

Nefroproteção: os efeitos da manipulação farmacológica

ISTÊNIO F. PASCOAL

Endereço para correspondência:

SQS 110 — Bloco E — ap. 402 — CEP 70373-050 — Brasília, DF — E-mail: ipascoal@abordo.com.br

APRESENTAÇÃO DO CASO

Homem branco, 52 anos, médico. Há quatro anos, sendo previamente assintomático, apresentou edema de membros inferiores após uma semana de férias com plena liberdade dietética. Dez dias depois, uma primeira avaliação clínica constatou níveis pressóricos de 160 x 102 mmHg e edema de pés e tornozelos (++/+4), apesar de já estar sob restrição voluntária de sal.

A primeira avaliação laboratorial demonstrou: exame de urina - D: 1.015; pH: 5,0; proteína (-); hemoglobina (-); leucócitos: 3 p/c; hemácias: 0; cilindros hialinos: 220/ml; uréia: 77 mg/dl; creatinina: 2,0 mg/dl; ácido úrico: 8,3 mg/dl; glicose: 87 mg/dl; sódio: 140 mEq/l; potássio: 4,4 mEq/l; cloretos: 96 mEq/l; cálcio: 8,4 mg/dl; fosfato: 3,9 mg/dl; colesterol total: 239 mg/dl (HDL: 44; LDL: 160); triglicerídeos: 177 mg/dl; PSA: 1,8 ng/ml. Inicialmente, recebeu furosemida, com desaparecimento do edema e controle parcial da pressão arterial (PA ~140 x 88 mmHg).

Quatro meses depois, novos exames revelaram: hematócrito: 51%; leucócitos: 9.000 (dif. nl); plaquetas: 302.000; EAS - D: 1015; pH: 5,0; proteínas (+); hemoglobina (-); sedimento: normal; proteinúria: 790 mg/24 h em 3.000 ml; uréia: 51 mg/dl; creatinina: 1,5 mg/dl; depuração de creatinina: 89 ml/min; sódio: 144 mEq/l; potássio: 4,7 mEq/l; glicemia: 91 mg/dl; ácido úrico: 8,1 mg/dl; colesterol total: 255 mg/dl (HDL: 38; LDL: 210); triglicerídeos: 190 mg/dl; TGO: 27 UI/l; TGP: 24 UI/l; DHL: 187 UI/l; fundoscopia: normal; ecocardiograma: normal; ultra-sonografia renal: rins de forma, contornos, ecotextura e dimensões normais (rim D: 110 mm; rim E: 115 mm), sistemas pielocaliciais anatômicos, ausência de litíase. Iniciou o uso de pravastatina e enalapril foi acrescentado à furosemida, mas, devido à tosse irritativa, foi substituído três semanas depois por amlodipina.

Após três meses, nova avaliação laboratorial demonstrou: hematócrito: 45%; leucócitos: 7.600; plaquetas: 247.000; uréia: 48 mg/dl; creatinina: 1,5 mg/dl; sódio: 144 mEq/l; po-

tássio: 4,7 mEq/l; glicemia: 91 mg/dl; ácido úrico: 7,6 mg/dl; colesterol total: 163 mg/dl (HDL: 50; LDL: 83); triglicerídeos: 150 mg/dl; TGO: 21 UI/l; TGP: 22 UI/l; sorologias para hepatite B e C: negativas. Prosseguiu com amlodipina, furosemida e pravastatina, com PA ~130-146 x 90-100 mmHg.

Evoluiu sem manifestações clínicas nos doze meses seguintes, ao final dos quais novos exames foram realizados: hematócrito: 48%; leucócitos: 8.300; plaquetas: 366.000; uréia: 42 mg/dl; creatinina: 1,4 mg/dl; sódio: 144 mEq/l; potássio: 4,7 mEq/l; glicemia: 91 mg/dl; ácido úrico: 6,1 mg/dl; colesterol total: 234 mg/dl (HDL: 38; LDL: 165); triglicerídeos: 155 mg/dl. A conduta foi mantida.

Há 2 anos, o edema de MMII reapareceu e a PA era de 150 x 100 mmHg, quando nova reavaliação laboratorial demonstrou hematócrito: 49%; leucócitos: 9.400; plaquetas: 338.000; EAS - D: 1.025, pH: 6,0; proteínas (++); hemoglobina (-); sedimento: leucócitos: 10 p/c; hemácias: 0; cilindros granulosos (++); proteinúria: 2.079 mg/24 h em 3.330 ml; uréia: 57 mg/dl; creatinina: 1,7 mg/dl; depuração de creatinina: 71 ml/min; albumina: 4,4 g/dl; sódio: 141 mEq/l; potássio: 4,6 mEq/l; cloretos: 100 mEq/l; glicemia: 88 mg/dl; ácido úrico: 7,1 mg/dl; cálcio: 8,8 mg/dl; fosfato: 3,6 mg/dl; colesterol total: 213 mg/dl (HDL: 57; LDL: 128); triglicerídeos: 141 mg/dl; novas sorologias para hepatite B e C resultaram negativas; sorologia para LES (anti-DNA; FAN, célula LE): negativa; C3: 79 mg/dl; C4: 31 mg/dl; CH50: 188 mg/dl; IgG: 895 mg/dl; IgM: 278 mg/dl; IgA: 331 mg/dl; exame protoparasitológico de fezes (Faust, Hoffmann, Telemann-Rivas): *Entamoeba coli*.

Com esses novos resultados, iniciou seguimento clínico em nosso Serviço. Foram acrescentados alguns exames: fundoscopia: aumento discreto do reflexo arteriolar, apagamento do trajeto venoso, ausência de exsudatos ou hemorragias, papilas de limites nítidos; ecocardiograma: normal; ultra-sonografia do aparelho urinário: rins com aumento da ecogenicidade cortical e diminuição de tamanho (rim D: 98 mm; rim E: 98 mm); estudo dinâmico renal radioisotópico:

função glomerular discretamente comprometida bilateralmente (rim D: 54%; rim E: 46%), sem modificações significativas após a administração de 50 mg de captopril por via oral. Riscos e benefícios potenciais de biópsia renal percutânea foram discutidos com o paciente e a decisão consensual foi por não realizá-la. A amlodipina e a furosemida foram suspensas e a pravastatina foi substituída pela sinvastatina na dose de 5 mg/dia, sendo acrescentados 50 mg/dia de losartan titulados posteriormente para 100 mg/dia associados a hidroclorotiazida na dose de 25 mg/dia, obtendo-se controle pressórico satisfatório: 125-130 x 70-80 mmHg.

O edema desapareceu e os exames foram repetidos três meses depois: hematócrito: 48%; leucócitos: 10.900; plaquetas: 345.000; EAS - D: 1.007; pH: 5,0; proteínas: vestígios; hemoglobina (-); sedimento: normal; proteinúria: 550 mg/24 h em 2.500 ml; uréia: 50 mg/dl; creatinina: 1,7 mg/dl; depuração de creatinina: 56 ml/min; sódio: 141 mEq/l; potássio: 4,7 mEq/l; cloretos: 97 mEq/l; glicemia: 88 mg/dl; ácido úrico: 11,2 mg/dl; colesterol total: 163 mg/dl (HDL: 41; LDL: 94); triglicerídeos: 140 mg/dl; cálcio: 9,2 mg/dl; fosfato: 4,5 mg/dl; albumina: 4,8 g/dl. A PA era de ~120 x 80 mmHg e o restante do exame físico, normal. Foram mantidos a sinvastatina e o losartan, a hidroclorotiazida foi reduzida para 12,5 mg 1 x/dia e foi orientada dieta hipoprotéica (0,8 g/kg/dia).

Devido à persistência da hiperuricemia, a hidroclorotiazida foi substituída pela amlodipina (5 mg/dia), foi introduzido alopurinol na dose de 100 mg/dia e foram mantidos losartan, na dose de 100 mg/dia, e sinvastatina, na dose de 5 mg/dia. No curso dos últimos 18 meses, a pressão arterial manteve-se bem controlada (~123 x 78 mmHg) e o edema, ausente. A última avaliação laboratorial demonstrou: hematócrito: 49%; leucócitos: 8.400; plaquetas: 316.000; proteinúria: 965 mg/24 h em 3.060 ml; uréia: 41 mg/dl; creatinina: 1,6 mg/dl; depuração de creatinina: 54 ml/min; sódio: 146 mEq/l; potássio: 5,0 mEq/l; cloretos: 97 mEq/l; glicemia: 98 mg/dl; ácido úrico: 8,0 mg/dl; colesterol total: 180 mg/dl (HDL: 49; LDL: 93); triglicerídeos: 189 mg/dl; cálcio: 9,3 mg/dl; fosfato: 4,0 mg/dl; albumina: 4,5 g/dl.

COMENTÁRIOS

O rim e a hipertensão arterial interagem de maneira íntima e complexa. A hipertensão arterial pode ser tanto causa como consequência de doença renal. Nos Estados Unidos, a hipertensão arterial contribui, sozinha, com 25% dos casos de insuficiência renal que ingressam em tratamento dialítico. Por sua vez, uma ampla variedade de doenças renais pode causar hipertensão, cujo desenvolvimento é frequentemente associado à aceleração no declínio da própria função renal.

No exame de um caso clínico isolado, muitas vezes é difícil determinar se o rim está originando ou sendo vítima da

hipertensão. Os níveis da pressão arterial, da creatinina sérica e da proteinúria, assim como a espessura do miocárdio, não distinguem, “per se”, essas alternativas, evidenciando que etiologias diferentes podem ser clínica e laboratorialmente superponíveis

O quadro clínico do paciente em discussão teve início com edema de membros inferiores, hipertensão arterial, proteinúria e redução da função renal, todos com intensidade moderada. O sedimento urinário era inexpressivo, a investigação habitual para nefropatia secundária foi negativa, não havia repercussão sistêmica da hipertensão e o rim estava ecograficamente normal. A esse quadro estritamente renal, associavam-se discreta dislipidemia e tendência a hiperuricemia, posteriormente acentuada com o estímulo diurético.

Dois anos depois, quando o paciente foi encaminhado para o nosso Serviço, apesar da aparente estabilidade funcional renal, havia indícios de progressão de sua doença renal, traduzidos pelo aumento da proteinúria — associada e, possivelmente, secundária ao escape no controle pressórico — e pela hipercogenidade ultra-sonográfica do parênquima renal. Considerando o contexto clínico e a faixa etária do paciente, sobressaía a possibilidade de alguma forma de nefropatia crônica (nefropatia membranosa, glomeruloesclerose segmentar e focal e nefropatia por IgA). Alternativamente, nefropatia hipertensiva, eventualmente agravada por dislipidemia e hiperuricemia associadas, constituía o diagnóstico diferencial mais plausível.

Glomerulopatia crônica é um termo que engloba uma variedade de doenças renais, em que existe envolvimento predominantemente glomerular, caracterizado por alterações exsudativas, proliferativas e/ou escleróticas. Independentemente da etiologia, as manifestações clínicas das glomerulopatias são semelhantes, variando, apenas em intensidade, suas manifestações cardinais: diminuição da função renal, hipertensão e proteinúria. As glomerulopatias podem ser pouco sintomáticas, evoluir rapidamente para insuficiência renal ou progredir lentamente para a cronicidade.

Por outro lado, a principal repercussão morfológica renal da hipertensão é genericamente denominada nefrosclerose. A hipertensão causa dano renal por múltiplos mecanismos, os quais podem variar nas diferentes formas de lesão renal. Um dos mais conhecidos mecanismos é o da isquemia renal, no qual um estado de hipoperfusão renal causa atrofia isquêmica do parênquima e, às vezes, esclerose glomerular. Esse mecanismo é o principal fator operante na hipertensão renovascular. Em contraste, naqueles pacientes com hipertensão secundária a doença renal intrínseca, hiperperfusão e hipertensão glomerular desempenham papel patogênico mais importante.

Apenas o estudo histopatológico pode definir a natureza da lesão renal. Entretanto, qualquer dos diagnósticos clínicos

presumidos nesse paciente, se confirmado histologicamente, dificilmente implicaria modificações terapêuticas ou prognósticas relevantes, incluindo indicação e evolução de eventual transplante renal. Os riscos de uma biópsia renal percutânea são modestos, mas os benefícios, nessa fase da doença, são igualmente limitados. Esse cenário de probabilidades foi apresentado ao paciente, que optou por não se submeter à biópsia.

A progressão de nefropatias, ainda que previsível, não é uniforme. Muitos pacientes com doença renal estabelecida, mesmo em fase avançada, exibem função renal estável por muitos anos. Não obstante essa relativa imprevisibilidade, nosso paciente apresentava os dois principais fatores que identificam pacientes com elevado risco de progressão: proteinúria e hipertensão significativas.

Vários estudos têm demonstrado correlação entre o nível de proteinúria e a velocidade de redução da filtração glomerular em diferentes formas de nefropatia. A remissão da proteinúria na nefropatia membranosa, por exemplo, está associada a menor risco de progressão. Entretanto, essa correlação não implica relação causal, permanecendo indefinido se a proteinúria é um mero marcador de lesão renal ou se a presença de proteínas (e lipoproteínas) no lúmen tubular ou sobrecarregando o segmento mesangial contribui para a progressão da lesão renal. Porém, ainda que controverso, muitas evidências demonstram que tratamentos que reduzem os níveis de proteinúria influenciam favoravelmente o curso da doença renal.

A hipertensão é comum em ampla variedade de doenças renais, mesmo antes do início da diminuição da filtração glomerular, mas os pacientes também não são igualmente afetados. A presença de hipertensão seleciona pacientes com maior risco de progressão e se associa ao declínio mais rápido da função renal. Numerosas observações têm sugerido que a redução farmacológica da pressão arterial diminui a velocidade de progressão da lesão renal, constituindo-se na mais importante manobra terapêutica para interromper esse processo, embora exista a possibilidade de que pacientes cuja pressão arterial é reduzida com tratamento tenham doença renal intrinsecamente mais benigna do que aqueles cujo controle pressórico não é alcançado.

Considerável atenção tem sido dada às drogas que melhor controlam a hipertensão em paciente com doença renal estabelecida. Estudos em modelos animais sugerem que a transmissão da hipertensão sistêmica para o interior do glomérulo altera a hemodinâmica intra-renal, causando glomeruloesclerose focal ou agravando doença renal preexistente.

Drogas que interrompem o sistema renina-angiotensina-aldosterona, tais como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e, mais recentemente, os antagonistas

da angiotensina II, são as mais eficazes. Estudos clínicos comparando diferentes medicações anti-hipertensivas têm geralmente confirmado que os inibidores da ECA retardam a progressão da lesão renal mais efetivamente. Até o presente, os dados para antagonistas da angiotensina II não estão ainda suficientemente disponíveis e as evidências clínicas derivam fundamentalmente de estudos em pacientes com nefropatia diabética, embora os benefícios dos inibidores da ECA já tenham sido demonstrados em outras formas de doença renal.

Os bloqueadores dos canais de cálcio têm também efeito nefroprotetor além daqueles decorrentes da redução da pressão arterial sistêmica, ainda que a redução da proteinúria seja mais efetiva com inibidores da ECA. Embora ainda não haja estudos convincentes em humanos demonstrando que a combinação de inibidores da ECA e bloqueadores de cálcio tenha vantagens sobre a monoterapia na doença renal não-diabética, se duas drogas são necessárias para controlar a pressão arterial essa associação parece razoável e foi utilizada nesse paciente.

Diuréticos são opções racionais para amplificar os efeitos das drogas mencionadas, particularmente em pacientes com insuficiência renal, cuja hipertensão tenha importante componente de volume.

Embora não exista uma definição exata do controle pressórico ideal, tem sido genericamente adotada a redução mais intensa do que aquela adotada no tratamento da hipertensão essencial. A recomendação mais difundida é de que a pressão arterial em pacientes com nefropatia deve ser mantida abaixo de 130 x 85 mmHg; se houver proteinúria acima de 1 g/24 h, abaixo de 125 x 75 mmHg.

O uso de drogas anti-hipertensivas (incluindo o necessário bloqueio da atividade do sistema renina-angiotensina) e o controle farmacológico da dislipidemia têm possibilitado a redução satisfatória da pressão arterial sistêmica e da proteinúria desse paciente. Nos últimos dois anos, a função renal, avaliada pela depuração de creatinina, efetivamente se estabilizou, embora permaneça controverso se esses recursos terapêuticos interrompem ou apenas retardam a progressão da doença renal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49(6):1774.
2. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
3. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*

-
- 1996;334:939-45.
4. Zucchelli P, Zuccala A, Borghi M, et al. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992;42:452-8.
 5. 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.
 6. Benigni A, Remuzzi G. Glomerular protein trafficking and progression of renal disease to terminal uremia. *Semin Nephrol* 1996;16(3):151-9.
 7. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, et al. Effect of anti-hypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 118(2):129-38.
 8. 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;30:884-7.
 9. Fioretto P, Steffes M, Sutherland D, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69-75.