

# Sistema renina-angiotensina-aldosterona e nefropatias não-diabéticas

Cibele Isaac Saad Rodrigues

## Resumo

As glomerulopatias progressivas ainda permanecem como etiologia importante de insuficiência renal crônica terminal (IRCT) em todo o mundo e, similarmente, no Brasil.

O estudo dos mecanismos que determinam a progressão das lesões glomerulares para cronicidade reveste-se de vital importância.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é certamente um dos inúmeros fatores envolvidos, pelos seus efeitos hemodinâmicos, não-hemodinâmicos e

estruturais, sendo que o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina e, possivelmente, dos antagonistas dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II, se constitua em opção terapêutica racional, baseada em dados evidenciados na literatura. As ações nefroprotetoras destes bloqueadores aparentemente independem de sua eficácia anti-hipertensiva. Embora existam controvérsias e os trabalhos em glomerulopatias não-diabéticas sejam mais escassos, é válido apontar o SRAA como implicado diretamente na progressão de vários tipos de glomerulopatias experimentais e humanas.

**Palavras-chave:** Sistema renina-angiotensina-aldosterona; Nefroproteção; Inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Recebido: 30/3/00 – Aceito: 11/6/00

Rev Bras Hipertens 3: 275-81, 2000

## Por que as nefropatias não-diabéticas têm sua importância?

As glomerulopatias progressivas ainda permanecem como importante etiologia de insuficiência renal crônica terminal (IRCT) no mundo todo e, similarmente, no Brasil.

Em 1997, 304.083 pacientes foram tratados com métodos substitutivos da

função renal nos Estados Unidos. Diabetes melito (33,2%), hipertensão arterial (24%) e glomerulonefrite crônica (17,2%) foram as três causas mais comuns de doença renal crônica, com um custo anual da ordem de 15 bilhões de dólares. Esses dados doUSRDS (United States Renal Data System)<sup>1</sup> são semelhantes aos que obtivemos em nosso serviço<sup>2</sup>, mas diferentes daqueles encontrados na região da Grande São Paulo, onde as glomeru-

lpatias primárias e secundárias foram responsáveis pela maioria dos diagnósticos de IRCT, nos pacientes em diálise, na região metropolitana paulista<sup>3</sup>.

A proporção de glomerulopatias é muito variável de país a país e, dentro de um mesmo país, encontramos diferenças regionais, que podem ser explicadas pela imprecisão diagnóstica, aliada à ineficiência de nosso sistema de saúde em permitir diagnóstico precoce e acesso a tratamento eficaz de

### Correspondência:

Cibele Isaac Saad Rodrigues

Rua Edissa Pacheco de Carvalho, 100 – Campolim – Sorocaba, SP – 18047-450

Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – CCMB – PUCSP.

patologias como as doenças glomerulares e a hipertensão arterial (HA).

O estudo dos mecanismos que determinam a progressão das lesões glomerulares para a cronicidade reveste-se, portanto, de vital importância, para que se estabeleçam medidas de prevenção primária e secundária da IRCT, doença de alto custo humano e socioeconômico.

## O Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) sistêmico e local

O SRAA é tradicionalmente conhecido por suas ações endócrinas sistêmicas exercidas pela angiotensina II (AII), um octapeptídeo com potente propriedade vasoconstritora. Apesar da AII não ser o único produto biologicamente ativo, certamente é o mais bem estudado e tem seus efeitos amplamente conhecidos.

A clivagem sequencial se processa a partir do angiotensinogênio, uma glicoproteína secretada principalmente pelo fígado, que sofre ação da renina, uma enzima pertencente à família das aspartilproteases, produzida pelas células justaglomerulares renais. O decapeptídeo liberado é a angiotensina I, que é catalisada pela enzima conversora da angiotensina (ECA), uma metaloprotease produzida pelas células endoteliais principalmente do pulmão, liberando a AII<sup>4</sup>.

A AII pode ser obtida por vias não-ECA e possui inúmeras ações, especialmente por sua ligação aos receptores do tipo AT<sub>1</sub>, desencadeando uma série de eventos, sendo os principais: vasoconstrição, liberação de aldosterona, reabsorção de sódio no túbulo renal proximal, aumento na atividade do sistema nervoso simpático e estímulo a mitogênese.

No rim, a AII provoca constrição da arteríola eferente, com consequen-

te aumento da pressão hidráulica do capilar glomerular e da fração de filtração. Produz ainda redução do coeficiente de ultrafiltração (Kf) por meio da contração da célula mesangial. As ações tubulares diretas e indiretas levam à reabsorção e retenção de sódio, além de secreção de potássio e hidrogênio. A AII desempenha ainda outras funções como indução de hiperplasia e/ou hipertrofia via receptores AT<sub>1</sub>, que podem estar presentes em diversas células de diferentes órgãos<sup>5</sup>.

Nos rins há integrantes do SRAA nos diferentes tipos celulares, especialmente nas células mesangiais, em que há o maquinário completo para síntese local de AII. Essa AII, aí gerada, pode influenciar na hemodinâmica intrarenal, no processo de filtração glomerular, ou mesmo em sua proliferação e hipertrofia, participando assim de fenômenos que culminam com esclerose glomerular<sup>6</sup>.

## Quais são as doenças glomerulares não-diabéticas?

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>7</sup>, a classificação das doenças glomerulares é a que se segue:

### Doenças glomerulares primárias

- Alterações glomerulares mínimas;
- Lesão focal e segmentar;
- Glomerulonefrites difusas: membranosa, proliferativas, esclerosantes e não-classificáveis.

### Glomerulonefrite das doenças sistêmicas

- Nefrite lúpica;
- Nefropatia por IgA (doença de Berger);

- Nefrite da púrpura de Henoch-Schönlein;
- Glomerulonefrite por anticorpo antimembrana basal;
- Lesões glomerulares nas infecções sistêmicas;
- Lesões glomerulares nas doenças parasitárias;
- Lesões glomerulares nas doenças vasculares;
- Lesões glomerulares nas doenças metabólicas;
- Nefropatias hereditárias;
- Doenças glomerulares mistas;
- Rim terminal;
- Lesões glomerulares pós-transplante.

## Como o SRAA pode estar implicado na progressão das glomerulopatias não-diabéticas?

Inúmeros processos estão envolvidos no desenvolvimento e na progressão das doenças glomerulares. Esses mecanismos não são mutuamente exclusivos e podem estar presentes, com maior ou menor intensidade, em diferentes fases evolutivas da doença.

Em meio a esses inúmeros fatores a AII, por meio dos seus efeitos endócrinos, parácrinos e autócrinos exerce papel de destaque.

### A AII e seu papel na hemodinâmica renal e sistêmica

Como já descrito anteriormente, a AII tem ação indubitável sobre a hemodinâmica renal e a conservação de sódio, podendo, assim, estar diretamente implicada na fisiopatologia da hipertensão sistêmica e glomerular, que acompanha as nefropatias progressivas.

A maior parte dos modelos experimentais de nefropatias, que cursam com deterioração da função renal, apresenta aumento da pressão intracapilar glomerular ( $P_{CG}$ ). A redução de massa renal pelo insulto inicial induz alterações adaptativas dos néfrons remanescentes pelo aumento no fluxo plasmático (hiperperfusão), elevação da pressão transcápilar (hipertensão) e hiperfiltração glomerular. Essas alterações hemodinâmicas promoveriam aumento na tensão da parede capilar, com agressão mecânica à mesma, destruindo os tufo comprometidos, estabelecendo um ciclo vicioso de destruição do parênquima renal<sup>8</sup>.

Esta agressão mecânica parece ser o mecanismo não-imunológico mais importante na patogênese das lesões glomerulares de caráter progressivo e ela tem origem certamente no fenômeno físico da hipertensão glomerular. Esta última pode ser revertida pelos inibidores da ECA (IECA), o que ficou bem demonstrado nos modelos experimentais de ablação renal e de nefropatia diabética<sup>9</sup>.

Paralelamente a esse mecanismo hemodinâmico, ocorre a hipertrofia glomerular, que nada mais é que o aumento do tufo glomerular, observado em estudos clínicos e em animais de experimentação. Apesar da polêmica, hoje, parece ser bem aceito que a associação desses dois fatores pode ser suficientemente poderosa para instalar uma lesão progressiva<sup>10</sup>. Manobras como o uso de IECA pode reduzir o volume glomerular<sup>11</sup> e possivelmente normalizar a estrutura das arteríolas de resistência, que sofrem ação trófica da AII, determinando hipertrofia ou remodelação<sup>12</sup>.

Já nas glomerulopatias de natureza imune, o que ocorre é uma estimulação antigênica contínua e anômala, determinando uma resposta humoral, com consumo de complemento e a formação de processo inflamatório, que invariavelmente culmina com fibrose em

substituição aos tecidos lesados. São exemplos desses tipos de glomerulonefrite: membranosa, membranoproliferativa e por depósito de IgA. Já no caso de glomerulosclerose segmentar e focal, uma disfunção imunológica não é patente, mas sua progressão para IRCT ocorre na maioria dos casos.

Quer sejam glomerulopatias imunológicas ou não, a progressão de ambas pode ser explicada por diversos mecanismos comuns de lesão.

## **SRAA e seu papel na HA das glomerulopatias não-diabéticas**

Ao lado da hipertensão glomerular, há hipertensão arterial sistêmica, que acompanha os pacientes portadores de IRCT em 90% dos casos, independente da etiologia<sup>13</sup>. Além de ser causa *per se*, é um dos principais fatores na progressão de qualquer nefropatia, seja ela diabética ou não.

Diferentemente de causas como rins policísticos e a própria glomerulosclerose diabética, que tem suas manifestações clínicas facilmente reconhecidas, isso não ocorre em relação à glomerulosclerose hipertensiva ou às glomerulopatias primárias<sup>14</sup>, principalmente em nosso meio, em que são raras as documentações anatomopatológicas<sup>15</sup>.

Outro ponto a salientar é que apesar da grande evolução no tratamento anti-hipertensivo e dos sucessos obtidos na prevenção de acidentes vasculares cerebrais e coronariopatia isquêmica, o mesmo não se pode dizer da prevalência de IRCT<sup>1</sup>.

Dados do MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial)<sup>16</sup> demonstraram que há forte e gradual relação entre pressão arterial sistólica e diastólica com IRCT, independente de outros fatores de risco. Após 10 anos de seguimento, os indivíduos vivos tinham

risco 2,8 vezes maior de desenvolver IRC para HA estágio 1 e, em contrapartida, de 12,4 vezes para estágio 4.

Assim, tratar a hipertensão arterial associada ou não aos diferentes tipos de glomerulopatias é consenso na literatura, desde o trabalho de Perera<sup>17</sup>, em 1955, quando este autor seguiu 500 pacientes hipertensos, não-tratados, até a morte, observando o desenvolvimento de 42% de proteinúria, 7% de malignização da HA e 18% de IRCT.

Vários estudos clínicos têm demonstrado que o tratamento anti-hipertensivo pode prevenir ou postergar a deterioração da função renal<sup>18</sup>, em especial os bloqueadores do SRAA<sup>19,20</sup>. No entanto, este tratamento não tem o mesmo impacto observado nos pacientes portadores de nefropatia diabética<sup>21</sup>.

Há três estudos prospectivos e randomizados com pacientes não-diabéticos que trouxeram importantes contribuições para as atuais recomendações de bom controle pressórico em pacientes com lesão renal progressiva não-diabética. Zuchelli et al.<sup>22</sup>, Hannedouche et al.<sup>23</sup> e Maschio et al.<sup>24</sup> compararam o uso de diferentes IECAs com bloqueador de canal de cálcio,  $\beta$ -bloqueador e placebo, respectivamente, analisando a incidência de IRCT. Por esses dados, fica definitivamente comprovada a propriedade nefroprotetora desses agentes como classe de anti-hipertensivos.

Além disso, uma meta-análise de dez estudos randomizados, com 1.594 pacientes, veio confirmar que os IECA parecem ser mais eficazes em reduzir a evolução para o estágio terminal da doença renal crônica não-diabética. O risco relativo para desenvolvimento de IRCT foi de 0,70, comparativamente aos hipertensos tratados com outras drogas e utilizados como controles<sup>25</sup>.

Dados experimentais com os antagonistas dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II (ARAI) sugerem que o

efeito protetor renal dos IECA é secundário ao bloqueio da AII e não ao aumento da bradicinina e de outras substâncias vasodilatadoras<sup>26,27</sup>. Apesar de existirem estudos multicêntricos em andamento, seus resultados ainda não se encontram disponíveis.

## Efeito do bloqueio do SRAA na proteinúria

Hoje é bem aceito que proteinúria é marcador de progressão de lesão renal, assim como pode ser fator causal e acelerador da mesma<sup>18</sup>.

Síndrome nefrótica tem sido apontada como prognóstica de deterioração da função renal, embora esta afirmação ainda não seja consenso na literatura, pois os dados diferem de acordo com a glomerulopatia estudada. Evidências a favor e contra têm se acumulado<sup>28</sup>.

Não está claro se a proteinúria reflete maior atividade da doença de base ou se está relacionada à progressão da lesão renal<sup>29</sup>.

Os bloqueadores do SRAA são capazes de reduzir a proteinúria, aparentemente de forma independente das alterações nos níveis da pressão arterial e da presença de diabetes melito<sup>30</sup>, fato este bem estudado em nefropatia por IgA, mesmo em pacientes normotensos<sup>31</sup>.

Esse efeito dos IECA em diminuir proteinúria possivelmente seja classe-dependente, portanto, independe da droga estudada<sup>32</sup> e parece ser mais acentuado quanto maior a proteinúria<sup>33,34</sup>.

Gansevoort et al.<sup>35</sup> examinaram os resultados de 41 estudos comparando diretamente o efeito anti-proteinúrico dos IECA com outros anti-hipertensivos, independente da doença renal determinante da proteinúria. Um total de 1.124 pacientes foi incluído para análise, sendo a metade diabéticos e a outra metade hipertensos e portadores de glomerulopatias. O efeito antipro-

teinúrico dos diferentes IECA foi de -39,9%, enquanto das outras drogas foi de -17%. O efeito anti-hipertensivo foi semelhante entre os pacientes tratados ou não com IECA.

Outro estudo de metaanálise realizado por Maki et al.<sup>30</sup> comparou os efeitos dos diferentes agentes anti-hipertensivos na pressão arterial (PA), proteinúria e hemodinâmica renal em pacientes portadores de diabetes melito (DM), HA essencial e glomerulonefrites. Em 14 estudos incluídos, os IECA foram capazes de reduzir proteinúria e melhorar a filtração glomerular. Análise multivariada dos dados mostrou que essas drogas e alguns antagonistas de cálcio não-diidropiridínicos diminuem proteinúria por mecanismos independentes de reduções nos níveis da PA ou da presença de DM. Possíveis explicações seriam: melhora na função seletiva de tamanho da barreira glomerular, diminuindo o tamanho dos poros da membrana e limitando o tráfego de proteínas. Doenças renais proteinúricas habitualmente se associam à progressiva fibrose túbulo-intersticial, que, por sua vez, se associa à severidade da perda urinária de proteínas, portanto, essas últimas podem ter toxicidade intrínseca às células tubulares<sup>29</sup>.

Além desses estudos de metaanálise, outros, como o de Kamper et al.<sup>36</sup>; Hannedouche et al.<sup>29</sup>; Ihle et al.<sup>37</sup>; Maschio et al.<sup>24</sup> e, finalmente, o do grupo GISEN<sup>33</sup>; todos randomizados, prospectivos e controlados, mostraram invariavelmente uma alteração benéfica de diferentes IECA nos cursos progressivos das doenças renais não-diabéticas, exceto para doença renal policística.

Dois aspectos devem ser lembrados para que os IECA não se transformem em uma panacéia: a maioria dos estudos avalia inúmeros tipos de glomerulopatias, que sabemos não serem comparáveis em iniciação e evolução para IRCT e seu uso não diminuiu a morta-

lidade, apesar de lentificar a progressão da lesão glomerular<sup>25</sup>.

Se o bloqueio do SRAA com os ARAII trará os mesmos resultados, ainda está por ser determinado, embora já exista na literatura um trabalho recente associando IECA a ARAII em pacientes normotensos portadores de nefropatia por IgA, em que os autores obtiveram efeito antiproteinúrico adicional, independente das alterações na PA ou na função renal<sup>38</sup>.

## O SRAA e o benefício de seu bloqueio na produção de citocinas

As citocinas e os fatores de crescimento compreendem um grande número de glicoproteínas que podem ser secretadas, expressas em membranas celulares ou ficarem armazenadas na matriz extracelular de células renais residentes ou infiltrantes<sup>39</sup>.

As células se comunicam utilizando essas citocinas como moléculas sinalizadoras. Possivelmente estão implicadas na gênese da esclerose glomerular e da fibrose túbulo-intersticial, fenômenos ligados ao aumento de matriz extracelular.

Várias são as citocinas estudadas e que possam estar participando dos mecanismos patogênicos das glomerulopatias crônicas. Dentre elas, o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator transformador do crescimento-beta (TGF- $\beta$ ) são certamente as mais estudadas, em vários modelos experimentais e em nefropatias humanas.

A AII, além de funcionar *per se*, como fator de crescimento, causando hipertrofia glomerular é talvez o único com efeito hemodinâmico nítido intraglomerular e sistêmico. Pode ainda estimular a síntese de TGF- $\beta$  e de outras citocinas, de tal sorte que o uso de IECA diminui a fibrose intersticial

e o seu depósito em modelos experimentais de doenças renais<sup>40</sup>.

Também são conhecidos seus efeitos mitogênicos sobre células mesangiais e endoteliais em cultura, além de poder aumentar o número de células inflamatórias infiltrantes no tecido renal<sup>11</sup>.

Em trabalho de Moriya et al.<sup>41</sup>, pode-se comprovar clinicamente que o SRAA tem importante papel via AII, na indução de fibrose renal associada ao aumento de TGF- $\beta$  e o aparecimento de miofibroblastos, corroborando os achados experimentais<sup>42</sup>.

Diferentes glomerulopatias mostram aumento de TGF- $\beta$  e de sua expressão: glomeruloesclerose segmentar e focal, glomerulonefrite membranosa e glomerulonefrite crescênica, todas de caráter progressivo<sup>28</sup>. O estudo do bloqueio do SRAA, a longo prazo, nestes diferentes tipos de lesões renais, poderá elucidar melhor as inter-relações desse sistema com os efeitos renais atribuídos a AII.

## Polimorfismo do gene da ECA

A deleção (D)/inserção (I) no íntron 16 do gene da ECA tem sido extensivamente estudado como fator preditivo de progressão de nefropatias, desde que ficou demonstrado que a deleção seria fator de risco para infarto do miocárdio. Desde então, a glomeruloesclerose diabética<sup>43</sup> e a nefropatia por IgA<sup>44</sup> têm sido estudadas como possíveis candidatas à progressão de doença renal associada com deleção.

Genótipos para ECA foram mapeados por PCR em pacientes hipertensos e normotensos com doença renal não-diabética. Pacientes com genótipo DD mostraram um maior

declínio na filtração glomerular e foram resistentes à ação renoprotetora do enalapril<sup>45</sup>.

Quanto à nefrite lúpica, ficou demonstrado que o genótipo DD é mais comum, embora seja o DI aquele comumente associado a maior severidade e pior prognóstico<sup>46</sup>.

Recentemente, foi estudada por Wagner et al.<sup>47</sup> a expressão do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina em fragmentos obtidos por biópsia renal e em glomérulos isolados de pacientes com glomerulopatia diabética ou não, comparados aos controles normais. Nos pacientes com doença renal crônica, houve uma redução na expressão do mRNA de receptor AT<sub>1</sub>, que pode estar refletindo uma resposta de *feedback* negativo aos níveis aumentados de AII intra-renais.

## Lípides e SRAA

Há evidências, na literatura, sobre o papel da hiperlipidemia como fator contribuinte na progressão da doença renal crônica.

Estudos experimentais em modelos animais sugerem que os lípides possam ser moduladores de lesão glomerular, ao passo que, em humanos, o uso de terapêuticas hipolipemiantes tem sido eficaz na redução de perda da função renal residual, principalmente em pacientes com síndrome nefrótica<sup>48</sup>.

Estudos de Maschio et al.<sup>49</sup> e Samuelsson et al.<sup>50</sup>, em diferentes nefropatias, mostraram um papel patogênico para as dislipidemias na velocidade de progressão da insuficiência renal.

Os IECA não afetam desfavoravelmente o metabolismo lipídico, podendo até reduzir, segundo alguns estudos, os níveis de colesterol total e

triglicérides<sup>51</sup>. Além disso, o efeito benéfico da redução da proteinúria pode ser auxiliado pela diminuição secundária dos níveis de lipoproteínas<sup>52</sup>.

Esses dados devem ser encarados com cautela e comprovados com estudos controlados, inclusive testando também o efeito dos bloqueadores dos ARAII sobre o metabolismo lipídico, a fim de podermos comparar com aqueles atribuídos aos IECA.

## Conclusões

O SRAA é atualmente bem estabelecido como importante determinante da progressão do dano renal também em nefropatias não-diabéticas. O uso de IECA ou ARAII tem mostrado efeitos benéficos semelhantes<sup>53,54</sup>, que parecem ser secundários à menor atividade da AII e, conseqüentemente, à remoção de suas ações: hemodinâmicas renais e sistêmicas, não-hemodinâmicas e estruturais.

Os dados de literatura têm apontado, em diferentes tipos de glomerulopatias, uma associação de fatores de progressão, em detrimento a um único fator<sup>18,29,55</sup>.

Muitas perguntas ainda não têm respostas satisfatórias, muito menos definitivas.

O papel da AII como “culpada” é certamente consensual, enquanto que a aldosterona ainda espera por julgamento, à medida que se acumulam evidências nos trabalhos realizados em doença renal experimental e humana<sup>56</sup>.

Do mesmo modo, o bloqueio do SRAA com IECA já é considerado estratégia convincente, enquanto os ARAII esperam, juntamente com a espirolactona e o eplerenone, pelo veredicto final.

## Abstract

### The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Non-Diabetic Nephropathies

Progressive glomerulopathies still remain as one of the most important etiologies of end-stage renal disease (ESRD) worldwide, as well as in Brazil.

To study the mechanisms concerned in progression of glomerular lesions to chronicity is extremely important.

The renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) is undoubtedly one of the multiple involved factors and its role

is due to its hemodynamics, non-hemodynamics and structural effects. The use of blockers such as angiotensin converting enzyme inhibitors, and possibly angiotensin II receptor antagonists may constitute a rational therapeutic approach, based on literature data available at this moment. Their renoprotective actions apparently are not linked to the anti-hypertensive effectiveness. Although controversies and scarce data in non-diabetic glomerulopathies, it seems valid to point RAAS as implicated directly in the progression of several forms of experimental and human glomerulopathies.

**Keywords:** Renin-angiotensin-aldosterone system; Renoprotection; Angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Rev Bras Hipertens 3: 275-81, 2000

## Referências

1. US Renal Data System, USRDS 1999 Annual Data Report. Department of Health and Human Services. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). <http://www.med.umich.edu/usrds>.
2. D'Avila R, Guerra EMM, Rodrigues CIS et al. Sobrevida de pacientes renais crônicos em diálise peritoneal e hemodiálise. *J Bras Nefrol* 21 (1): 13-21, 1999.
3. Comissão Regional de Nefrologia (SP) e Centro de Informática da Escola Paulista de Medicina – Idade, Sexo e Diagnóstico dos Pacientes em Diálise na Grande São Paulo. *J Bras Nefrol* 16 (2): 83-6, 1994.
4. Matsusaka T, Ichikawa I. Biological functions of angiotensin and its receptors. *Annu Rev Physiol* 59: 395-412, 1997.
5. Boim MA, Andrade AQ. Papel do sistema renina-angiotensina na função da célula mesangial. *J Bras Nefrol* 20 (3): 312-4, 1998.
6. Anderson PW, Do YS, Hsueh WA. Angiotensin II causes mesangial cell hypertrophy. *Hypertension* 21: 29-35, 1993.
7. Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ. Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases. 2<sup>nd</sup> ed., Tokyo, Igaku Shoin, 1995.
8. Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 249: F324-F37, 1985.
9. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 77: 1993-2000, 1986.
10. Miller PL, Rennke HG, Meyer TW. Glomerular hypertrophy accelerates hypertensive glomerular injury in rats. *Am J Physiol* 261: F459-F465, 1991.
11. Zatz R, Fujihara CK. Mecanismos de Progressão das Glomerulopatias Progressivas. In: Soares V, Alves MAR, Barros RT (eds.), *Glomerulopatias*, São Paulo, Sarvier, 250-60, 1999.
12. Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P. Progressive improvement in the structure of resistance arteries of hypertensive patients after 2 years of treatment with an angiotensin I-converting enzyme inhibitor compared with effects of a  $\beta$ -blocker. *Am J Hypertens* 8: 229-36, 1995.
13. Pernerger TV, Whelton PK, Klag MJ. History of hypertension in patients treated for end-stage renal disease. *Journal of Hypertension* 15: 451-6, 1997.
14. Schlessinger SD, Iankersley MR, Curtis JJ. Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 23: 655-60, 1994.
15. Caetano ERSP, Praxedes JN. Lesão Renal na hipertensão arterial. *Hiperativo* 4: 234-41, 1998.
16. Walker WG, Neaton JD, Cutler JA et al. Renal function changes in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT): racial and treatment effects. *JAMA* 268: 3085-91, 1992.
17. Perera G. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1: 33-42, 1955.
18. Petterson JC, Adler S, Bukart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 123: 754-62, 1995.
19. Port FK. End-stage renal disease: magnitude of the problem, prognosis of future trends and possible solutions. *Kidney Int* 48 (50): S3-S6, 1995.
20. Porush JG. Hypertension and chronic renal failure: the use of ACE inhibitors. *Am J Kidney Dis* 31(1): 177-84, 1998.
21. Khahr S, Breyer JA, Beck GJ et al. For the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 5: 2032-47, 1995.
22. Zucchelli P, Zuccalà A, Borghi M et al. Long-term comparison between captopril and nifedipina in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 42: 452-8, 1992.
23. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B et al. Randomized controlled trial of enalapril and  $\beta$ -blockers in non-diabetic renal failure. *BMJ* 309: 833-7, 1994.
24. 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* 334: 939-45, 1996.

25. Giatra I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 127: 337-45, 1997.
26. Zoja C, Biolsci D, Donadelli R et al. The renoprotective properties of angiotensin-converting enzyme inhibition of angiotensin II: evidence based on comparative studies with a receptor antagonist. *Am J Kidney Dis* 29: 254-64, 1997.
27. Ichikawa I. Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans? *Kidney Int* 50: 684-692, 1996.
28. Barreti P, Soares V. Mecanismos de progressão das glomerulonefrites: aplicações clínicas. In: Soares V, Alves MAR, Barros RT (eds.), *Glomerulopatias*, São Paulo, Sarvier, 261-77, 1999.
29. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 38: 384-94, 1990.
30. Maki DD, Ma JZ, Louis TA et al. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 155: 1073-80, 1995.
31. Maschio G, Cagnoli L, Claroni F et al. ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 9: 265-9, 1994.
32. Mountokalakis TD. The renal consequences of arterial hypertension. *Kidney Int* 51: 1639-53, 1997.
33. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). 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* 349: 1857-63, 1997.
34. Praga M, Hernandez E, Montoyo C et al. Long-term beneficial effects of antio- tensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20: 240-8, 1992.
35. Gansevoort RT, Sluiter, WJ, Hemmelder MH et al. Antiproteinuric effect of blood- pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1963-74, 1995.
36. Kamper AL, Strandgaard S, Leyssac P. Effect of enalapril on the progression of chronic renal failure: a randomized controlled trial. *Am J Hypertension* 5: 423-30, 1992.
37. Ihle BU, Whitworth JA, Shainfar S et al. Angiotensin converting enzyme inhibition in non-diabetic progressive renal insufficiency: a controlled double-blind trial. *Am J Kidney Dis* 27: 489-95, 1996.
38. Russo D, Pisani A, Baletta MM. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 33 (5): 851-6, 1999.
39. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 318: 1657-66, 1988.
40. Sharma K, Ziydaeh FN. The emerging role of transforming growth factor- $\beta$  in kidney diseases. *Am J Physiol* 266: F380-F842, 1994.
41. Moriya H, Ishida A, Nakabayashi I et al. Juxtaglomerular cell tumor with retroperitoneal fibrosis and secondary immune-complex glomerulonephritis: a possible contribution of the renin angiotensin system to renal fibrosis. *Am J Kidney Dis* 34 (3): 10, 1999.
42. Kagami S, Border WA, Miller DE et al. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction on TGF- $\beta$  expression in rat. *J Clin Invest* 93: 2431-7, 1994.
43. Kikkawa R, Togawa M, Isono M et al. Mechanism of the progression of diabetic nephropathy to renal failure. *Kidney Int* 52 (62): S39-S40, 1997.
44. Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T et al. Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 96: 2162-9, 1995;
45. Van Essen GG, Rensma PL, De Zeeuw D et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. *Lancet* 347: 94-5, 1996.
46. Guan T, Liu Z, Chen Z. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the clinical pathological features and progression in lupus nephritis. *Chuang Hua Nei Ko Tsa Chih* 36 (7): 461-4, 1997.
47. Wagner J, Gehlen F, Ciechanowicz A et al. Angiotensin II receptor type 1 gene expression in human glomerulonephritis and diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 10 (3): 545-51, 1999.
48. Oda H, Keane WF. Lipids in progression of renal disease. *Kidney Int* 52 (62): S36-S8, 1997.
49. Maschio F, Oldrizzi L, Rugu C et al. Effect of dietary manipulations on the lipid abnormalities in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 39 (31): S70-S2, 1991.
50. Samuelsson O, Mulec H, Kight-Gibson C et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1908-15, 1997.
51. Kasiske BL, Jennie Z, Kalil R et al. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 122: 133-41, 1995;
52. Mackenzie HS, Brenner BM. Current strategies for retarding progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 31 (1): 161-70, 1998.
53. Taal MVV, Brenner BM. ACE-I versus angiotensin II receptor antagonists: prevention of renal injury in chronic rat models. *J Hum Hypertens* 13 (1): S51-S6, 1999.
54. Nakamura T, Obata J, Kimura H. Blocking angiotensin II ameliorates proteinuria and glomerular lesions in progressive mesangioproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 55 (3): 877-89, 1999.
55. D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis* 20: 315-6, 1992.
56. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 98: 1063-8, 1996.