamente o risco de duplicar a concentração de creatinina sérica e DRT em 51% e 40%, respectivamente²³. A segurança da terapia, em parte, pode ser refletida pela exclusão de doentes com maior risco de efeitos adversos ao IECA em ambos os estudos, como tosse, hipercalemia e aumento importante da creatinina sérica, indicando, contudo, que a droga pode ser segura e eficaz naqueles que toleram bem o IECA.

Uma complicação potencial da terapêutica anti-hipertensiva, particularmente se mais agressiva, é o declínio da TFG hemodinamicamente mediada pela queda mais abrupta da pressão arterial nas primeiras semanas após o início do tratamento. Assim, recomenda-se que as concentrações plasmáticas de creatinina e potássio devam ser medidas de três a cinco dias após a instituição da terapêutica, e que a dose inicial do IECA deva ser baixa. Suspensão do IECA deve ser considerada se hipercalemia não puder ser controlada ou a creatinina sérica aumentar mais de 30% do valor de referência com base na creatinina basal. Esse declínio da função renal é incomum se o paciente não estiver depletado de volume, se os diuréticos forem transitoriamente suspensos antes do início do tratamento e o doente não tiver doença renovascular bilateral. A queda da TFG neste contexto, potencialmente reversível, não reflete lesão estrutural e, como é mediada por uma redução na pressão intraglomerular, pode até mesmo ser associada a um declínio em longo prazo da taxa de progressão da DRT. Se a pressão arterial for reduzida para níveis dentro, ou próximo, da meta, é tolerável que a concentração de creatinina sérica aumente até 30% acima dos níveis basais dentro dos primeiros quatro meses de terapêutica, e esse aumento se correlaciona com um ritmo mais lento de longo prazo na progressão da disfunção renal²⁴.

Novas terapêuticas estão sendo estudadas e comprovadas como eficazes no tratamento da nefropatia diabética, como o uso de pentoxifilina, uma xantina com efeitos hemorreológico, antiinflamatório e imunomodulador, melhorando o fluxo sanguíneo e a disfunção renal. O uso em pequeno prazo dessa substância resultou em diminuição de proteinúria e microalbuminúria em diabéticos, bem como em similar resposta quando comparada ao captopril em indivíduos não-hipertensos e diabéticos, com pequenos efeitos colaterais. No entanto, são necessários novos estudos para se avaliarem o impacto no tratamento e na prevenção da DRT²⁵.

Como terapia renal substitutiva, o transplante renal tem-se consolidado como terapia de eleição para pacientes em tratamento dialítico, independentemente de faixa etária, sexo, em diabéticos e não-diabéticos, com aumento significativo da expectativa de vida. Esse aumento é mais relevante em pacientes diabéticos jovens com faixa etária entre 20 e 39 anos, com aumento de sobrevida em relação à diálise de 17 anos. Pacientes entre 60 e 74 anos, diabéticos e não-diabéticos, tiveram aumento na sobrevida de três e cinco anos, respectivamente²⁶.

CONCLUSÃO

A hipertensão arterial é reconhecidamente o fator de risco mais importante sobre a progressão da lesão renal, em populações diabéticas ou não.

A meta de pressão arterial deve ser 130 x 80 mmHg, conforme as V Diretrizes Brasileiras e o JNC 7 sobre o manejo da hipertensão na presença de doença renal crônica. No entanto, valores ainda mais baixos (< 125 x 75 mmHg) são justificados em nefropatas com proteinúria maior que 1.000 mg/dia.

Sabe-se que os IECAs ou BRAs têm uma vantagem adicional em diabéticos nefropatas por reduzir a taxa de lesão renal progressiva, diminuindo a frequência de progressão de microalbuminúria para proteinúria clínica e retardando a taxa de declínio da filtração glomerular. Apesar da terapia combinada com IECA e BRA ser benéfica em pacientes com IRC na redução da proteinúria, esse benefício ainda não está comprovado de forma clara em pacientes diabéticos.

No caso apresentado, foi necessária suspensão do IECA para evitar o tratamento dialítico de urgência, apesar de essa estratégia ser benéfica em longo prazo no retardo da progressão da disfunção renal dos pacientes com doença renal avançada. Assim, a redução agressiva dos níveis pressóricos em um curto período de tempo deve ser realizada com cautela, uma vez que o hipofluxo renal e a diminuição da filtração glomerular também podem levar à progressão acelerada para fase terminal dialítica.

Como tratamento definitivo da nefropatia diabética, o transplante renal consolidou-se nos últimos anos como terapia de eleição.

REFERÊNCIAS

- Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. An epidemiological study. *Diabetologia* 1983;25:496-501.
- Reddi AS, Camerini-Davalos RA. Diabetic nephropathy: an update. *Arch Intern Med* 1990;150:31-43.
- Giunti S, Barit D, Mark E, Cooper. Mechanisms of diabetic nephropathy. Role of hypertension. *Hypertension* published online 2006 sep 4.
- Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998;352:213-9.
- Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med* 2003;254:45-66.
- Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-97.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. *Kidney Int* 1995;47:1703-20.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage. Implications for therapy. *Hypertension* 2004;15:130-4.
- Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension* 2002;39:316-22.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2004;(supl.4):1-40.
- National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-71.
- K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:S1.
- Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003;163:1555.
- Lewis EJ, Hunsicker LJ, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861.
- MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48:8.
- Bakris GL, Weir MR, Secic M, et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004;65:1991.
- Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 1998;352:1252.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
- Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006;354:131.
- Palmer BF. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: What to do if the serum creatinine and/or serum potassium concentration rises. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1973.
- Saklayen MG, Gyebi LK, Tasosa J, Yap J. Effects of additive therapy with spironolactone on proteinuria in diabetic patients already on ACE inhibitor or ARB therapy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *J Investig Med* 2008 Apr;56(4):714-9.
- Furumatsu Y, Nagasawa Y, Tomida K, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system triple blockade on non-diabetic renal disease: addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker. *Hypertens Res* 2008 Jan;31(1):59-67.
- Rodríguez-Moran M, Guerrero Moreno F. Efficacy of pentoxifylline in the management of microalbuminuria in patients with diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2008 Feb;4(1):55-62.
- Wolfe RA, Valeria A, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:172.

AGOSTO DE 2008

7 a 9

XVI Congresso Brasileiro de Hipertensão
Rio de Janeiro – RJ

15

PRONAM – Programa Nacional de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
Brasília – DF

30 a 3 de setembro

European Society of Cardiology
Munique, Alemanha

SETEMBRO DE 2008

6 a 10

63º Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia
Curitiba – PR

19

PRONAM – Programa Nacional de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
Porto Alegre – RS

OUTUBRO DE 2008

17

PRONAM – Programa Nacional de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
Salvador – BA

30 a 1º de novembro

V Congresso Nacional de Hipertensão (SBC/DHA)
Natal – RN

NOVEMBRO DE 2008

9 a 12

American Heart Association
New Orleans, Estados Unidos

28

PRONAM – Programa Nacional de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
Fortaleza – CE

Para anúncio nesta página enviar informações, até 120 dias antes da data do evento, para:

Revista Brasileira de Hipertensão
Av. Independência, 3.767 – 14025-160
Ribeirão Preto – SP
E-mail: revbrashipertens@uol.com.br