

Editor: Miguel Gus

Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes

Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. *N Engl J Med.* 2009;361(1):40-51.

Comentários: Moisés Gerhardt¹, Jeruza Neyeloff¹, Miguel Gus¹

RESUMO

Dados de 2006 indicam que aproximadamente 6% da população americana apresenta critérios para diagnóstico de diabetes melito (DM)¹, sendo 90% a 95% considerados do tipo 2 (DM tipo 2). A nefropatia é uma das principais complicações do DM, responsável por 45% dos casos de doença renal terminal nos Estados Unidos². A prevalência de microalbuminúria, macroalbuminúria e de elevação do nível sérico de creatinina ou necessidade de terapia de substituição renal é de 25%, 5% e 0,8%, respectivamente. Já a retinopatia ocorre em até 70% e 35% dos casos de DM tipo 1 e DM tipo 2, respectivamente³.

O presente estudo é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, placebo-controlado em que se comparou o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA) com placebo sobre a redução ou inibição de evolução histológica da nefropatia diabética inicial ou retinopatia diabética em pacientes portadores de DM tipo 1. Para avaliação de lesão renal inicial, foram realizadas biópsias no início e ao término do seguimento. A avaliação da retinopatia foi realizada por meio de análises de fotografias das fundoscopias estereoscópicas. Para gradação da retinopatia, utilizou-se a classificação modificada de Arlie House, a qual é dividida em 15 categorias⁴.

Foram randomizados 285 pacientes, normotensos e sem albuminúria, para receberem enalapril 10 mg ao dia, losartana 50 mg ao dia e placebo. As doses foram dobradas durante o estudo. Os desfechos primários eram: alteração da fração de volume glomerular ocupado por mesângio (intimamente relacionada com redução da taxa de filtração glomerular) e progressão da retinopatia em dois níveis ou mais. Para a análise da retinopatia, foram excluídos pacientes com o estágio proliferativo da doença.

Após um seguimento médio de cinco anos, não houve diferença entre os grupos em relação à evolução histológica da nefropatia (enalapril *versus* placebo: $p = 0,38$; losartana *versus* placebo: $p = 0,26$). O grupo losartana exibiu uma maior taxa de excreção de albumina (losartana *versus* placebo; 8 g/ml, $p = 0,007$) e maior incidência cumulativa em cinco anos de microalbumi-

núria (17% *versus* 6%, $p = 0,01$; comparado com placebo). A redução da taxa de filtração glomerular foi semelhante nos três grupos.

Ambos os grupos, enalapril e losartana, exibiram redução de risco de progressão de retinopatia. A redução foi de 65% no grupo enalapril (OR 0,35 IC95% 0,14-0,85; $p = 0,02$ *versus* placebo) e de 70% no grupo losartana (OR 0,30 IC95% 0,12-0,73; $p = 0,008$ *versus* placebo).

COMENTÁRIOS

Os resultados do presente estudo desafiam a ideia sobre os benefícios dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) na prevenção de nefropatia em pacientes portadores de DM tipo 1^{5,6}. Foi demonstrada a inexistência de benefício com o bloqueio do SRAA nesse grupo de pacientes com pouca ou nenhuma lesão renal, podendo haver algum efeito deletério com o uso de losartana. Contudo, houve eficaz redução de evolução da retinopatia tanto no grupo que utilizou enalapril quanto no grupo em uso de losartana.

Deve-se reconhecer que o controle da pressão e de glicemia é fundamental na prevenção das lesões em órgãos atingidos pelo DM tipo 1. A inadequada medida da variação da pressão arterial ao longo do acompanhamento (não realizada monitorização ambulatorial de pressão arterial) pode ser considerada uma limitação do presente estudo.

REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Diabetes. Disponível em: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/prev/national/figage.htm> on December 2009.
- Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2644-8.
- Congdon NG, Friedman DS, Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA.* 2003;290(15):2057-60.
- Klein R, Klein BE, Magli YL, et al. An alternative method of grading diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1986;93:1183-7.
- 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;345:861-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 1993;329:1456-62. [Erratum *N Engl J Med* 1993;330:152.]