

Lesão renal na hipertensão essencial

EDNA REGINA S. PEREIRA CAETANO, JOSÉ NERY PRAXEDES

Na última década, a incidência de insuficiência renal crônica terminal atribuída à hipertensão tem aumentado significativamente. Esse aumento parece paradoxal, uma vez que o melhor controle da pressão arterial, nesse período, tem levado à diminuição na incidência de hipertensão maligna e a outras complicações da hipertensão, como acidentes vasculares cerebrais e infarto do miocárdio. Evidências atuais apontam a hipertensão arterial como fator de risco independente para o desenvolvimento de insuficiência renal crônica terminal. O mecanismo pelo qual a hipertensão pode lesar o rim ainda não foi completamente definido. Dois mecanismos são propostos para explicar o desenvolvimento de insuficiência renal na presença de hipertensão: 1) isquemia glomerular devido ao progressivo estreitamento vascular; e 2) esclerose glomerular devido à perda da auto-regulação renal e trans-

missão da hipertensão sistêmica para o capilar glomerular. Na prática, o diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva é difícil e, em geral, é feito excluindo clinicamente outras causas de insuficiência renal. Como nefrosclerose, doença primária renal, aterosclerose de artérias renais e microembolização do colesterol podem apresentar quadro clínico similar, a prevalência de nefrosclerose pode ser superestimada. Entretanto, uma fração importante dos pacientes hipertensos pode desenvolver nefrosclerose efetivamente e esse número tende a aumentar com a melhora da sobrevida dos hipertensos.

Palavras-chave: hipertensão, nefrosclerose, insuficiência renal crônica, epidemiologia.

HiperAtivo 1998;4:234-41

Disciplina de Nefrologia — HC-FMUSP e Departamento de Clínica Médica — Universidade Federal de Goiás

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 — 7º andar — sala 711-F — Instituto Central — CEP 05403-900 — São Paulo — SP

INTRODUÇÃO

A inter-relação entre doença renal e hipertensão foi inicialmente sugerida por Richard Bright, em 1836⁽¹⁾, estabelecendo o conceito de origem renal da doença cardiovascular. Hipertensão como causa de lesão renal foi pioneiramente sugerida por Mahomed, em 1879⁽²⁾. O termo nefrosclerose, originalmente descrito por Fahr⁽³⁾, tem sido extensivamente usado na literatura para descrever as lesões vasculares crônicas da hipertensão e envelhecimento. Enquanto a hipertensão arterial maligna é universalmente aceita como causa de insuficiência renal, permanece controverso se a hipertensão essencial “benigna” pode levar à insuficiência renal crônica terminal. Essa discussão tem sido particularmente intensa na última década, com os dados publicados pelo “United States Renal Data System”, segundo os quais o número de casos de insuficiência renal crônica terminal atribuído à hipertensão tem paradoxalmente aumentado⁽⁴⁾, enquanto a hipertensão maligna⁽⁵⁾ e outras complicações da hipertensão, tais como

acidentes vasculares cerebrais e infarto do miocárdio, têm diminuído⁽⁶⁾.

EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA RENAL HIPERTENSIVA

Registros de diálise

Os registros de diálise apontam a hipertensão como causa importante de insuficiência renal crônica terminal. De acordo com o “United States Renal Data System”, o número de pacientes em diálise tem apresentado crescimento anual de 7% a 11%, sendo hipertensão, diabetes e idade avançada apontados como os principais responsáveis por esse aumento⁽⁷⁾. Segundo dados do “United States Renal Data System”, em 1995, hipertensão como causa presumida de insuficiência renal crônica terminal ocorreu em 25% do total de 257.266 pacientes em diálise crônica nos Estados Unidos⁽⁷⁾. No período entre 1991 e 1995, a incidência acumulada de doença renal hipertensiva foi de 29%: em afro-americanos ocorreu em 36,8% e

em 26% dos pacientes brancos submetidos a diálise nesse período⁽⁷⁾. Segundo dados do “European Dialysis and Transplant Association”, de 1992, a hipertensão parece constituir causa menos comum de insuficiência renal crônica terminal, diagnosticada em 12% dos casos novos aceitos em diálise; entretanto, em alguns países, como França e Itália, a hipertensão foi considerada importante causa de insuficiência renal crônica terminal, no mesmo ano, correspondendo a 21% e 27%, respectivamente⁽⁸⁾. Nos países asiáticos, a hipertensão é relativamente menos freqüente, segundo dados do “Japanese Dialysis Register”⁽⁸⁾ (6%) e do “Jinling Hospital”, na China⁽⁹⁾ (7%). É interessante observar que, em pacientes asiáticos residentes nos Estados Unidos, a hipertensão tem sido atribuída em 24% dos pacientes que iniciaram diálise no período entre 1991 e 1995⁽⁷⁾, sugerindo que fatores ambientais podem predominar. Hipertensão também é uma causa freqüentemente atribuída de insuficiência renal crônica terminal, segundo dados publicados pelo “Registro Latino-Americano de Diálise e Transplante”, no ano de 1993⁽¹⁰⁾ (21%). No Brasil, dados do Ministério da Saúde, em 1997, registraram uma taxa de 22%⁽¹¹⁾. O aumento da expectativa de vida, o declínio da função renal com a idade⁽¹²⁾, a maior prevalência de hipertensão na população idosa⁽¹³⁾ e a elevação da média de idade dos pacientes iniciando diálise^(7, 14) podem contribuir para o aumento da incidência de nefrosclerose como causa de insuficiência renal crônica terminal; porém, como o diagnóstico de nefrosclerose na ausência de biópsia renal é difícil, esse diagnóstico pode ser superestimado.

ESTUDOS CLÍNICOS

Hipertensão maligna é uma reconhecida causa de insuficiência renal e sua freqüência tem diminuído na população de países desenvolvidos, atualmente ocorrendo em 1% dos hipertensos^(5, 15). Esse fato tem sido atribuído ao reconhecimento da necessidade de tratamento da hipertensão arterial e melhor controle da pressão arterial com drogas anti-hipertensivas. Entretanto, em algumas populações, a hipertensão maligna ainda tem alta prevalência⁽¹⁶⁾. Em relação ao risco de hipertensos leves a moderados desenvolverem insuficiência renal clinicamente significativa, os dados da literatura têm sido contraditórios^(17, 18). Quando se analisam grandes estudos, a freqüência de insuficiência renal é baixa (1,5% a 2%)⁽¹⁹⁾; entretanto, devido à baixa prevalência de insuficiência renal crônica terminal na população, a proporção desses pacientes que chegam à diálise pode ser alta⁽¹⁴⁾. É estimado que 1 em 13 pacientes (7,7%) com hipertensão nos Estados Unidos desenvolverá hipercreatinemia⁽²⁰⁾. Madhavan e colaboradores⁽²¹⁾, estudando prospectivamente 2.125 homens com hipertensão leve a moderada, tratados, não encontraram elevação significativa da creatinina em um período de 5 anos de seguimento. Resultados podem ser diferentes com um período maior de

seguimento. Perera⁽²²⁾, estudando 500 hipertensos não-tratados, seguidos a partir do diagnóstico ou da fase não complicada até a morte (média de 20 anos), encontrou proteinúria em 42%, insuficiência renal crônica em 18% e hipertensão maligna em 7%. Rostand e colaboradores⁽²³⁾, analisando retrospectivamente a evolução clínica de 94 pacientes hipertensos tratados por, em média, 58 meses, encontraram freqüência de 15% de elevação da creatinina e minoria com pressão arterial diastólica maior que 90 mmHg. Rosansky e colaboradores⁽²⁴⁾, estudando retrospectivamente 56 hipertensos essenciais e 59 normotensos controles, por um período médio de 9,8 anos, todos com creatinina sérica normal e sem proteinúria no início da observação, encontraram taxa de declínio da função renal significativamente maior nos hipertensos do que no grupo controle. Evidência mais conclusiva e direta foi encontrada recentemente por Klag e colaboradores⁽²⁵⁾. Esses autores, em um grande estudo prospectivo originalmente desenhado para prevenção primária cardiovascular, analisaram 332.544 homens, triados para o MRFIT (“Multiple Risk Factor Intervention Trial”) no período de 1973 a 1975, com idade variando de 35 a 57 anos, e estudaram a relação entre pressão arterial e subsequente desenvolvimento de insuficiência renal crônica terminal. Após uma média de seguimento de 16 anos, foram identificados 814 casos de insuficiência renal crônica terminal. O risco relativo de desenvolver insuficiência renal crônica terminal variou de 3,1 a 22,1, conforme o estágio da pressão arterial (estágios de 1 a 4). Nesse estudo, hipertensão foi fator de risco independente para insuficiência renal, a associação foi maior com elevação da pressão sistólica do que com a diastólica e foi diretamente proporcional ao nível de pressão arterial. Esses estudos, juntos, sugerem que a hipertensão está associada a aumento do risco de insuficiência renal crônica terminal.

ESTUDOS HISTOLÓGICOS

Os dados dos registros de diálise e os estudos clínicos epidemiológicos não são baseados em biópsias renais; portanto, o diagnóstico de nefrosclerose como única etiologia da perda da função renal pode estar sujeito a críticas. Em uma série de biópsias renais publicadas por Farrington e colaboradores⁽²⁶⁾, foi encontrada nefrosclerose hipertensiva em 10% dos pacientes com rins de tamanho normal e insuficiência renal de etiologia desconhecida. Numa grande série de 7.339 biópsias renais, usando dados do registro de glomerulonefrites de 20 centros, Innes e colaboradores⁽²⁷⁾ encontraram freqüência de 2,5% de nefrosclerose benigna em pacientes referidos como portadores de glomerulopatias. Raros são os estudos desenhados com o objetivo de estabelecer o diagnóstico histológico da perda de função renal em hipertensos. Zucchelli e Zuccala⁽²⁸⁾ realizaram um estudo cuidadoso, prospectivo, incluindo biópsia renal e avaliação de artérias renais (Doppler

ou arteriografia), em 56 pacientes hipertensos consecutivos, diagnosticados clinicamente como portadores de nefrosclerose. Em somente 48% desses casos o diagnóstico de nefrosclerose foi confirmado, enquanto 35% apresentavam aterosclerose de artérias renais, que pode ter sido a verdadeira causa da perda progressiva da função renal. Uma relação mais estreita entre o diagnóstico clínico de nefrosclerose hipertensiva e o histológico foi encontrada em afro-americanos, como demonstrado por Fogo e cols.⁽²⁹⁾ Em 85% desses pacientes o exame demonstrou a presença exclusiva de lesões vasculares, compatíveis com o diagnóstico de nefrosclerose. Recentemente, reportamos resultados preliminares obtidos em 64 pacientes consecutivos, hipertensos com creatinina sérica maior que 1,5 mg/dl, submetidos a biópsia entre 1988 e 1997 no Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo⁽³⁰⁾. Pacientes com hipertensão secundária, síndrome nefrótica ou portadores de doença sistêmica, que sabidamente lesam o rim, foram excluídos do estudo. Arteriografia foi realizada em todos os pacientes para excluir estenose de artérias renais. Análise histológica revelou “nefrosclerose benigna” em 18,8% dos pacientes, enquanto nefrosclerose maligna foi encontrada em 40,6% dos casos e doenças primárias renais em 40,6%, sendo glomerulosclerose segmentar e focal a mais comum, com frequência de 23,4%.

Apesar de poucos estudos incluírem diagnóstico histológico, podemos concluir que “nefrosclerose benigna” pode ser a única alteração histológica encontrada em um grupo de pacientes hipertensos com perda da função renal.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE NEFROSCLEROSE

Nefrosclerose maligna

Hipertensão maligna é uma síndrome clínica caracterizada por elevação aguda da pressão arterial com lesão de órgãos-alvo (coração, cérebro, olhos e rins)⁽³¹⁾. Presença de retinopatia grau III (hemorragia e exsudato) e grau IV (papiledema) é considerada característica da hipertensão maligna⁽³²⁾. Nefrosclerose maligna é o termo usado para descrever as alterações vasculares observadas na fase maligna da hipertensão, entre as quais incluem-se: 1) proliferação de células de músculo liso na íntima de pequenas artérias, denominada endarterite obliterante; e 2) necrose fibrinóide de células de músculo liso de pequenas artérias e arteríolas, podendo se estender para o glomérulo⁽³³⁾. O estreitamento ou obliteração da luz vascular leva à isquemia glomerular e se correlaciona com o desenvolvimento da insuficiência renal⁽³⁴⁾. Isquemia renal pode persistir após o tratamento, levando a cicatrização glomerular e insuficiência renal progressiva⁽³⁵⁾. As manifestações clínicas da nefrosclerose maligna incluem início abrupto de proteinúria, podendo evoluir em um terço dos pacientes com proteinúria > 4 g⁽³⁶⁾. Hematúria microscópica pode ocorrer em 50% a 100% dos casos; hematúria macroscópica, em 20%⁽³⁶⁾. Insuficiência renal é comum, e creatinina sérica >

2,3 mg/dl na apresentação ocorreu em 31% dos pacientes na série de Lip⁽¹⁶⁾. A função renal pode estar normal no início, deteriorar-se progressivamente, podendo evoluir para insuficiência renal crônica terminal dentro de semanas ou meses se a pressão arterial não for adequadamente controlada⁽³⁷⁾.

Nefrosclerose benigna

Nefrosclerose benigna desenvolve-se em hipertensos não-complicados e se correlaciona com o grau e a duração da hipertensão⁽¹⁸⁾. As alterações vasculares observadas envolvem as arteríolas pré-glomerulares e pequenas artérias (interlobulares e arqueadas) com hialinose, fibrose da íntima, hipertrofia da média e alterações glomerulares secundárias à isquemia, como atrofia glomerular e enrugamento da membrana basal associadas ou não à glomerulosclerose segmentar e focal⁽³³⁾.

Na ausência de biópsia renal, o diagnóstico pode ser feito por meio de história clínica cuidadosa: 1) hipertensão de longa data com evidência de lesão em outros órgãos (retinopatia graus I e II ou hipertrofia de ventrículo esquerdo); 2) função renal normal quando do diagnóstico de hipertensão arterial; 3) proteinúria mínima. Estudos demonstram que pacientes com diagnóstico clínico de nefrosclerose, na sua maioria, não preenchem esses critérios^(38, 39).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE NEFROSCLEROSE

Doenças primárias renais

Pacientes com insuficiência renal evoluem, na sua maioria, com hipertensão, ocorrendo em mais de 90% dos pacientes com insuficiência renal crônica terminal⁽⁴⁰⁾. Doenças primárias renais podem estar presentes em alguns casos diagnosticados como nefrosclerose^(18, 19), em especial em hipertensos com proteinúria > 1,5 g⁽¹⁹⁾. Nefrosclerose benigna também pode apresentar-se com proteinúria elevada. Numa grande série publicada por Innes e colaboradores⁽²⁷⁾, 40% dos pacientes apresentavam proteinúria > 1,5 g e 22%, proteinúria > 3 g. Excreção de proteínas aumentada não exclui nefrosclerose benigna como causa da doença renal, mas a possibilidade de glomerulopatia primária não pode ser afastada na ausência de biópsia renal. Avaliamos 64 pacientes, submetidos a biópsia, com diagnóstico prévio de hipertensão e insuficiência renal sem etiologia definida⁽³⁰⁾. Após análise histológica, os pacientes foram divididos em dois grupos, cujas características encontram-se relacionadas na Tabela I.

Embora os pacientes com doença primária renal tivessem maior proteinúria, menor tamanho renal e maior creatinina, esses valores se sobrepõem nos dois grupos, sendo muito difícil prever o diagnóstico na ausência de biópsia renal.

Nefropatia isquêmica

Outro diagnóstico diferencial importante entre as causas que podem mimetizar nefrosclerose é a nefropatia isquêmica. De-

Tabela I. Características clínicas dos pacientes com diagnóstico histológico de nefrosclerose e doença primária renal.

	Nefrosclerose	Doença primária renal
n (%)	38 (59,4%)	26 (40,6%)
Idade (anos)	41,6 ± 1,9	37,3 ± 2,6
Masculino/feminino	25/13	13/13
Branco/não-brancos	20/18	13/13
Pressão arterial média	146,5 ± 4,1	147,2 ± 5,4
Tempo de hipertensão	6,8 ± 1,0	5,5 ± 1,3
Tamanho renal (cm)	9,7 ± 0,1	8,9 ± 0,3*
Creatinina (mg/dl)	3,3 ± 0,3	5,2 ± 0,8*
Proteinúria 24 h (g)	0,9 ± 0,1	1,7 ± 0,3*
Espessura septal (mm)	13,5 ± 0,5	11,4 ± 0,5*

Valores em média ± SE, *p < 0,05.

finida como significante redução da taxa de filtração glomerular em pacientes com estenose crítica de artérias renais⁽⁴¹⁾, sua importância tem sido recentemente enfatizada como causa de insuficiência renal progressiva em hipertensos^(18,42). Alguns estudos têm documentado frequência de 11% a 14% de doença renovascular ateromatosa entre os pacientes que iniciam diálise⁽⁴¹⁾. Pacientes idosos, brancos, com história de tabagismo, aterosclerose generalizada e proteinúria insignificante são os mais frequentemente afetados⁽⁴²⁾. Estudos angiográficos em pacientes com doença vascular periférica têm encontrado frequência de 28% a 62% de doença renovascular ateromatosa e em portadores de doença de artérias coronárias, de 6% a 28% nas séries analisadas⁽⁴³⁾.

Doença ateromatosa de artérias renais pode levar a insuficiência renal por duas vias: estenose crítica de artérias renais levando a isquemia do parênquima renal e/ou microembolização do colesterol⁽⁴³⁾. O diagnóstico de microembolização do colesterol pode ser sugerido pela piora aguda da função renal após cateterismo renal ou aórtico, mas a evolução pode ser relativamente assintomática, com insuficiência renal progressiva⁽¹⁸⁾. Exame de urina é tipicamente benigno, com poucas células e cilindros. Proteinúria é usualmente discreta, raramente na faixa nefrótica. Podem ocorrer manifestações extra-renais como eosinofilia, hipocomplementinemia e livedo reticular em pernas⁽⁴⁴⁾. Na biópsia renal, o achado de cristais de colesterol biconvexo na luz de arteríolas e capilares glomerulares é o sinal mais específico⁽⁴⁵⁾. Infelizmente, os cristais de colesterol podem ser dissolvidos pelas técnicas de processamento do tecido renal, limitando a frequência desse achado em biópsias renais de rotina⁽⁴³⁾.

FISIOPATOLOGIA

Nefrosclerose maligna

O fator mais importante para o desenvolvimento de hiper-

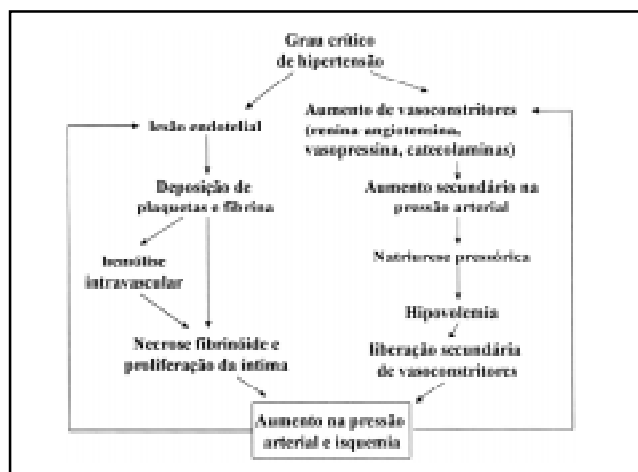


Figura 1. Fisiopatologia da nefrosclerose maligna.⁽³⁵⁾

tensão maligna é a severa e, freqüentemente, rápida elevação da pressão arterial⁽³⁵⁾. Como existe sobreposição de níveis de pressão arterial entre hipertensos benignos e malignos⁽³⁴⁾, provavelmente outros fatores são necessários para iniciar a fase maligna. As alterações vasculares observadas são conseqüências diretas do estresse mecânico e/ou da ação vasculotóxica direta de substâncias vasoconstritoras^(35,37) (Fig. 1):

Estresse mecânico

Como o risco de desenvolver hipertensão maligna se eleva com a severidade da hipertensão, o papel do estresse mecânico na parede do vaso parece ser fundamental na sua patogênese. Uma lesão mecânica severa pode levar à falência dos mecanismos de auto-regulação, resultando em vasodilatação focal e transmissão direta da pressão alta para o endotélio. O endotélio lesado leva ao aumento da permeabilidade vascular com deposição de fibrina e plaquetas na parede do vaso com

ativação dos mediadores da coagulação e proliferação celular⁽³⁵⁾.
Aumento de substâncias vasoconstritoras

O sistema renina-angiotensina pode estar primariamente ativado na hipertensão maligna, ou apresentar ativação secundária à isquemia renal. O aumento da pressão arterial produz natriurese pressórica com hipovolemia e liberação de renina, que exacerba a pressão arterial já elevada. A restauração do volume pode reduzir a pressão arterial e reverter a fase maligna⁽³⁵⁾.

Aumento dos níveis circulantes de vasopressina, endotelina, cortisol e catecolaminas, assim como diminuição na produção de prostaciclina e anormalidades do sistema imune também têm sido implicadas na patogênese da hipertensão maligna⁽³⁵⁾.

Insuficiência renal ocorre em consequência da isquemia grave dos glomérulos por estreitamento acentuado ou obliteração completa da luz vascular⁽³⁴⁾.

Nefrosclerose benigna

A rede capilar glomerular está localizada entre dois vasos de resistência, a arteríola aferente e a arteríola eferente. Em condições normais, o mecanismo de auto-regulação responde ao aumento da pressão arterial sistêmica e do fluxo sanguíneo renal com vasoconstrição adequada da arteríola aferente. A pressão arterial sistêmica não se transmite aos capilares glomerulares e a pressão e o fluxo sanguíneo intracapilares mantêm-se normais⁽⁴⁶⁾. Esse mecanismo de auto-regulação fisiológica explica por que a maioria dos hipertensos leves a moderados não desen-



Figura 2. Mecanismo de lesão renal na nefrosclerose benigna.

volve lesão renal significativa. Os dados atuais sugerem que uma parcela dos pacientes hipertensos pode desenvolver dano renal progressivo. Dois mecanismos são atualmente postulados como causa da lesão renal em hipertensos, como pode ser observado na Figura 2.^(13,47)

Visão tradicional

A insuficiência renal é atribuída à isquemia glomerular conseqüente ao estreitamento progressivo da luz capilar. Observações em hipertensos⁽⁴⁸⁾ e em normotensos filhos de hipertensos⁽⁴⁹⁾ indicam isquemia renal secundária a vasoconstrição funcional de arteríolas aferentes, denotada pelo aumento da resistência vascular renal, diminuição do fluxo sanguíneo renal e aumento da fração de filtração. O aumento do tono vascular tem sido atribuído ao aumento da atividade simpática e/ou à modu-

lação anormal da angiotensina II⁽⁵⁰⁾.

Hipótese alternativa ou complementar

Baseada em modelos experimentais de hipertensão⁽⁵¹⁾ e a coexistência de lesões isquêmicas e glomeruloesclerose segmentar e focal⁽³³⁾, sugere que a lesão glomerular ocorre em consequência da perda do mecanismo de auto-regulação renal com vasodilatação da arteríola aferente, transmissão da hipertensão sistêmica, hipertensão intraglomerular, hiperfiltração glomerular e esclerose glomerular⁽⁵²⁾. Estudando ratos espontaneamente hipertensos, Iversen e colaboradores⁽⁵³⁾ demonstraram que na fase inicial da hipertensão, apesar da grande elevação da pressão arterial, a pressão do capilar glomerular permanece normal; devido ao aumento da resistência da arteríola aferente, o dano renal é limitado. Em estágio mais avançado, ocorre redução da resistência da arteríola aferente, elevação da pressão do capilar glomerular e aceleração da lesão renal. Em contraste, outro estudo com ratos Dahl sal-sensíveis⁽⁵⁴⁾ não encontrou correlação entre aumento da pressão intraglomerular e alterações glomerulares. Nesse estudo, as alterações glomerulares observadas à microscopia eletrônica foram precoces e precederam o desenvolvimento da hipertensão.

Além dos fatores hemodinâmicos, outros mediadores podem estar envolvidos na lesão glomerular da hipertensão, como lesão da célula endotelial⁽⁵⁵⁾, tráfego de macromoléculas pelo mesângio⁽⁵⁶⁾, anormalidades metabólicas associadas à hipertensão e aterosclerose⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾, e aumento do tráfego de proteínas no espaço urinário, resultando em exagerada reabsorção de proteínas no túbulo proximal com subseqüente dano túbulo-intersticial⁽⁶⁰⁾.

Recentemente, tem sido discutido o possível papel das substâncias vasoativas, tais como angiotensina II e endotelina, que, além de participarem da gênese da hipertensão e da hiperfiltração glomerular, podem contribuir para o desenvolvimento e a progressão da doença renal, por meio de seus efeitos proliferativos e fibrogênicos, por uma ação direta ou modulada por outros fatores de crescimento como TGF β e PDGF⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Em um modelo experimental de lesão renal hipertensiva em ratos Dahl sal-sensíveis, houve aumento da expressão de TGF β 1, sugerindo a participação deste nesse modelo⁽⁶⁴⁾.

CONCLUSÕES

Os dados atuais sugerem que o diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva é freqüentemente superestimado, embora uma fração desses pacientes possa evoluir efetivamente com nefrosclerose. A pequena porcentagem desses pacientes, que eventualmente evolui com insuficiência renal crônica terminal e conseqüente demanda para tratamento dialítico, pode ser considerável, devido à alta prevalência de hipertensão na população geral e com tendência a aumentar devido à maior sobrevida desses pacientes. Dessa forma, hipertensão essencial não pode ser ignorada como fator de risco importante para insuficiência renal crônica terminal, tanto pelo sofrimento pessoal imposto como pelo impacto econômico gerado pelo tratamento dialítico.

Renal damage in essential hypertension

EDNA REGINA S. PEREIRA CAETANO, JOSÉ NERY PRAXEDES

In the last decade the incidence of end-stage renal disease attributed to hypertensive nephrosclerosis has increased significantly. This seems to be paradoxical, since effective pharmacological control of blood pressure in the last decade has led to a decrease in the prevalence of malignant hypertension as well as the cardiovascular morbidity related to hypertension. Current evidence favors the view that hypertension is an independent risk factor for the development of end-stage renal disease. The mechanisms by which hypertension damages the kidney remain incompletely defined. The two mechanisms currently postulated for the development of end-stage renal disease in the presence of hypertension are: 1) ischemia due to injury of the preglomerular vasculature; and 2) glomerular injury due to transmission of systemic hypertension to glomerular capillaries. In practice the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis is difficult, and it is made by ruling out others causes of renal failure clinically. The hypertensive nephrosclerosis as well as primary renal disease, renal atherosclerotic disease and cholesterol microembolization can present with the same clinical picture. Due to this fact, the prevalence of hypertensive nephrosclerosis might be overestimated. Despite of the fact that hypertensive nephrosclerosis is overdiagnosed, there is a substantial fraction of hypertensive patients, which will suffer from "true hypertensive nephrosclerosis", and this number may increase as survival of hypertensive patients improves.

Key words: hypertension, nephrosclerosis, chronic renal failure, epidemiology.

HiperAtivo 1998;4:234-41

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harlos J, Heidland A. Hypertension as cause and consequence of renal disease in the 19th century. *Am J Nephrol* 1994;14:436-42.
2. Cameron JS, Hicks J. Frederick Akbar Mahomed and his role in the description of hypertension at Guy's Hospital. *Kidney Int* 1996;49:1488-506.
3. Fahr T. Pathologische anatomie des Morbus Brightii. In: *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*. Berlin: Springer-Verlag, 1925;pp.374-472, apud Tisher CC, Brenner BM.
4. Agodoa LY, Eggers PW. Renal replacement therapy in the United States: data from the United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1995;25:119-33.
5. Gudbrandsson T, Hansson L, Herlitz H, et al. Malignant hypertension: improving prognosis in a rare disease. *Acta Med Scand* 1979;206:495-9.
6. Collins R, Peto R, MacMahon SW. Blood pressure stroke and coronary heart disease: part 2. Short term reductions in blood pressure: overview of randomized trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
7. U.S. Renal Data System. *USRDS 1997 Annual Data Report*. Bethesda, MD, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 1997.
8. D'Amico G. Comparability of the different registries on renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 1995;25:113-8.
9. Li L. End-stage renal disease in China. *Kidney Int* 1996;49:287-301.
10. Mazzuchi N, Schwedt E, Fernandez JM, et al. Latin American Registry of dialysis and renal transplantation: 1993 Annual Dialysis Data Report. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2521-7.
11. Ministério da Saúde. *Assistência médica ao paciente com doença renal crônica*. Brasília, Brasil, 1997.
12. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NM. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984;26:861-8.
13. Ruilope LM, Alcazar JM, Rodicio JL. Renal consequences of arterial hypertension. *J Hypertens* 1992;10(suppl 7):85-90.
14. Whelton PK, Perneger TV, Bracauti FL, et al. Epidemiology and prevention of blood pressure related to renal disease. *J Hypertens* 1992;10(suppl 7):77-84.
15. Stewart JH, Disney AP, Mathew TH. Trends in the incidence of end-stage renal failure due to hypertension and vascular disease in Australia, 1972-1991. *Aust N Z J Med* 1994;24:696-700.
16. Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years experience in a multi-racial population in England. *J Hypertens* 1994;12:1297-305.
17. Fournier A, El Esper N, Makdassi R, et al. Hypertension and progression of renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(suppl 3):28-34.
18. Zuchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(suppl 6):2-5.
19. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between

- hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995;25:207-21.
20. Perneger TV, Klag MJ, Feldman HI, et al. Projections of hypertension-related renal disease in middle-aged residents of the United States. *JAMA* 1993;269:1272-7.
 21. Madhavan S, Stockell D, Cohen H, et al. Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet* 1995;345:749-51.
 22. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chron Dis* 1955;1:33-42.
 23. Rostand SG, Brown G, Kirk KA, et al. Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med* 1989;320:684-8.
 24. Rosansky SJ, Hoover DR, King L, et al. The association of blood pressure levels and change in renal function in hypertensive and nonhypertensive subjects. *Arch Intern Med* 1990;150:2073-7.
 25. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-8.
 26. Farrington DA, Levinson DA, Greenwood RN, et al. Renal biopsy in patients with unexplained renal impairment and normal size. *Q J Med* 1989;263:221-33.
 27. Innes A, Johnston PA, Morgan AG, et al. Clinical features of benign hypertensive nephrosclerosis at time of renal biopsy. *Q J Med* 1993;86:271-5.
 28. Zucchelli P, Zuccala A. Recent data on hypertension and progressive renal disease. *J Hum Hypertens* 1996;10:679-82.
 29. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, et al., Glasscock and AASK Pilot Study Investigators. Accuracy of diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. *Kidney Int* 1997;51:244-52.
 30. Caetano ERSP, Saldanha LB, Marcondes M, et al. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of renal failure. *JASN* 1997;8:314A [abstract].
 31. Abuelo JG. Diagnosing vascular causes of renal failure. *Ann Intern Med* 1995;123:601-14.
 32. Dodson PM, Lip GY, Eames SM, et al. Hypertensive retinopathy: a review of existing classification systems and a suggestion for a simplified grading system. *J Hum Hypertens* 1996;10:93-8.
 33. Helmchen V, Wenzel VO. Benign and malignant nephrosclerosis and renovascular disease. In: Tisher CC, Brenner BM, eds. *Pathology with Clinical and Functional Correlations*. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1994;pp.1201-36.
 34. Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical course and pathology of hypertension with papilloedema (malignant hypertension). *QJM* 1958;37:117-53.
 35. Kitiyakara C, Guzman NJ. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *JASN* 1998;9:133-42.
 36. Nolan CH, Linas SL. Malignant hypertension and other hypertensive crises. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. *Diseases of the Kidney*. 6th ed. Boston: Little, Brown and Company, 1997;pp.1475-554.
 37. Barbas J. Renoproteção na hipertensão arterial. *Rev Port Nefrol Hipert* 1997;11:13-25.
 38. Brown MA, Withworth JA. Hypertension in human renal disease. *J Hypertens* 1992;10:701-2.
 39. Schlessinger SD, Tankersley MR, Curtis JJ. Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 1994;23:655-60.
 40. Jaimes E, Galceran JM, Raji L. End-stage renal disease: why aren't improvements in hypertension treatment reducing the risk? *Curr Opin Cardiol* 1996;11:471-6.
 41. Greco BA, Breyer JA. The natural history of renal artery stenosis: who should be evaluated for suspected ischemic nephropathy? *Semin Nephrol* 1996;16:2-11.
 42. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, et al. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis* 1994;24:622-9.
 43. Zucchelli P, Zuccalá A. The kidney as a victim of essential hypertension. *J Nephrol* 1997;10:203-6.
 44. Smith MC, Ghose MK, Henry AR. The clinical spectrum of renal cholesterol embolization. *Am J Med* 1981;71:174-80.
 45. Jones DB, Jannacone PM. Atheromatous emboli in renal biopsies: an ultrastructural study. *Am J Pathol* 1975;78:261-76.
 46. Anderson P. Progression of chronic renal disease: role of systemic and glomerular hypertension. *Am J Kidney Dis* 1989;13(suppl 1):8-12.
 47. Ritz E, Fliser D, Siebels M. Pathophysiology of hypertensive renal damage. *Am J Hypertens* 1993;6:241-4.
 48. De Leeuw P, Birkenhäger WH. The renal circulation in essential hypertension. *J Hypertens* 1983;1:321-31.
 49. Van Hooft IMS, Grobbee DE, Derckx FHM, et al. Renal hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive subjects with normotensive and hypertensive parents. *N Engl J Med* 1991;324:1305-11.
 50. Shoback DM, Williams GH, Moore TD, et al. Defect in the sodium-modulated tissue responsiveness to angiotensin II in essential hypertension. *J Clin Invest* 1983;72:2115-24.
 51. Blantz RC, Gabbai FB. Glomerular hemodynamics in pathophysiological conditions. *Am J Hypertens* 1989;2(suppl):208-12.
 52. Ofstad J, Horvei G, Kvan FI, et al. Glomerular hemodynamics in progressive renal disease. *Kidney Int* 1992;41(suppl 36):8-14.
 53. Iversen BM, Sekse I, Ofstad J. Resetting of renal blood

- flow autoregulation in spontaneous hypertensive rats. *Am J Physiol* 1987;252:480-6.
54. Sterzel RB, Luft FC, Gao Y, et al. Renal disease and the development of hypertension in salt-sensitive Dahl rats. *Kidney Int* 1988;33:1119-29.
55. Luft FC, Haller H. Hypertension-induced renal injury: is mechanically mediated interstitial inflammation involved? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:9-11.
56. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990;38:384-94.
57. Nakamura M, Susuki H, Ohno Y, et al. Oral calcium carbonate administration ameliorates the progression of renal failure in rats with hypertension. *Am J Kidney Dis* 1995;25:910-7.
58. Tolijs PJ, Stone BG, Ruij L. Interactions of hypercholesterolemia and hypertension in initiation of glomerular injury. *Kidney Int* 1992;41:1254-61.
59. Wheeler DC. Lipids — what is the evidence for their role in progressive renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:14-6.
60. Eddy AA. Interstitial nephritis induced by protein-overload proteinuria. *Am J Pathol* 1989;135:719-33.
61. El Nahas AM. Growth factors and glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1992;41(suppl 36):15-20.
62. El Nahas AM. Renal scarring: the role of angiotensin II. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(suppl 9):28-32.
63. Egidio J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996;49:578-97.
64. Tamaki K, Okuda S, Nakayama M, et al. Transforming growth factor β 1 in hypertensive renal injury in Dahl salt-sensitive rats. *JASN* 1996;7:2578-89.