

# Efeito renoprotetor das drogas anti-hipertensivas

JOSÉ NERY PRAXEDES, EDNA REGINA P. CAETANO

É conhecido o papel da hipertensão arterial sobre o rim, provocando, em situações clínicas e modelos experimentais, lesão e perda progressiva da função renal. Nas doenças renais, o aparecimento de hipertensão arterial agrava a nefropatia e acelera o risco da perda da função renal. O tratamento anti-hipertensivo, por outro lado, pode retardar a progressão da doença e da perda da função renal. A redução do número de néfrons, independentemente da doença renal inicial, impõe às unidades remanescentes uma sobrecarga hemodinâmica e funcional que leva à esclerose glomerular e à fibrose intersticial. Alguns exemplos anti-hipertensivos, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), pela sua ação diferenciada reduzindo a resistência na arteríola eferente, pós-glomerular, possuem ação

renoprotetora adicional, além de reduzir a pressão arterial sistêmica. Essa renoproteção, já comprovada na nefropatia diabética, vem se tornando evidente, cada vez mais, na nefropatia não-diabética. Além dos inibidores da ECA, alguns bloqueadores dos canais do cálcio não-diidropiridínicos e antagonistas de receptores da angiotensina II têm demonstrado ação semelhante. Portanto, a terapia anti-hipertensiva nos pacientes nefropatas deve ser diferenciada, com o objetivo de retardar a doença e preservar a função renal.

*Palavras-chave:* hipertensão, doença renal, anti-hipertensivos, renoproteção.

**HiperAtivo 1998;4:267-73**

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

Endereço para correspondência:

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

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial e o rim guardam uma relação muito próxima. Embora sendo um importante mecanismo regulador da pressão arterial, o rim, mesmo na ausência de patologia, pode, em certos casos, constituir a causa de hipertensão essencial em função de um déficit intrínseco em sua capacidade de excretar sódio e água<sup>(1)</sup>. Além disso, sabe-se que, na maioria das doenças renais, agudas ou crônicas, a hipertensão é uma ocorrência freqüente<sup>(2)</sup>.

Por outro lado, a hipertensão arterial, em seu curso natural, tem o rim como um de seus principais órgãos-alvo. É conhecido o impacto na função renal da fase maligna da hipertensão arterial, podendo levar à insuficiência renal terminal de forma inexorável, embora existam controvérsias se a nefrosclerose benigna pode levar à insuficiência renal terminal.

Nas doenças renais, o aparecimento de hipertensão arterial agrava a lesão e acelera a progressão da doença renal para insuficiência renal terminal<sup>(3)</sup>. Os mecanismos de agressão da hipertensão arterial sobre o rim decorrem, principalmente, do dano vascular da hipertensão, levando à hipertrofia e ao

espessamento da parede e à redução da luz de pequenas artérias e arteríolas renais, reduzindo o fluxo sanguíneo renal e provocando lesão isquêmica na estrutura glomerular e túbulo-intersticial. Admite-se, também, em certas situações, um efeito da pressão sistêmica atingindo diretamente os glomérulos, produzindo hipertensão, hiperfluxo e hiperfiltração, podendo levar à esclerose glomerular (Figura 1). Particularmente, nas doenças renais crônicas, existem evidências de que quando a filtração glomerular cai abaixo de aproximadamente 25% passa a ocorrer uma progressão inevitável para insuficiência renal terminal. Dados experimentais sugerem que a destruição de parte dos néfrons pela doença leva a adaptações hemodinâmicas nas unidades remanescentes, que resultam em hipertensão intraglomerular, hipertrofia e hiperfiltração por unidade, que, embora a curto-prazo, atenuem a redução global da filtração glomerular, a longo-prazo levam à esclerose glomerular, à atrofia tubular e à fibrose intersticial, acarretando perda progressiva do parênquima renal funcional<sup>(3)</sup>. Somando-se a essas alterações hemodinâmicas glomerulares, a hipertensão sistêmica pode ter um efeito devastador no ritmo de deterioração da função renal.

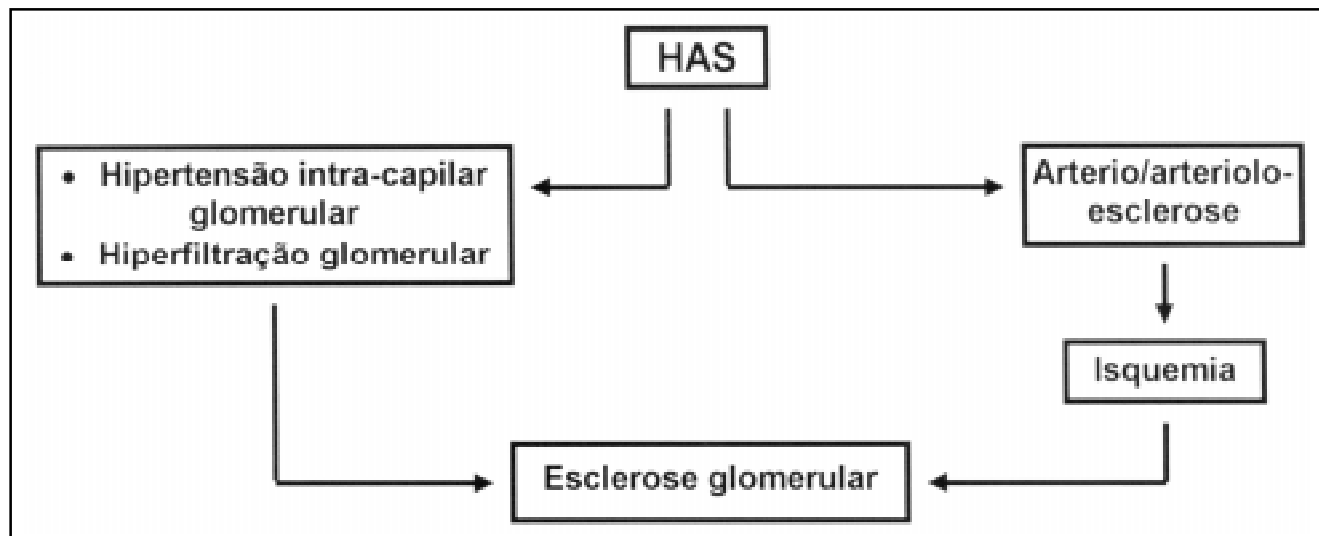


Figura 1. Mecanismo de lesão renal na hipertensão arterial sistêmica.

A terapêutica anti-hipertensiva na hipertensão essencial, como se sabe, reduz drasticamente a evolução da nefroesclerose maligna, podendo impedir sua ocorrência e deter ou minimizar seu curso para insuficiência renal terminal. O tratamento da hipertensão, particularmente associada às doenças renais, é também importante no sentido de reduzir o ritmo de progressão da doença. Entretanto, além de simplesmente reduzir os níveis pressóricos, a terapêutica anti-hipertensiva pode também atuar, de forma protetora, nos mecanismos da lesão glomerular. Estudos experimentais em animais e dados preliminares no homem sugerem que a progressão de algumas doenças renais crônicas é secundária a fatores hemodinâmicos e metabólicos independentes da lesão inicial, e que podem cursar com hipertensão intraglomerular, levando a hipertrofia e esclerose dos glomérulos e agravamento da disfunção renal.

## ESTUDOS EXPERIMENTAIS

Sabe-se que a redução da pressão arterial sistêmica pode ser benéfica em vários modelos de doença renal, ablação e diabetes, por exemplo, pelo menos em parte, por reduzir a pressão intraglomerular. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), particularmente nessas condições, parecem ter um efeito diferenciado, pois, além da redução da pressão arterial sistêmica, produzem reversão da resistência na arteríola eferente, pós-glomerular, induzida pela angiotensina II (Figura 2). Essa vasodilatação eferente dissipa a hipertensão glomerular com ou sem variações na pressão arterial sistêmica. Como os níveis da angiotensina II sistêmica na insuficiência renal crônica são normais ou baixos pelo estado de expansão volêmica, admite-se que, nessas condições,

ocorra geração local de angiotensina II responsável pelas lesões renais<sup>(4)</sup>. Outras drogas anti-hipertensivas, como diuréticos, betabloqueadores e hidralazina, são menos eficientes para reduzir a hipertensão intraglomerular, pois não produzem vasodilatação eferente, preferencial.

A nifedipina (bloqueador de canais de cálcio diidropiridínico) e a hidralazina podem, inclusive, produzir vasodilatação aferente ou pré-glomerular, que pode anular a redução da pressão intraglomerular decorrente da redução da pressão arterial sistêmica. Já os bloqueadores dos canais do cálcio não-diidropiridínicos, como diltiazem e verapamil, têm menor efeito vasodilatador aferente e podem produzir vasodilatação eferente semelhante nos inibidores da enzima conversora. Os estudos com bloqueadores do cálcio, entretanto, de modo geral, têm produzido resultados conflitantes, alguns autores demonstrando piora da proteinúria e pouca proteção contra a esclerose glomerular, enquanto outros demonstram resultados benéficos por mecanismos, pelo menos em parte, não dependentes de hipertensão glomerular<sup>(5,6)</sup>, eventualmente pela redução da hipertrofia do glomérulo (Figura 3).

Além de atuar na pressão intraglomerular, os inibidores da ECA podem também reduzir os efeitos proliferativos da angiotensina II sobre os glomérulos e os vasos renais e sistêmicos, atuando diretamente ou pela liberação de citocinas, como TGF $\beta$  e PDGF, podendo também prevenir a fibrose intersticial e glomerular e o acúmulo de macromoléculas produzido pela produção de matriz mesangial e colágeno<sup>(7-9)</sup>.

## ESTUDOS EM HUMANOS

Os estudos da nefroproteção dos anti-hipertensivos em pacientes com nefropatia crônica não-diabética têm sido de

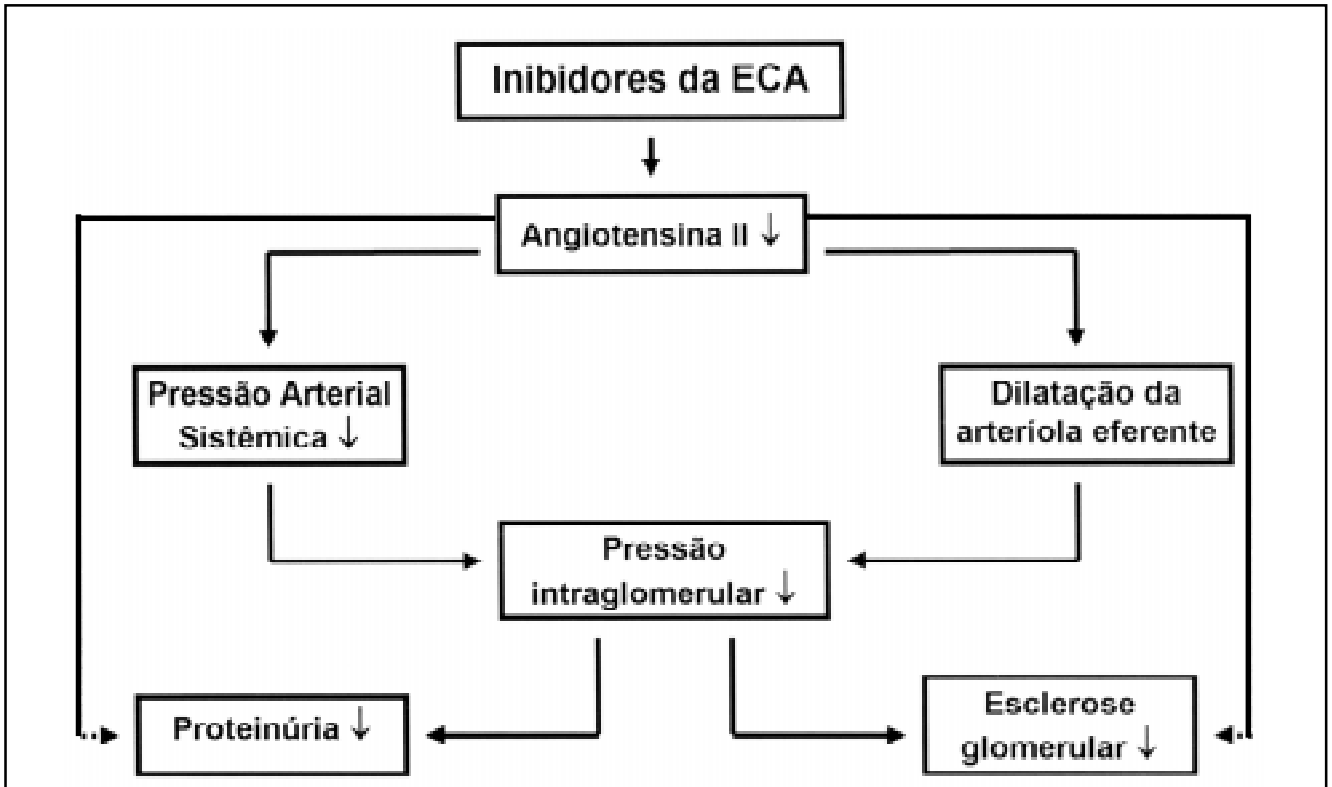


Figura 2. Mecanismo de proteção renal dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

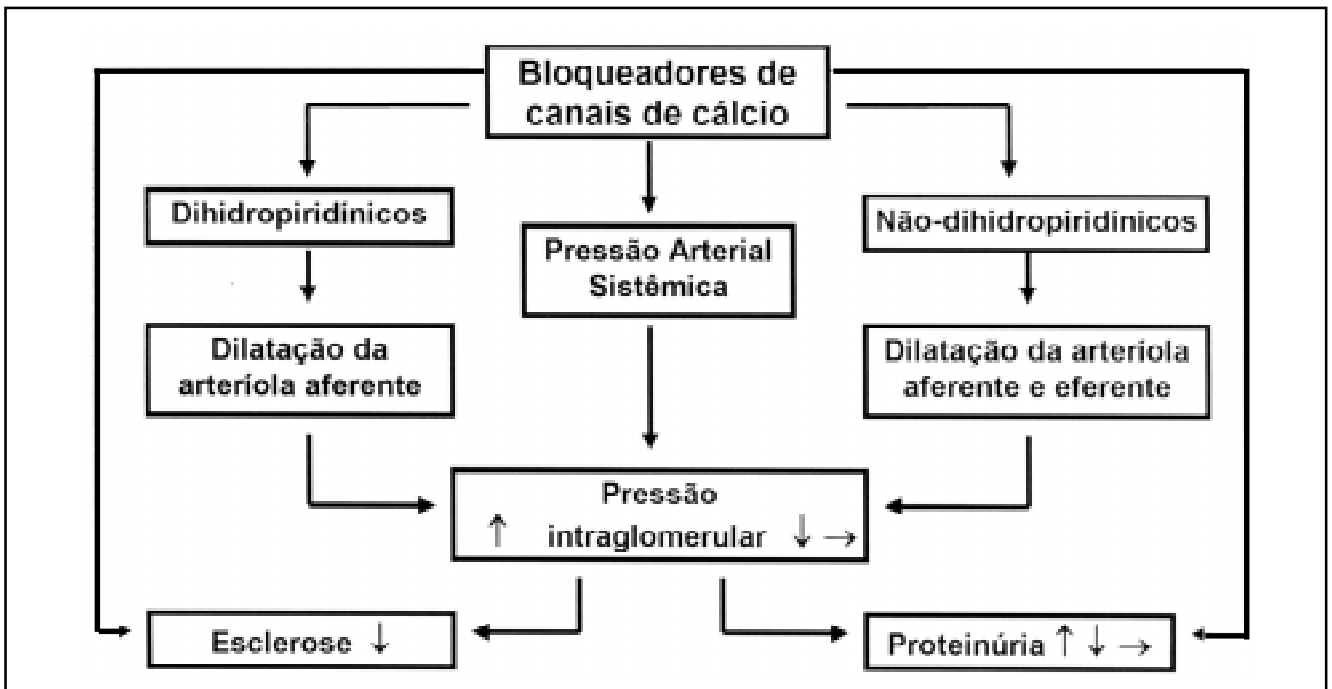


Figura 3. Mecanismo de proteção renal dos bloqueadores de canais de cálcio.

menor duração e com número relativamente pequeno de pacientes.

Considerando-se os efeitos na proteinúria, estudos experimentais em animais demonstram que a redução da excreção urinária de proteínas é um marcador consistente de redução da pressão intraglomerular. Assim sendo, os estudos em humanos têm demonstrado que os inibidores da ECA têm um efeito mais diferenciado, pois reduzem a excreção urinária de proteínas de 25% a 40%, sendo esse efeito antiproteinúrico mais evidente em pacientes com dieta hipossódica ou em uso de diuréticos em que pode ocorrer influência ainda maior da angiotensina II na hemodinâmica glomerular<sup>(10-12)</sup>. Comparativamente aos inibidores da ECA, os outros anti-hipertensivos são menos eficazes.

Metildopa e guanfacina têm pouco efeito antiproteinúrico. Betabloqueadores, diurético e bloqueador alfa (prazosin) têm efeito ainda menor<sup>(10,11)</sup>, embora em um estudo a combinação de betabloqueador e diurético tenha tido um efeito antiproteinúrico comparável ao da monoterapia com inibidor da ECA<sup>(13)</sup>. Os diidropiridínicos (nifedipina e nitrendipina) têm demonstrado efeito variável com a estabilidade, aumentos e reduções<sup>(14)</sup> decorrentes da interação de vasodilatação aferente com queda da pressão arterial sistêmica. Diltiazem e verapamil têm efeito antiproteinúrico comparável ao dos inibidores da ECA, pelo menos em diabéticos.

O efeito antiproteinúrico dos inibidores da ECA continua aumentando progressivamente, mesmo após a estabilização dos efeitos na hemodinâmica glomerular e não ocorre na administração aguda, sugerindo um possível mecanismo adicional, cumulativo, na permesetividade glomerular. A eficácia dos antagonistas de receptores de angiotensina II, em alguns estudos, tem se mostrado comparável à dos inibidores da ECA. Entretanto, alguns estudos experimentais têm demonstrado resultados controversos, sugerindo menor eficácia devido à ausência dos níveis elevados de cininas (vasodilatadores eferentes) observados nos inibidores da ECA<sup>(16)</sup>. Resultados de estudos clínicos mais abrangentes são aguardados.

Com relação aos efeitos na progressão da doença renal, não há muitas informações sobre a eficácia da terapia anti-hipertensiva no ritmo de progressão em nefropatas não-diabéticos. Resultados de um estudo multicêntrico ("Modification of Diet in Renal Disease Study") sugerem que tanto a eficácia do tratamento anti-hipertensivo como o ritmo de progressão podem estar relacionados com a proteinúria basal (refletindo a severidade de lesão glomerular)<sup>(17)</sup>. Nesse estudo, a pressão foi reduzida de forma diferenciada em 2 grupos de pacientes: um com o controle habitual — pressão arterial média de 96 mmHg (130/80) — e o outro com controle mais agressivo — pressão arterial média de 91 mmHg (125 x 75) — por um período de 3 anos em um total de 585 pacientes, com a média da filtração glomerular de 39 ml/min. Os pacientes com menor proteinúria (< 1 g/dia) tiveram menor redução na filtração glomerular, independentemente da agressividade do tratamen-

to. Pacientes com proteinúria intermediária (entre 1 e 3 g/dia) tiveram progressão mais acentuada com pouco benefício de redução da pressão arterial. Finalmente, os pacientes com proteinúria superior a 3 g/dia tiveram a taxa mais acentuada de progressão, porém obtiveram significativo benefício com controle agressivo da pressão arterial. Da mesma maneira se comportaram pacientes com perda de função mais avançada (média da filtração glomerular de 19 ml/min). Esse estudo não analisa o benefício diferenciado dos inibidores da ECA.

Mais recentemente<sup>(18)</sup>, a ação dos inibidores da ECA foi avaliada em um estudo controlado de 600 pacientes portadores de diferentes doenças renais crônicas, onde se avaliou o tratamento com benazepril. Em comparação com placebo, observou-se maior redução da pressão arterial associada com queda de 25% na proteinúria e menor progressão da doença renal no grupo benazepril (Figura 4). A redução do risco foi maior nos pacientes com filtração glomerular maior que 45 ml/min. Os benefícios foram evidentes nas glomerulopatias crônicas e na nefropatia diabética, mas foram inconclusivos na nefrosclerose hipertensiva pelo menor número de pacientes.

Outro estudo controlado analisou ramipril em pacientes com nefropatia crônica não-diabética<sup>(19)</sup>. O grau de controle da pressão foi comparável, porém o ritmo de perda de função renal foi nitidamente menor nos pacientes com proteinúria superior a 3 g/dia com o uso do inibidor da ECA, levando ao encerramento prematuro do estudo (Figura 5). Em outro estudo, 100 pacientes com nefropatia crônica não-diabética foram estudados comparando captopril com nifedipina<sup>(20)</sup>. A redução da pressão arterial foi equivalente. A proteinúria caiu menos com nifedipina; entretanto, a redução no ritmo de perda de função renal foi equivalente, sugerindo que embora o inibidor da ECA tenha reduzido a pressão intraglomerular, o bloqueador do cálcio também exerceu ação renoprotetora por outro mecanismo.

Em portadores de nefrosclerose hipertensiva, Toto e colaboradores<sup>(21)</sup> realizaram um interessante estudo prospectivo, com 77 pacientes, randomizados em um grupo com controle usual da pressão arterial (pressão diastólica entre 85 e 95 mmHg, média de 87 mmHg) ou controle agressivo da pressão arterial (pressão arterial diastólica entre 65 e 80 mmHg, média de 81 mmHg), após um período médio de seguimento de  $41,3 \pm 1,6$  meses, a taxa de declínio da função renal foi de 4%/ano, considerada baixa, quando comparada com hipertensos tratados, porém não houve benefício adicional no grupo de controle mais agressivo da pressão arterial, embora no grupo de controle usual da pressão arterial a pressão diastólica tenha ficado abaixo de 90 mmHg<sup>(21)</sup>.

Em resumo, há evidências de que o controle rígido da pressão arterial é benéfico para reduzir o ritmo de progressão nas doenças renais crônicas não-diabéticas e nefrosclerose hipertensiva. Além disso, os inibidores da ECA parecem ter uma ação protetora maior nas glomerulopatias crônicas, em pacientes com proteinúria superior a 1 g/dia.

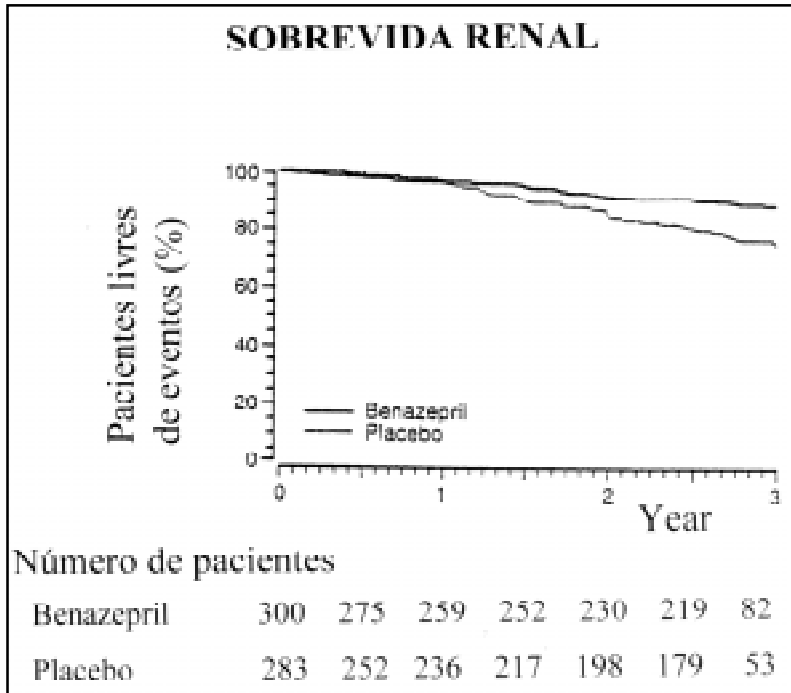


Figura 4. Efeito do benazepril na redução de eventos primários (duplicação da creatinina sérica basal ou necessidade de diálise) em nefropatas crônicos não-diabéticos. (Adaptado da ref. 18.)

## SUGESTÕES PRÁTICAS

O benefício em outros fatores que possam secundariamente acelerar o dano renal em nefropatias crônicas não-diabéticas não está bem demonstrado. Contudo, na prática, além da terapêutica anti-hipertensiva, de preferência com inibidores da ECA, sugere-se tratamento da hiperlipemia, dieta hipoprotéica (0,6 a 0,7 g/kg/dia), desde que não haja hipoalbuminemia severa, e correção da acidose metabólica<sup>(22)</sup>.

No tratamento da hipertensão, além dos inibidores da ECA, bloqueadores dos canais de cálcio como diltiazem e verapamil podem ser usados considerando-se seu mecanismo de proteção renal de vasodilatação eferente demonstrado pelo menos em diabéticos, podendo ser combinado com os inibidores da ECA para controle adequado da pressão arterial<sup>(23)</sup>. O uso de diurético deve ser sempre considerado, devendo-se preferir diuréticos de alça se houver disfunção renal importante e sobrecarga volêmica. Se houver intolerância dos inibidores da ECA devido a tosse, os antagonistas de receptor de angiotensina II podem ser considera-

dos, embora a equivalência de sua eficácia na proteção renal ainda não esteja plenamente demonstrada.

O risco de piora da função renal pela queda da pressão de perfusão glomerular induzida pelos inibidores da ECA pode ser minimizado, evitando-se reduções muito acentuadas da pressão arterial e depleção de volume com uso de diuréticos. Entretanto, em pacientes com creatinina sérica igual ou superior a 3 mg/dl, o uso dos inibidores da ECA requer muita cautela e controles frequentes dos níveis séricos de creatinina e potássio<sup>(24)</sup>. A eficácia da terapêutica pode ser avaliada pela pressão arterial e pela redução da proteinúria. Um nível pressórico satisfatório seria uma diastólica de 80 mmHg (pressão média de 98 mmHg) para pacientes com proteinúria de 1 a 2 g/dia, e níveis mais baixos 75 mmHg (pressão média 92 mmHg) para pacientes com proteinúria maior que 2 gramas<sup>(24-27)</sup>. Uma redução da proteinúria da ordem de 35% a 40% em relação ao basal é considerada adequada, pois se correlaciona com redução na pressão intraglomerular.

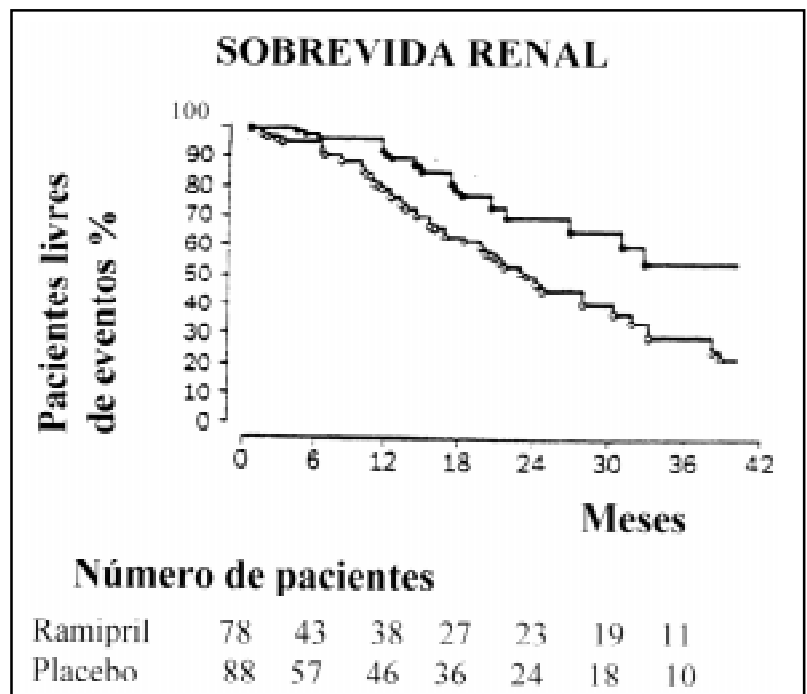


Figura 5. Efeito do ramipril na taxa de declínio da filtração glomerular (evento primário) em pacientes nefropatas crônicos proteinúricos. (Adaptado da ref. 19.)

## Renoprotective action of anti-hypertensive drugs

JOSÉ NERY PRAXEDES, EDNA REGINA P. CAETANO

*It is well known the impact of systemic hypertension in the rate of loss of renal function in different clinical situations and experimental models. In kidney diseases hypertension entrances the renal injury and accelerates the outcome of chronic renal failure. Reduced renal man causes hemodynamic and functional adaptation in the remnant renal units that causes progressive glomerular sclerosis and interstitial fibrosis. Some anti-hypertensive drugs such as angiotensin converting enzyme inhibitors cause efferent arteriolar vasodilation, reducing the glomerular hypertension and hyperfiltration, and by this effect can additionally protect the kidney, besides reducing the systemic arterial pressure. This renoprotective action well demonstrated in diabetic nephropathy is also evident in non-diabetic nephropathy. Besides the converting enzyme inhibitor, some non-dihydropyridinic calcium channel blockers have similar effect. Therefore, anti-hypertensive treatment in patients with kidney disease must be choosing regarding renal function preservation.*

*Key words: hypertension, kidney diseases, anti-hypertensives, renoprotection.*

*HiperAtivo 1998;4:267-73*

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruilop LM, Campo C, Rodríguez-Artalejo F, et al. Blood pressure and renal function: therapeutic implications. *J Hypertens* 1996;14:1259-63.
2. Preston RA, Epstgin M. Renal parenchymal disease and hypertension. *Semin Nephrol* 1995;15(2):138-51.
3. Mackenzie HS, Brenner BM. Current strategies for retarding progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;31:161-70.
4. Lee LK, Meyer TW, Pollock AS, et al. Endothelial injury initiates glomerular sclerosis in the rat remnant kidney. *J Clin Invest* 1995;96:953.
5. Bakris GL. The effects of calcium antagonists on renal hemodynamics, urinary protein excretion, and glomerular morphology in diabetic states. *J Am Soc Nephrol* 1991;2(suppl 1):S21.
6. Griffin KA, Picken MM, Bidani AK. Deleterious effects of calcium channel blockade on pressure transmission and glomerular injury in rat remnant kidney. *J Clin Invest* 1995;96:793.
7. Wolf G, Nelson EG. Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1531.
8. Kakinuma Y, Kawamura T, Bills T, et al. Blood pressure-independent effect of angiotensin inhibition on vascular lesion in chronic renal failure. *Kidney Int* 1992;42:46.
9. Kagami S, Border W, Miller DE, et al. Angiotensin II stimulates extracellular matrix synthesis through induction of transforming growth factor- $\beta$  expression in rat glomerular mesangial cell. *J Clin Invest* 1994;93:2431.
10. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, et al. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989;36:272.
11. Apperloo AJ, de Zeeuw D, Sluiter HE, et al. Differential effects of enalapril and atenolol on proteinuria and renal haemodynamics in non-diabetic renal disease. *Br Med J* 1991;303:821.
12. 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.
13. Kloke HJ, Wefzels JF, van Hamersvelt HW, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and the combination of a beta-blocker and a diuretic are equally effective in lowering proteinuria in patients with glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:808.
14. ter Wee PM, De Micheli AG, Epstein M. Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics and progression of nondiabetic chronic renal disease. *Arch Intern Med* 1994;154:1185.
15. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, et al. Angiotensin II does not acutely reverse the reduction of proteinuria by long-term ACE inhibition. *Kidney Int* 1991;40:734.
16. Ichikawa I. Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans? *Kidney Int* 1996;50:684.
17. Hebert LA, Kusel JW, Greene T, et al. Effects of blood pressure control on progressive renal disease in blacks and whites. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension* 1997;30:428.
18. 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.
19. The GISEN Group. 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.

20. 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.
21. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, et al. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1995;48:851.
22. Jacobson HR, Klahr S. Chronic renal failure: pathophysiology; management. *Lancet* 1991;338:419-23.
23. Stefanski A, Amann K, Ritz E. To prevent progression: ACE inhibitors, calcium antagonists or both. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:151.
24. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-45.
25. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The Modification of Diet Renal Disease Study Group. *Hypertension* 1997;29:641.
26. Porush JG. Hypertension and chronic renal failure: the use of ACE inhibitors. *Am J Kidney Dis* 1998;31:177-84.
27. Fogo A, Kon V. Treatment of hypertension. *Semin Nephrol* 1996;16(6):555-66.