

Proteção renal durante o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina

ROBERTO JORGE DA SILVA FRANCO

As principais causas de insuficiência renal crônica nos dias atuais são diabetes melito e hipertensão arterial, em alguns países chegando a superar 60%. A redução da pressão sistêmica é fator importante de proteção renal, mas as drogas anti-hipertensivas com potencial além do efeito de redução da pressão arterial são as preferidas. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) atuam sobre a hemodinâmica renal, reduzindo a resistência pós-renal, antagonizando as ações intra-renais da angiotensina II, reduzindo a proteinúria e, indiretamente, combatendo a hiperlipidemia; essas são algumas das ações benéficas de sua renoproteção. As primeiras evidências de que os inibidores da ECA têm vantagens de preservação renal foram demonstradas na nefropatia diabética tipo I, posteriormente obser-

vadas para o tipo II, com ou sem hipertensão, e também para as doenças renais não-diabéticas, principalmente com proteinúria acima de 1 g/dia. A piora discreta da função renal no início do tratamento com inibidores da ECA não é indicação de sua interrupção, sendo causada por ação na hemodinâmica renal. Melhor desempenho dos inibidores da ECA na renoproteção foi observado em comparação com placebo, betabloqueadores e antagonistas de cálcio diidropiridínicos.

Palavras-chave: progressão da doença renal, inibidores da enzima conversora de angiotensina, proteinúria.

HiperAtivo 1998;2:110-9

Departamento de Clínica Médica — Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu

Endereço para correspondência:

Departamento de Clínica Médica — Faculdade de Medicina de Botucatu — UNESP — Rubião Júnior — CEP 18618-000 — Botucatu — SP

INTRODUÇÃO

A oferta de um sistema de saúde pública avançado e a disponibilidade da medicina moderna têm aumentado a frequência com que as pessoas se tornam mais idosas⁽¹⁾. Embora a maioria dos processos inflamatórios e imunológicos que destroem os rins ocorra em pessoas jovens, as principais causas de insuficiência renal crônica, nos dias atuais, na maioria dos países, são a hipertensão arterial e o diabetes melito, que culminam em falência renal nas idades mais avançadas^(1,2). O custo, em termos monetários e de qualidade de vida dos pacientes, da manutenção de programas de diálise tem dado enorme ímpeto às estratégias de prevenção. A Figura 1 demonstra o aumento da incidência do tratamento para insuficiência renal crônica em alguns países selecionados⁽²⁾.

No conjunto de medidas que possam atuar na prevenção, ou pelo menos no retardo, da evolução para insuficiência renal crônica, tem papel fundamental a redução da pressão arterial ao nível normal e até mesmo inferior. Todas as classes de drogas

anti-hipertensivas são eficazes e muitas vezes somos obrigados a recorrer a múltiplas associações de medicamentos para buscar esse objetivo⁽³⁾. Entre os diversos anti-hipertensivos, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) são os mais indicados, pois, além do efeito de redução da pressão arterial, possuem o maior potencial de renoproteção, por apresentar propriedades peculiares que os distinguem dos demais. Resultados expressivos obtidos em pacientes com nefropatia diabética⁽⁴⁾, com proteinúria acima de 1 grama⁽⁵⁾ e com insuficiência renal^(6,7) levaram o Comitê Nacional do Programa de Educação em Pressão Arterial Elevada do NIH, dos Estados Unidos, na sua publicação⁽⁸⁾ do VI Joint National Committee, a tomar a resolução de apontar os inibidores da ECA como drogas de indicação compulsória ou preferencial nessas condições. Este artigo tem o objetivo de revisar os principais mecanismos de agressão renal pelos quais os inibidores da ECA exercem sua ação de renoproteção e, dentro dos requerimentos da “medicina baseada em evidências”, apresentar as principais provas que apontaram para essa orientação.

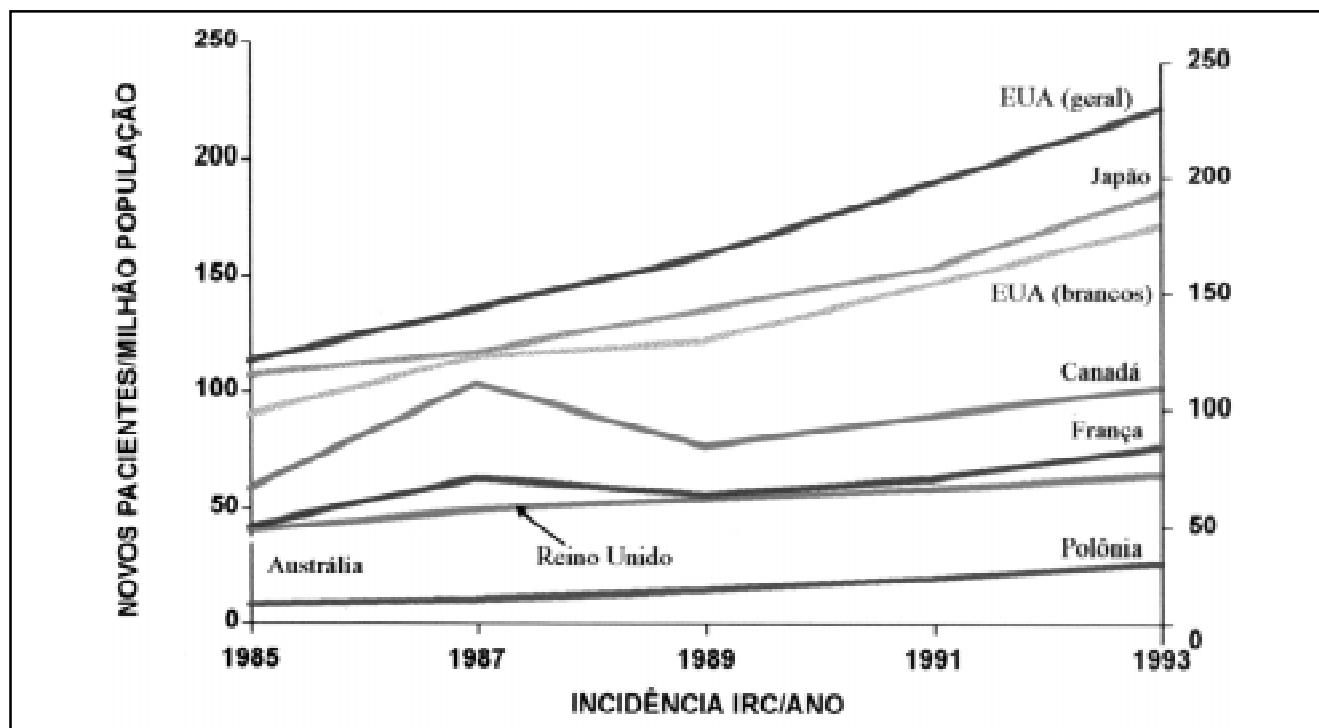


Figura 1. Incidência de insuficiência renal crônica por milhão (não corrigida pela população), durante os anos, em vários países⁽²⁾. (IRC = insuficiência renal crônica)

MECANISMOS DE PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL

Hipertensão intraglomerular

O aumento da pressão intraglomerular está demonstrado em vários modelos experimentais de insuficiência renal progressiva⁽⁹⁾ e estudos indiretos sugerem que alterações similares ocorrem nas doenças humanas⁽¹⁰⁾. Com a redução do número de néfrons funcionantes, a pressão capilar glomerular aumenta nas unidades remanescentes. Em consequência, a filtração glomerular da população de néfrons intatos aumenta, como resposta compensatória para manutenção da função renal⁽⁹⁾. A persistência do aumento do fluxo e da pressão intraglomerular associa-se à lesão glomerular, comprovado pela vacuolização da célula epitelial e pela fusão dos processos podócitos⁽¹¹⁾. Na evolução da doença, a matriz mesangial se expande e a célula endotelial se destaca da membrana basal em áreas focais. Essas alterações precedem o processo de esclerose progressiva do tufo glomerular, que acarretará deterioração da função renal⁽¹²⁾.

Algumas condições clínicas — que incluem diabetes, redução da massa renal e doenças renais de progressão demorada — estão associadas à vasodilatação da arteríola aferente, que pode levar à hipertensão glomerular, mesmo se a pressão arterial for normal ou discretamente elevada⁽¹³⁾.

A hipertensão glomerular altera as propriedades funcionais e estruturais do capilar glomerular, que atua como membrana livremente permeável à água e é perfurada por poros hipotéticos, opondo-se como barreira eficiente às macromoléculas do tamanho da albumina, ou maiores. A hipertensão capilar intraglomerular aumenta a ultrafiltração de macromoléculas plasmáticas e, por sua vez, a dimensão dos grandes poros não-seletivos. Proteínas acumuladas nos espaços urinários são absorvidas pelos túbulos proximais, e regulam para mais os genes que controlam a função de moléculas inflamatórias e vasoativas, envolvidos no processo de inflamação intersticial e cicatrização⁽¹³⁾.

Proteinúria

A proteinúria também pode contribuir para a progressão da doença renal^(14, 15). Os mecanismos propostos incluem toxicidade mesangial, sobrecarga tubular, toxicidade específica de proteínas filtradas, como a ferro/transferrina, e indução de moléculas pró-inflamatórias, como a proteína-1 quimiotática derivada dos monócitos^(14, 16). É possível que a filtração exagerada de proteínas e a reabsorção proximal subsequente acarretem lesão da célula tubular e liberação de lisossomos no interstício. O grau de proteinúria pode ser importante, e a reversão com restrição proteica ou terapêutica anti-hipertensiva pode ser benéfica. Essa conduta, diminuin-

do a agressão hemodinâmica ao glomérulo ou reduzindo a proteinúria filtrada, que em parte depende da pressão intraglomerular, pode influir na evolução da doença renal.

Hipertrofia glomerular

O aumento compensatório do tamanho glomerular também é fator causador de lesão glomerular. A angiotensina II é fator de crescimento e a superprodução maximiza a hipertrofia glomerular, além de aumentar o raio capilar e a tensão na parede glomerular⁽¹⁷⁾.

Hiperlipidemia

A hiperlipidemia é comum no paciente diabético e à medida que a insuficiência renal progride, há maior aumento. Na doença renal crônica de etiologia não-diabética, particularmente com síndrome nefrótica, a hiperlipidemia também faz parte do quadro clínico. Nas duas situações, além de estimular o desenvolvimento da aterosclerose sistêmica, a elevação dos níveis dos lípidos pode acelerar o processo de esclerose glomerular⁽¹⁸⁾. A maior evidência a favor dessa hipótese vem da observação de que a sobrecarga de colesterol aumenta a lesão glomerular e de que a redução com drogas, tais como as estatinas, diminui a velocidade de progressão da doença renal. Além disso, o efeito benéfico da diminuição dos níveis elevados dos lípidos pode ser aditivo ao da redução da pressão arterial em algumas doenças renais experimentais⁽¹⁹⁾.

MECANISMOS DE PROTEÇÃO RENAL DOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

Do ponto de vista terapêutico, a redução da pressão sistêmica é fator importante de proteção renal, em parte, pela diminuição da pressão intraglomerular. Os inibidores da ECA, além dessa ação, apresentam outra adicional. A angiotensina II aumenta a resistência da arteríola eferente ou pós-glomerular^(20, 21). A dilatação da arteríola eferente irá facilitar a corrente sanguínea a jusante no glomérulo, reduzindo a pressão intraglomerular, independentemente de qualquer mudança na pressão sistêmica. Presume-se que o efeito deletério tecidual seja resultado da geração local de angiotensina II, pois os níveis circulantes são normais ou diminuídos (pela expansão de volume) na maioria dos pacientes com doença renal⁽²²⁾.

A angiotensina II é fator de crescimento e diminuição da produção, minimiza a hipertrofia glomerular, diminui o raio capilar e reduz a tensão na parede glomerular⁽¹⁷⁾. O efeito protetor também ocorre nos vasos extra-renais, de tal modo que a hipertrofia vascular em animais hipertensos com doença renal é menor após tratamento com inibidor da ECA, comparativamente à associação de diurético, reserpina e hidralazina⁽²³⁾. A inibição local da geração de angiotensina II pode ser res-

ponsável por esse efeito vasculoprotetor.

A angiotensina II e a elevação da pressão intraglomerular podem acentuar a produção da matriz extracelular e de colágeno do mesângio e células tubulares, provocando fibrose glomerular e intersticial^(17, 24, 25). Esse efeito é mediador de parte do aumento do fator- β transformador de crescimento, da matriz protéica e do fator de crescimento derivado de plaquetas das células mesangiais⁽²⁴⁻²⁶⁾. A administração de inibidores da ECA diminui a liberação de citocinas, apesar de não estar claro se é resultado da queda da pressão glomerular e/ou da reversão da ação direta da angiotensina II⁽²⁶⁾.

Os inibidores da ECA diminuem o tamanho dos poros e melhoram a seletividade à passagem de proteínas pela membrana basal glomerular, prevenindo o acúmulo de macromoléculas no mesângio e a deposição secundária de matriz mesangial⁽²⁷⁾. Não está claro se esse efeito está relacionado ou é independente da redução da pressão intraglomerular.

A inibição da produção de angiotensina II pelos inibidores da ECA também diminui a liberação de aldosterona. Recentemente, um estudo demonstrou que a aldosterona está envolvida na cadeia de eventos que causam lesão renal, pois a persistência de seus níveis elevados por administração exógena desse hormônio em modelo experimental atenua o benefício da terapêutica combinada de inibidor da ECA e antagonista de receptor da angiotensina II⁽²⁸⁾. A aplicação dessa observação em humanos é incerta, porque a aldosterona pode estar reduzida pelo hipoaldosteronismo hiporreninêmico, que geralmente coexiste.

A queda na excreção de proteínas pelo rim induzida pelos inibidores da ECA pode ter benefício adicional em pacientes com doença renal proteinúrica. A redução do nível lipídico, secundário à queda na proteinúria, pode diminuir o risco da aterosclerose sistêmica e da progressão da doença renal. Observações preliminares sugerem que o efeito antiproteinúrico induzido pelos inibidores da ECA está associado à redução em 10% a 15% nos níveis plasmáticos de colesterol total, LDL e lipoproteína(a)⁽²⁹⁾.

ESTUDOS QUE COMPROVAM O PAPEL DE PROTEÇÃO RENAL COM OS INIBIDORES DA ECA

Entre os diversos anti-hipertensivos, os inibidores da ECA são aqueles com maior potencial de renoproteção. Estudos experimentais documentaram que inibidores da ECA são superiores a outros anti-hipertensivos na redução da pressão intracapilar glomerular, devido a seu efeito combinado de diminuir a pressão arterial sistêmica e a resistência pós-glomerular. Além do mais, resultados obtidos em protocolos de curto prazo⁽³⁰⁾ em doença renal diabética e não-diabética demonstram que os inibidores da ECA diminuem substancialmente a proteinúria, também modulando diretamente a

seletividade para o tamanho da barreira glomerular. Em estudo controlado, duplo-cego⁽⁴⁾, de 409 pacientes com diabetes tipo I, o captopril preservou melhor a função renal que a terapêutica convencional e reduziu pela metade a necessidade de diálise e de transplante e a mortalidade em pacientes com insuficiência renal, fundamentada pela concentração basal de creatinina maior que 1,5 mg/dl. A redução da pressão arterial sistêmica foi comparável nos grupos com tratamento convencional e captopril. Em contraste, o declínio da excreção urinária de proteínas ocorreu precocemente no grupo captopril e permaneceu baixo no transcorrer do estudo, mas aumentou naquele com tratamento convencional. Assim como protegem contra o declínio da função renal, os inibidores da ECA reduzem consistentemente a albuminúria e retardam a progressão para macroalbuminúria no estágio da nefropatia incipiente⁽³¹⁾. Ao contrário do tipo I, existem apenas alguns estudos do efeito renoprotetor dos inibidores da ECA em diabéticos tipo II. Os inibidores da ECA, em pacientes diabéticos tipo II com macroalbuminúria, diminuem a proteinúria e o nível de decaimento da função glomerular mais intensamente que o tratamento com anti-hipertensivo convencional, incluindo bloqueadores de canais de cálcio. Previnem, também, o aumento progressivo da albuminúria e a concentração sérica de creatinina em diabéticos tipo II com microalbuminúria. Esses quadros, comparáveis aos relatados nos diabéticos tipo I, demonstram que os inibidores da ECA podem diminuir o risco geral de progressão da nefropatia incipiente estabelecida em cerca de 60% a 70% dos pacientes, quer no tipo I, quer no II. A Tabela I resume os principais estudos em pacientes diabéticos, que comprovam a vantagem dos inibidores da ECA como fator de proteção renal. Observa-se que alguns trabalhos foram realizados em pacientes normotensos e a disparidade na redução pressórica entre placebo ou outras drogas comparativas ao final não é capaz de explicar o benefício dos inibidores da ECA levando-se em conta apenas seu efeito anti-hipertensivo.

Melhor controle da proteinúria exercido pelos inibidores da ECA acompanhado de maior preservação da função renal também foram documentados nas nefropatias crônicas não-diabéticas. Em ensaio duplo-cego, controlado, de 583 pacientes com insuficiência renal de várias causas, benazepril diminuiu pela metade o risco geral de insuficiência renal progressiva (definido como o dobro da creatinina sérica basal) em três anos de seguimento⁽⁶⁾. O efeito foi maior em pacientes com doença glomerular e foi relacionado ao grau de proteinúria basal. Como no estudo de Lewis⁽⁴⁾, o nível de excreção de proteínas urinárias diminuiu precocemente (cerca de 30%) no grupo benazepril e permaneceu baixo no transcorrer, mas aumentou no grupo controle. Quando o ajuste foi feito para alterações na pressão arterial, cerca de 70% do efeito de renoproteção do benazepril foi independente de sua ação anti-hipertensiva. Mais recentemente, buscou-se, no estudo

“Ramipril Efficacy in Chronic Nephropathy” (REIN)⁽⁷⁾, o objetivo específico de esclarecer a hipótese de que o tráfico de proteínas e sua modificação pelo inibidor da ECA influenciam na progressão da doença renal. Delineou-se uma estratégia de pré-estratificação para dois níveis de proteinúria (nível 1: > 1 < 3 g/24 horas; nível 2: 3 g/24 horas) em 352 pacientes com doença renal crônica não-diabética diversamente randomizados para 5 anos de tratamento com ramipril ou placebo (associado à terapêutica anti-hipertensiva convencional), ambas rigorosamente tituladas para obter e manter a mesma pressão arterial alvo (pressão arterial diastólica < 90 mmHg). O nível de decaimento da função renal foi estabelecido como ponto-final primário do estudo e, pela primeira vez em ensaio de tal dimensão, foi avaliado por medidas repetidas da filtração glomerular real (estimada com base na depuração plasmática da substância utilizada para tal fim, iohexol). O resultado da análise parcial, realizada nos primeiros 177 pacientes randomizados, demonstrou que a média (\pm DP) do declínio da filtração glomerular foi significativamente maior ($p = 0,02$) em 87 pacientes com nível de excreção de proteína urinária basal 3 g/24 horas (nível 1: Δ filtração glomerular, $-0,67 \pm 0,08$) comparado com 90 pacientes com nível de excreção de proteína urinária basal < 3 g/24 horas (nível 2: Δ filtração glomerular, $-0,25 \pm 0,08$). Nos pacientes com proteinúria acima de 3 g/dia, o estudo foi encerrado prematuramente em razão do benefício significativo do inibidor da ECA ramipril na melhora da velocidade no declínio da função renal (0,53 para ramipril “versus” 0,88 ml/min/mês para placebo, $p = 0,03$). Essa observação demonstrando vantagem, particularmente nos pacientes com proteinúria proeminente, também foi notada no estudo “Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD)⁽³⁶⁾.

Meta-análise recente de 41 estudos, num total de 1.124 pacientes, 558 dos quais com doença renal não-diabética, demonstrou que, em níveis comparáveis de redução dos níveis pressóricos sistêmicos, os inibidores da ECA diminuíram mais a proteinúria que os outros anti-hipertensivos⁽³⁷⁾. Existem evidências adicionais estabelecidas de que apenas os inibidores da ECA podem reduzir a proteinúria, mesmo sem alterar a pressão arterial sistêmica. Diversamente, a terapêutica convencional limita a proteinúria, apenas após redução da pressão arterial, em pelo menos 4%⁽³⁸⁾. Em termos gerais, o efeito de diferentes drogas, exceto os inibidores da ECA, sobre a proteinúria depende do grau de redução da pressão arterial. Isso significa que os inibidores da ECA são superiores a outros agentes para pequenas reduções na pressão arterial, como é o caso de normotensos ou pacientes com hipertensão leve; mas, nos casos de hipertensão severa, os inibidores da ECA e outros anti-hipertensivos têm propriedades antiproteinúricas comparáveis em reduções de níveis de pressão arterial semelhantes. Independentemente do(s) mecanismo(s), a qualquer momento em que a proteinúria seja reduzida (qualquer seja

Tabela I. Estudos que avaliam o benefício dos inibidores da enzima conversora de angiotensina em pacientes portadores de insuficiência renal crônica de etiologia diabética.

Referência	Etiologia	Número de pacientes	Desenho do estudo	Droga (mg/dl)	Duração (anos)	Creatinina (mg/dl)
Lewis ⁽⁴⁾	Tipo I	207	Randomizado	Captopril 75 mg	4	1,3±0,4
	Hipertenso	202	Duplo-cego	Placebo		1,3±0,4
Ravid ⁽³²⁾	Tipo II	49	Randomizado	Enalapril 10 mg/d	5	1,28±0,07
	Normotenso	45	Duplo-cego	Placebo		1,22±0,09
Agardth ⁽³³⁾	Tipo II	168	Randomizado	Lisinopril 10-20	1	—
	Hipertenso	167	Duplo-cego	Nifedipina 20-40		—
Euclid ⁽³⁴⁾	Tipo I	265	Randomizado	Lisinopril 10-20	2	—
	Normotenso	265	Duplo-cego	Placebo		—
Crepaldi ⁽³⁵⁾	Tipo I	34	Randomizado	Lisinopril	3	1,03±0,16
	Normotenso	32	Duplo-cego	Nifedipina		1,00±0,13
		26		Placebo		1,05±0,17

(continua)

(continuação)

Referência	Micro (mg/min) ou macroproteinúria (g/24 h)	Final PAS/PAD (mmHg)	Resultado
Lewis ⁽⁴⁾	2,5±2,5 g/24 h	-7±11	Duplicar creatinina — captopril x placebo: 25/43 p < 0,007 Declínio do “clearance” de creatinina 11±21% ano/17±20% ano, p < 0,04
	p < 0,02 3,0±2,6 g/24 h	Pressão arterial média -5±11	
Ravid ⁽³²⁾	0,14±0,64 g/24 h	102±3,4	Declínio do “clearance” de creatinina 13%
	0,12±0,58 g/24 h	Pressão arterial média 100±3,2	
Agardth ⁽³³⁾	65,5 µg/min	147±18/88±10	Redução da microalbuminúria no grupo lisinopril 20 µg/min p < 0,007
	Mediana 63,0 µg/min	150±18/88±9	
Euclid ⁽³⁴⁾	—	74	Pacientes com microalbuminúria; diferença placebo-lisinopril: 38,5 µg/min p < 0,002
	—	PAD; p < 0,001 77	
Crepaldi ⁽³⁵⁾	88 µg/min	117±11/73±7 (p < 0,05 versus 2 grupos)	41%
	54 µg/min	129±15/79±7	58%
	70 µg/min	126±12/76±7	68%

droga a utilizada), a filtração glomerular é protegida da queda com o decorrer do tempo⁽³⁸⁾. Além disso, verapamil e diltiazem, que têm efeito antiproteinúrico comparável ao dos inibidores da ECA, também limitam o declínio da função renal na mesma proporção⁽³⁹⁾. Por outro lado, a terapêutica anti-hipertensiva convencional, que é menos eficaz sobre a proteinúria, é substancialmente menos protetora em relação ao declínio da função renal. Em todos os estudos considerados, nifedipina, de modo geral, falhou em reduzir a excreção de proteínas urinárias e nunca influenciou no nível de declínio da função renal, que, na verdade, foi mais rápido do que com placebo. Resumindo, os estudos acima parecem ser consistentes com a possibilidade de que a propriedade de renoproteção dos anti-hipertensivos, de algum modo, depende da capacidade de limitar o tráfico protéico. A Tabela II traz os principais trabalhos que avaliam o benefício dos inibidores da ECA em portadores de insuficiência renal crônica de etiologia não-diabética.

Embora ainda faltem dados consistentes para portadores de hipertensão essencial, recentemente foi apresentado o resultado de estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, em 257 pacientes. A redução da filtração glomerular, determinada pelo “clearance” de EDTA-Cr⁵¹, foi significativamente menor com o inibidor da ECA cilazapril comparado ao betabloqueador atenolol durante o primeiro ano de tratamento. No segundo ano, as duas drogas foram igualmente eficazes, suscitando dúvidas a respeito da superioridade do inibidor da ECA a longo prazo. Para elucidar se a melhor preservação renal seria apenas transitória com o inibidor da ECA, a filtração glomerular foi verificada após mais um ano de tratamento, perfazendo o total de 36 meses. Nesse ponto, o declínio da função renal foi significativamente menor no grupo tratado com o inibidor da ECA (-3,0; IC 95% -5,5 ↔ -1,0 ml/min x 1,73m²; p = 0,026) comparado ao betabloqueador (-7,0; IC 95% -9,0 ↔ -4,5 ml/min x 1,73m²). Conclui-se que o tratamento de hipertensos essenciais com inibidores da ECA tem, significativamente, melhor capacidade de preservação renal que os betabloqueadores durante administração a longo prazo⁽⁴³⁾.

Nos primeiros meses de tratamento com terapêutica anti-hipertensiva, portanto não somente envolvendo os inibidores da ECA, pode haver queda pressórica e declínio da filtração glomerular, hemodinamicamente mediado. Recomenda-se que a conduta não seja alterada se a queda da filtração glomerular não for expressiva (ao redor de 10% a 20%). A diminuição da filtração glomerular não significa lesão estrutural e, nesse grau,

é reflexo da queda da pressão intraglomerular. A longo prazo, o benefício é de redução na velocidade de progressão da doença renal^(44,45). Em um estudo, evidenciou-se que a diminuição inicial na filtração é reversível. Em 42 pacientes com diabetes tipo I e hipertensão, a interrupção do tratamento anti-hipertensivo acarretou aumento tanto da pressão arterial como da filtração glomerular⁽⁴⁵⁾.

Alguns estudos têm demonstrado que os antagonistas de receptores de angiotensina II são igualmente eficazes quanto ao papel protetor na insuficiência renal progressiva^(23,46). Entretanto, outros têm demonstrado que esses agentes possuem menor efeito antiproteinúrico que os inibidores da ECA^(47,48). A diferença parece ser mediada pelas cininas, que contribuem para a vasodilatação da arteríola eferente e para a redução almejada da pressão intraglomerular^(47,49). A enzima conversora de angiotensina também é uma cininase; portanto, ocorre aumento dos níveis de cininas com os inibidores da ECA, não observado com antagonistas da AII. Essa classe de drogas não deve ser considerada equivalente aos inibidores da ECA até prova definitiva de seu benefício. Ainda não foi estabelecido se é possível a mudança de um inibidor da ECA para antagonista de AII, caso a tosse seja o fator limitante para o primeiro quanto ao papel de proteção renal.

Resumindo, vem crescendo o número de evidências de que o controle estrito da pressão arterial é vantajoso na redução da velocidade de progressão da doença renal. Os inibidores da ECA parecem ter maior potencial de proteção renal que os outros anti-hipertensivos nas doenças crônicas glomerulares e naqueles com proteinúria acima de 1 g/dia^(6,7). Evidência adicional reforçando essa conclusão advém de meta-análise (não incluindo o estudo com ramipril) de 1.594 pacientes com doença renal não-diabética em 10 estudos. A incidência de progressão da insuficiência renal foi menor nos pacientes tratados com inibidores da ECA (6,4% “versus” 9,1% no controle; risco relativo, 0,70)⁽⁴⁹⁾. Entretanto, a pressão arterial média foi discretamente menor com os inibidores da ECA (sistólica 4,9 mmHg/diastólica 1,2 mmHg). Não se pode estabelecer, de fato, se o efeito benéfico foi devido a menor pressão arterial ou a efeito único exclusivo associado ao inibidor da ECA. A preocupação de que o inibidor da ECA causando queda da pressão intraglomerular poderia piorar a função renal não parece ser problema desde que a queda excessiva da pressão arterial seja evitada e o paciente não esteja hipovolêmico (devido a terapêutica com diurético) durante a introdução do inibidor da ECA⁽⁶⁾.

Tabela II. Estudos que avaliam o benefício dos inibidores da enzima conversora de angiotensina em pacientes portadores de insuficiência renal crônica de etiologia não-diabética.

Referência	Número de pacientes	Desenho do estudo	Droga (mg/dl)	Duração (anos)	Creatinina (mg/dl)
Zucchelli ⁽⁴⁰⁾	60 61	Randomizado	Captopril 25-50 Nifedipina 20-40	3	2,9±0,9 3,0±0,1
Hannedouche ⁽⁴¹⁾	52	Randomizado	Enalapril 5-10 Betabloqueador (acebutolol 400 ou atenolol 100)	3	3,15±0,11 3,18±0,12
Maschio ⁽⁶⁾	300 283	Randomizado Duplo-cego	Benazepril 10 Placebo	3	2,1±0,6 2,1±0,6
Ihle ⁽⁴²⁾	36	Randomizado	Enalapril 5 Placebo	2	5,2 p < 0,03 4,4
Gisen ⁽⁷⁾	78 78	Randomizado Duplo-cego	Ramipril 2,5-5 Placebo	3	2,5±1,06 2,5±1,06
<i>(continua)</i>					
<i>(continuação)</i>					
Referência	Proteinúria (g/24 h)	Final PAS/PAD (mmHg)	Resultado		
Zucchelli ⁽⁴⁰⁾	1,7±1,9 1,9±1,9	-10/-7 Captopril	Perda renal 2/44 p < 0,005 11/46		
Hannedouche ⁽⁴¹⁾	2,2±0,3 2,2±0,3	-6/-2 Enalapril	Velocidade piora a creatinina 0,050 x 10 ⁻⁵ l/mg/dl/mês p < 0,03 0,083 x 10 ⁻⁵ l/mg/dl/mês		
Maschio ⁽⁶⁾	1,8±2,6 1,8±2,2	-3,5 a 5 de PAD para benazepril	Redução do risco 53%; 71% insuficiência renal crônica leve e 46% insuficiência renal crônica moderada p < 0,001		
Ihle ⁽⁴²⁾	2,3 1,9	-9±4,4 -0,7±1,4	Velocidade piora o "clearance" -0,066 ml/min/1,73 m ² /mês p<0,05 -0,205 ml/min/1,73 m ² /mês		
Gisen ⁽⁷⁾	5,6±2,8 5,1±2,0	144±16/ 88,2±8 145±14/ 89±9	Velocidade piora o "clearance" 0,53 ml/min/mês p < 0,04 0,88 ml/min/mês		

Renoprotection in the angiotensin converting enzyme inhibitors treatment

ROBERTO JORGE DA SILVA FRANCO

The main causes of chronic renal failure in the current days are diabetes mellitus and arterial hypertension reaching the prevalence above 60%, in some countries. The reduction of the blood pressure is a very important factor of renal protection, but the use of antihypertensive drugs with potential besides this effect is the best choice. Converting enzyme inhibitors acting on the renal hemodynamics reducing the post-glomerular resistance, antagonizing the intrarenal actions of angiotensin II, reducing the proteinuria and, indirectly, combating the hyperlipidemia have some of those renoprotective benefits. The first evidences of its advantages on renal preservation were demonstrated in type I diabetic nephropathy, that were extended for the type II, with or without hypertension, and also for nondiabetic renal diseases, mainly with proteinuria above 1 g/day. The light worsening in renal function in the beginning of the treatment with ACE inhibitors is not indication of its interruption and is due by its action in the renal hemodynamics. Better renoprotective effect was observed with ACE inhibitors compared to placebo, betablockers and calcium antagonists dihydropyridinics.

Key words: progression of renal diseases, angiotensin converting enzyme inhibitors, proteinuria.

HiperAtivo 1998;2:110-9

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Whelton PK, Klag MJ. Hypertension as a risk factor for renal disease. Review of clinical and epidemiology evidence. *Hypertension* 1989;13(suppl 1):19-27.
- United States Renal Data System: USRDS 1996 Annual Data Report. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services publication NIH 96-3176; 1996.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group 1995 update of the working group reports on chronic renal failure and renovascular hypertension. *Arch Intern Med* 1996;156:1938-47.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994;330:877-84.
- Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;334:939-45.
- Gruppo Italiano degli Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-63.
- Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). *Arch Intern Med* 1997;21:2413-46.
- Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981;241:F85-F93.
- Rennke HG, Anderson S, Brenner BM. Structural and functional correlations in the progression of renal disease. In: Tisher CC, Brenner BM, eds. *Renal Pathology*. Philadelphia: Lippincott, 1989;pp.43-66.
- Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG, et al. Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 1982;22:112-26.
- Shimamura T, Morrisson AB. A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixth nephrectomized rats. *Am J Pathol* 1975;79:95-106.
- Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990;38:384-94.
- Burton C, Harris KPG. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996;27:765-75.
- Eddy AA, McCulloch L, Liu L, et al. A relationship between proteinuria and active tubulointerstitial disease in rats with experimental nephrotic syndrome. *Am J Pathol* 1991;138:1111-23.
- Wang Y, Chen J, Chen L, et al. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1537-45.
- Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1531-40.
- Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int*

- 1994;46:910-20.
19. Rubin R, Silbiger S, Sablay L, et al. Combined antihypertensive and lipid lowering therapy in experimental glomerulonephritis. *Hypertension* 1994;23:92-5.
 20. Brunner HR. ACE inhibitors in renal disease. *Kidney Int* 1992;42:463-79.
 21. Anderson S, Rennke HG, Garcia DL, et al. Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 1989;36:526-36.
 22. Rosenberg ME, Smith LJ, Correa-Rotter R, et al. The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease. *Kidney Int* 1994;45:403-10.
 23. Kanimura Y, Kawamura T, Bills T, et al. Blood pressure-independent effect of angiotensin inhibition on vascular lesions in chronic renal failure. *Kidney Int* 1992;42:46-55.
 24. Lee LK, Meyer TW, Pollock AS, et al. Endothelial injury initiates glomerular sclerosis in the rat remnant kidney. *J Clin Invest* 1995;96:953-64.
 25. Kagami S, Border W, Miller DE, et al. Angiotensin II stimulates extracellular matrix synthesis through induction of transforming growth factor- β expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994;93:2431-7.
 26. Shankland SJ, Ly H, Thai K, et al. Increased glomerular capillary pressure alters glomerular cytokine expression. *Circ Res* 1994;75:844-53.
 27. Remuzzi A, Puntorieri S, Battaglia C, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat. *J Clin Invest* 1990;85:541-9.
 28. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996;98:1063-8.
 29. Keilani T, Schleuter WA, Levin ML, et al. Improvement of lipid abnormalities associated with proteinuria using fosinopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Ann Intern Med* 1993;118:246-54.
 30. Remuzzi G, Ruggenenti P, Mosconi L, et al. Effect of low-dose enalapril on glomerular size-selectivity in human diabetic nephropathy. *J Nephrol* 1993;6:36-43.
 31. Ruggenenti P, Remuzzi G. Antihypertensive agents and incipient diabetic nephropathy. In: Marshall SM, Home PD, Rizza RA, eds. *The Diabetes Annual*. Amsterdam: Elsevier, 1995;pp.295-317.
 32. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin converting enzyme inhibition on plasma creatinine and proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993;118:577-81.
 33. Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B, et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 1996;10:185-92.
 34. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes (EUCLID). Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997;349:1787-92.
 35. Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, et al. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression of overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. *Diabetes Care* 1998;21:104-10.
 36. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995;123:754-62.
 37. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, et al. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1963-74.
 38. Weidmann P, Schneider M, Bohden L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an update meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 10:39-45.
 39. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996;50:1641-50.
 40. Zucchelli P, Zuccalà A, Borghi M, et al. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992;42:452-8.
 41. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, et al. Randomized controlled trial of enalapril and blockers in non-diabetic chronic renal failure. *Br Med J* 1994;309:833-7.
 42. Ihle BU, BS MB, Whitworth JA, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency: a controlled double-blind trial. *Am J Kidney Dis* 1996;27:489-95.
 43. Himmelmann A, Hansson L, Hansson BG, et al. Long-term renal preservation in essential hypertension. Angiotensin converting enzyme inhibition is superior to beta-blockade. *Am J Hypertens* 1996;9:850-3.
 44. Björck S, Mulec H, Johnsen AS, et al. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1992;304:339-43.
 45. Hansen HP, Rossing P, Tarnow L, et al. Increased glomerular filtration rate after withdrawal of long-term antihypertensive treatment in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1995;47:1726-31.
 46. Zoja C, Donadelli R, Coma D, et al. The renoprotective properties of angiotensin-converting enzyme inhibitors in a chronic model of membranous nephropathy are solely due to the inhibition of angiotensin II: evidence based comparative studies with a receptor antagonist. *Am J Kidney Dis* 1997;29:254-5.
 47. Ichikawa I. Will angiotensin II receptor antagonists be

- renoprotective in humans. *Kidney Int* 1996;50:684-92.
48. Hutchison FN, Cui X, Webster SK. The antiproteinuric action of angiotensin-converting enzyme is dependent on kinin. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1216-22.
49. Giatras I, Lau J, Levey AS, for the Angiotensin-Convert-
ing-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 1997;127:337-45.