

Editor: Flávio Danni Fuchs

## Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy

Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK

Comentários: Felipe Homem Valle<sup>1</sup>, Flávio Danni Fuchs<sup>1</sup>

### DESCRIÇÃO DO ESTUDO

A nefropatia diabética é a principal causa de doença renal terminal no mundo desenvolvido. O fator marcante dessa condição é a proteinúria persistente, situação associada a aumento dos níveis pressóricos, diminuição da taxa de filtração glomerular e elevado risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares. O grau de proteinúria está diretamente associado às taxas de eventos cardiovasculares e renais. A redução do grau de proteinúria tem sido usada, com frequência, como desfecho substituto para proteção renal.

Apesar dos avanços no manejo de pacientes com nefropatia diabética, decorrentes, principalmente, do cuidado mais rigoroso dos níveis pressóricos, são necessárias novas intervenções capazes de prevenir doença renal terminal nesses pacientes. O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona também tem sido apontado como fator de melhor prognóstico desses indivíduos.

O presente estudo tem por objetivo avaliar o potencial efeito renoprotetor do aliskireno – fármaco que inibe diretamente a renina – em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e proteinúria, que já estivessem em uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Também é objetivo desse estudo avaliar a segurança do duplo bloqueio desse sistema. Para isso, 805 indivíduos participaram de período de 3 meses em que todas as drogas que inibissem o sistema renina-angiotensina-aldosterona foram retiradas, sendo iniciada após o uso de losartan (100 mg ao dia), em acréscimo de outros anti-hipertensivos para manutenção de pressão arterial < 130/80 mmHg. Após 3 meses, 599 indivíduos foram randomizados a receber 150 mg/dia de aliskireno por 3 meses, seguidos de 300 mg/dia de aliskireno por mais 3 meses, ou placebo por 6 meses.

O desfecho primário do estudo foi a porcentagem de redução da taxa de albuminúria/creatinúria pela manhã (estimativa indireta da proteinúria de 24 horas). Na randomização, os dois grupos não apresentavam homogeneidade, pois a idade média dos indivíduos alocados ao grupo placebo foi de 61,8 ± 9,6 anos, enquanto no grupo tratado foi de 59,8 ± 9,6 anos (p = 0,009)

e o tempo de conhecimento de diabetes melito foi de 14,9 ± 8,7 anos no grupo placebo e 13,2 ± 8,4 anos no grupo tratado (p = 0,02). Após 6 meses de seguimento, o tratamento com aliskireno reduziu a taxa de creatinúria/albuminúria em 20% (IC 95%, 9-30; p < 0,001), diferença que foi reduzida a 18% (IC 95%, 7-28; p = 0,002) após ajuste para diferenças de pressão arterial. Os níveis pressóricos dos indivíduos do grupo tratado foram 2/1 mmHg inferiores aos do grupo placebo (p = 0,07 para pressão sistólica e p = 0,08 para pressão diastólica).

### COMENTÁRIOS

Este estudo é um ensaio clínico que testa os efeitos renoprotetores de fármaco anti-hipertensivo que inibe diretamente a renina – o aliskireno – em pacientes com nefropatia diabética. Houve redução de 18%, ajustada para diferenças de pressão arterial, entre os grupos, nas taxas de creatinúria/albuminúria, um desfecho substituto. O trabalho apresenta potencial viés de seleção, pois os grupos diferiram significativamente em relação à idade e ao tempo de conhecimento de diabetes melito. A possibilidade de que parte do efeito observado se deve ao efeito anti-hipertensivo não está totalmente descartada pelo ajuste para pressão arterial, pois esta foi aferida somente em consultório.

O bloqueio mais intenso do eixo renina-angiotensina com inibidor da ECA e agente BRA não foi útil para prevenção de doença renal no estudo ONTARGET<sup>1</sup>. A possibilidade de que esse benefício ocorra com a associação testada neste estudo deve ser investigada em ensaio clínico com desfechos primordiais (perda de função renal).

### REFERÊNCIA

1. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.

### ARTIGO COMENTADO

Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. The AVOID Collaborative Group *N Engl J Med.* 2008 358;23:2433-46.