

Tratamento da hipertensão arterial no paciente com déficit de função renal

Fernando Antonio de Almeida, Ronaldo D'Ávila, Enio Marcio Maia Guerra, Ricardo Augusto de Miranda Cadaval, Cibele Isaac Saad Rodrigues

Resumo

A hipertensão arterial pode ser causa e consequência da insuficiência renal crônica (IRC). Neste artigo revisamos os mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial associada à IRC em fase pré-dialítica, o tratamento não-farmacológico, constituído fundamentalmente na restrição de sódio/volume e manutenção do “peso seco”, e o tratamento farmacológico. A pressão arterial deve ser reduzida a valores inferiores a 130/80 mmHg ou 125/75 mmHg caso

coexista proteinúria > 1 g/dia. O tratamento medicamentoso deve dar preferência pelo uso de drogas que bloqueiem o sistema renina-angiotensina-aldosterona (inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas dos receptores da angiotensina II), pois estas drogas oferecem proteção renal mais efetiva. Deve-se ter precaução com a hiperpotassemia cuja frequência é relativamente baixa. Habitualmente é necessária a associação de múltiplos agentes anti-hipertensivos, cujas indicações e precauções são revisadas de forma breve.

Palavras-chave: Hipertensão arterial; Insuficiência renal crônica; Tratamento.

Recebido: 04/05/02 – Aceito: 16/07/02

Rev Bras Hipertens 9: 288-292, 2002

Importância clínica

A hipertensão arterial é considerada um dos principais fatores de risco para desenvolvimento e progressão da aterosclerose e seus desfechos clínicos como o acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio (IM) e a obstrução arterial periférica (OAP)¹⁻³. É também uma importante causa da insuficiência renal crônica (IRC) e o mais importante fator de risco para a progressão da lesão renal⁴⁻⁵.

A prevalência da hipertensão arterial cresce à medida que a insuficiência renal progride, ocorrendo em aproximadamente 90% dos indivíduos que necessitam tratamento substitutivo da função renal⁶. Dois estudos prospectivos recentes alertam também para o fato de que a insuficiência renal, mesmo de grau leve (creatinina >1,4 mg/dl), aumenta o risco de complicações cardiovasculares em indivíduos com hipertensão⁷ ou com doença cardiovascular prévia⁸.

Características fisiopatológicas

O manuseio deficiente do sódio e do volume extracelular (VEC), como consequência da insuficiência renal, tem sido apontado como o principal mecanismo fisiopatológico da hipertensão arterial em indivíduos com tal característica clínica. Entretanto, muitos outros fatores, tais como a ativação inapropriada do sistema renina-angiotensina, a hiperatividade

Correspondência:

Fernando Antonio de Almeida
Disciplina de Nefrologia – Centro de Ciências Médicas e Biológicas
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo
Praça José Ermírio de Moraes, 290
CEP 18030-230 – Sorocaba, SP
E-mail: faalmeida@globo.com

simpática, a disfunção endotelial, o acúmulo de substâncias vasoconstritoras, a produção insuficiente de vasodilatadores, o uso de eritropoietina, maior sensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e outros, também têm sido responsabilizados pela gênese ou manutenção da hipertensão arterial nos indivíduos com insuficiência renal, como revisado recentemente^{9,10}.

Outra característica deste estado clínico é a ausência da habitual queda pressórica durante o sono, na maioria dos indivíduos com insuficiência renal, o que pode contribuir como um fator adicional para complicações cardiovasculares¹¹. Além disso, a pressão sistólica e a pressão diferencial (de pulso) são mais elevadas nos indivíduos com insuficiência renal¹² e ambas correlacionam-se melhor com as complicações cardiovasculares que a pressão diastólica^{11,13}. Maior pressão de pulso reflete maior rigidez dos grandes vasos, cujo endotélio sofre o impacto do “estresse de cisalhamento” provocado pela diferença de pressão entre a sístole e a diástole¹³.

Valores pressóricos de referência

As recém-divulgadas IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial e outros consensos recentes propõem que nos indivíduos com déficit de função renal a pressão arterial deva ser reduzida a níveis inferiores a 130/80 mmHg e, se a proteinúria for superior a 1,0 g/dia, a meta do controle pressórico deve ser ainda menor, ou seja, inferior a 125/75 mmHg¹⁴. Estas diretrizes baseiam-se principalmente no estudo *MDRC (Modification of Diet in Renal Disease Study Group)* no qual os autores observaram que em pacientes com insuficiência renal leve a moderada e proteinúria inferior a 1 g/dia a progressão da nefropatia foi

menor quando os pacientes atingiam valores pressóricos abaixo de 130/85mmHg¹⁵. Para indivíduos com lesão renal e proteinúria superior a 1 g/dia a proteção renal foi melhor com valores médios de pressão arterial inferiores a 125/75 mmHg^{15,16}.

Tratamento não-farmacológico

As medidas não-farmacológicas habitualmente utilizadas para o controle pressórico dos pacientes com hipertensão são, de forma geral, aplicáveis aos indivíduos com insuficiência renal. Entre elas é particularmente importante a redução da ingestão de sal^{6,9,10}. Quando esta recomendação não é atendida é comum a presença de hipervolemia, edema de membros inferiores, valores pressóricos muito altos e de controle difícil. Outras recomendações como a redução do peso em indivíduos com sobrepeso ou obesos e os exercícios físicos regulares são feitas, porém, sem comprovação sistemática nessa subpopulação. A suplementação de potássio só poderá ser feita em casos especiais em que ocorra perda excessiva deste íon, como nos indivíduos com nefropatia e comprometimento túbulo-intersticial, cujas características clínicas incluem volume urinário abundante e ausência de edema. Ainda assim, os níveis de potássio plasmático devem ser monitorados mais freqüentemente.

Tratamento farmacológico

A hipertensão arterial no indivíduo com insuficiência renal é habitualmente grave e exige múltiplas drogas com mecanismos de ação distintos para se alcançar o adequado controle pressórico^{9,10}.

Diuréticos

Pelas características clínicas e fisiopatológicas já mencionadas, o uso de diuréticos em indivíduos com hipertensão arterial e insuficiência renal é quase obrigatória. Constituem exceção os pacientes com doença túbulo-intersticial, também chamados “perdedores de sódio”.

Habitualmente precisamos utilizar diuréticos de alça (furosemida) em doses elevadas. Em pacientes com comprometimento mais grave da função renal, com proteinúria e síndrome nefrótica ou com insuficiência cardíaca, a associação de furosemida em doses altas (até 240 ou 320 mg/dia) e tiazídicos (hidroclorotiazida ou clortalidona 50 mg/dia) pode ser necessária. Entretanto, os diuréticos poupadores de potássio (espironolactona e amilorida), como regra, não devem ser utilizados, pelo risco da hiperpotassemia. Pacientes diabéticos com insuficiência renal são exemplos comuns dessa condição clínica.

Os melhores parâmetros para controle do volume extracelular são o peso corporal, a presença e intensidade do edema¹⁰. Procure estabelecer e registrar para cada paciente um “peso seco”, que corresponda ao peso no momento em que há ausência de edema, a pressão arterial está controlada com a menor quantidade de medicamentos possível e qualquer perda adicional de VEC pode provocar hipotensão e/ou piora da função renal. Embora o “peso seco” deva ser reavaliado periodicamente, pois o indivíduo pode ganhar ou perder gordura ou massa muscular, ele continua sendo o melhor parâmetro clínico para avaliação da volemia. Outros métodos de determinação da água total corporal como, por exemplo, a bioimpedância, podem ser úteis, porém, não estão habitualmente disponíveis em nosso meio^{17,18}.

Drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona

Atualmente há um enorme corpo de evidências clínicas de que, em pacientes hipertensos com insuficiência renal, o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAI), além de ser efetivo e importante para se alcançar o adequado controle pressórico, reduz a velocidade de progressão da insuficiência renal e, possivelmente, traz os mesmos benefícios cardiovasculares adicionais observados em indivíduos com função renal normal¹⁹⁻²⁶.

As evidências clínicas são de tal natureza que hoje o uso de IECA ou ARAII é indicado como tratamento de primeira linha da hipertensão associada à IRC, independentemente da etiologia ou do estágio evolutivo, desde que não cause hiperpotassemia ou piora abrupta e intensa da função renal (elevação da creatinina > 1 mg/dl)⁹⁻¹⁰. Tal ocorrência é mais comum em estados de hipovolemia ou nos indivíduos com estenose da(s) artéria(s) renal(is). Do ponto de vista prático, os valores de creatinina e potássio devem ser determinados antes e 1 semana após o início da terapia com IECA ou ARAII, período necessário para que o novo estado de equilíbrio seja alcançado.

No estudo *IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial)* recém-publicado, o uso de um ARAII em indivíduos portadores de diabetes melito tipo 2 com insuficiência renal leve a moderada provocou hiperpotassemia em apenas 1,9% dos casos e piora abrupta da função renal em um único paciente no universo de mais de 1.700 indivíduos tratados²⁴. Pacientes com valores basais de creatinina superiores a 3 mg/dl são mais propensos a apresentar tais efeitos adversos,

porém, tal fato não constitui contra-indicação para o uso destes agentes. Em pacientes submetidos a tratamento dialítico há maior liberalidade para o uso de IECA ou ARAII, pois a eliminação de potássio é garantida pelo processo dialítico.

Embora alguns dos IECA tenham dupla via de excreção, renal e hepática, predomina a primeira. Por isso, as doses devem ser corrigidas de acordo com as recomendações do fabricante¹⁰. Já os ARAII não necessitam correção de dose na insuficiência renal.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCCa) são muito utilizados nos pacientes com insuficiência renal, pois não possuem efeitos metabólicos adversos e, neste caso, não há necessidade de ajuste de doses^{10,27}. Deve-se dar preferência pelos diidropiridínicos pois são isentos de efeito depressor do miocárdio, o que pode ser particularmente sério quando o indivíduo com insuficiência renal está hipervolêmico. Estes agentes têm bom efeito hipotensor e habitualmente são utilizados como terceiro agente anti-hipertensivo, ou seja, após um IECA ou ARAII associado a diurético. Deixam, porém, a impressão de que o edema de membros inferiores, efeito adverso comum a esta classe de drogas, é mais freqüente nessa subpopulação. Entretanto, não existem observações sistemáticas nesse sentido.

Quando as drogas bloqueadoras do SRAA não podem ser utilizadas, os BCCa passam a ser indispensáveis para o controle da hipertensão nos indivíduos com insuficiência renal sendo, nestes casos, o primeiro ou segundo agente a ser introduzido.

Betabloqueadores

Os betabloqueadores são muito úteis e podem também ser administra-

dos com relativa segurança aos indivíduos com insuficiência renal¹⁰. Seu efeito “simpatolítico” constitui mecanismo de ação importante para o controle pressórico. Os efeitos adversos e os cuidados relativos devem ser semelhantes aos dispensados às drogas que bloqueiam o SRAA, pois os betabloqueadores inibem a secreção de renina. Além disso, nos estados de hipervolemia, a depressão miocárdica pode desencadear sintomas de insuficiência cardíaca. Portanto, quando houver indicação de seu uso, é conveniente manter o indivíduo com insuficiência renal em estado de euvolemia antes de introduzir o medicamento.

Simpatolíticos

Esta classe de medicamentos é freqüentemente utilizada nos indivíduos com insuficiência renal como terceiro ou quarto agente anti-hipertensivo, após o bloqueio do SRAA, diurético e BCCa. Deve-se iniciar com doses baixas (metildopa ou clonidina) e aumentá-las progressivamente, pois, nesta condição, boa parte dos sistemas hipertensores já estão bloqueados. Além disso, a metildopa e a clonidina têm excreção reduzida na IRC terminal¹⁰. Os efeitos colaterais são sentidos em maior intensidade nos pacientes com nefropatia diabética, nos quais os sintomas de disautonomia já estão presentes e a hipotensão postural e disfunção sexual são comuns.

Vasodilatadores

A hipertensão acompanhada de insuficiência renal talvez seja uma das poucas condições clínicas em que os vasodilatadores orais sejam úteis¹⁰. Outra condição é a doença hipertensiva específica da gestação. Ainda assim, o seu uso é esporádico, não havendo experiência sistemática acumulada. Esses agentes são utilizados

depois da combinação de diuréticos, IECA ou ARAII, BCCa, simpatolíticos e/ou betabloqueadores. Por serem retentores de sódio, é obrigatório o uso concomitante de diuréticos potentes ou em combinação. A hidralazina está disponível no mercado na dose de 25 e 50 mg e pode-se chegar a usá-la até 200 mg/dia com certa segurança. As doses habituais devem ser reduzidas a 75% na IRC. O minoxidil só é disponível por formulação artesanal, sendo a

origem do sal desconhecida e, portanto, desaconselhável.

Esquemas terapêuticos

A seqüência habitual com que introduzimos os agentes anti-hipertensivos em pacientes com insuficiência renal já foi detalhada. Em resumo, raramente o controle pressórico é possível com monoterapia¹⁰. Quando se inicia com 2 agentes, deve-se dar preferência por

bloqueadores do SRAA associados a diuréticos de alça. A redução do edema até atingir o “peso seco” é fundamental para controlar a pressão arterial, mesmo que para isso seja necessária a associação de diuréticos (alça e tiazídicos). A seguir, os BCCa são os mais indicados e, finalmente, pode-se associar um simpato lítico e/ou betabloqueador. Vasodilatadores devem ser a última opção e, como dissemos, com cuidados em relação à hipervolemia.

Abstract

Treatment of hypertension in patients with renal function impairment

Hypertension may be cause or consequence of associated chronic renal failure (CRF). In this paper we briefly review pathophysiological mechanisms of this clinical condition, non-pharmacological approaches to control blood pressure, particularly sodium/volume restriction and maintenance of “dry weight”, and pharmacological treatment. Blood pressure

should be below 130/80 mmHg or below 125/75 in case of co-existing proteinuria > 1g/day. Pharmacological treatment has to give preference to drugs that block renin-angiotensin-aldosterone system (angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin II receptors blockers) since these classes of agents offer better renal protection. Although relatively uncommon, one has to be cautious with hyperkalemia. Usually association of multiple drug therapy is necessary to control blood pressure. Indication and precaution during their use are revisited.

Keywords: Hypertension; Chronic renal failure; Treatment.

Rev Bras Hipertens 9: 288-292, 2002

Referências

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
2. Stokes III J et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study-30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (suppl I): I13-I18.
3. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by ages for 316 099 white men: Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Arch Intern Med* 1992; 152: 56-64.
4. 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.
5. Caetano ERSP, Zatz R, Saldanha LB, Praxedes JN. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension* 2001, 38(2): 171-6.
6. Buckalew Jr VM, Berg RL, Wang SR et al. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 811-21.
7. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218-25.
8. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J et al for the HOPE Investigators. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 629-36.
9. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal parenchymal hypertension-current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med* 1996; 156: 602-11.
10. Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(Suppl 3): S120-41.
11. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35(3): 844-51.

12. London G, Gerin A, Pannier B, Marchais S et al. Increases systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992; 20: 10-9.
13. Franklin SS, Khan SA, Wong ND et al. Is pulse pressure useful predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-60.
14. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia. Campos do Jordão, 2002.
15. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew Milas NC et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in CRD. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension* 1997; 29: 641-50.
16. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood Pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
17. Fisch BJ, Spiegel DM. Assessment of excess fluid distribution in chronic hemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy. *Kidney Int* 1996; 49(4): 1105-9.
18. Alvarez-Lara MA, Martin-Malo A, Espinosa M, Rodriguez-Benot A, Aljama P. Blood pressure and body water distribution in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 1): 94-7.
19. Lewis, EJ, Hunsicker L G, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 1993; 329: 145-62.
20. Maschio G, Alberti D, Janin G et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of CRI. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-95.
21. The GISEN Group. Randomized placebo-controlled trial of the effect of ramipril on decline of glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, nondiabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1847-63.
22. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127(5): 337-45.
23. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. for The Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
25. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D et al. The RENAAL Study Investigators – Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
26. The Heart Outcomes Prevention Study Investigators (HOPE). Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
27. Epstein M, Tobe S. What is the optimal strategy to intensify blood pressure control and prevent progression of renal failure? *Curr Hypertens Rep* 2001; 3(5): 422-8.