

DOENÇA RENAL E HIPERTENSÃO

KIDNEY DISEASE AND HYPERTENSION

Celso Amodeo¹

Os rins fazem parte do sistema cardiovascular em termos de funções hemodinâmicas e regulatórias. Em um humano normal de 70 kg, cada rim pesa cerca de 130 a 170g e recebe um fluxo sanguíneo de 400 ml/min por 100g; isto equivale a aproximadamente 20% do débito cardíaco. O rim possui um papel central no balanço eletrolítico, na produção e no catabolismo de proteínas e na regulação da pressão sanguínea. A comunicação entre o coração e o rim ocorre em múltiplos níveis, incluindo o sistema nervoso simpático (SNS), através do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), e por meio das substâncias vasoativas como a vasopressina, endotelina e os peptídeos natriuréticos.

A prevalência de obesidade vem aumentando na população e isso traz consigo o aumento no diabetes *melittus* tipo 2 (DM) e na hipertensão (HA), distúrbios que, muitas vezes, levam à doença renal crônica (DRC) e à doença cardiovascular (DCV).¹ Entre aqueles que tiveram DM tipo 1 ou tipo 2 por 25 anos ou mais, a prevalência de nefropatia diabética como resultado da doença microvascular é de cerca de 50%.² Aproximadamente metade de todos os casos de doença renal em estágio terminal (DRET) é consequência de nefropatia hipertensiva e/ou diabetes.

Esse quadro se torna mais importante quando observamos um aumento na idade da população. Com o envelhecimento, a diminuição dos níveis de função renal, que ocorre como parte da senescência, atua como um importante fator prognóstico adverso após eventos cardiovasculares. A DRC acelera a progressão da aterosclerose predispondo a uma série de arritmias cardíacas que levam à morte súbita.³

O rim é um regulador central da pressão arterial e controla a pressão intraglomerular através de mecanismo de autorregulação. A retenção de sódio estimula aumentos na pressão arteriolar sistêmica e renal, numa tentativa de forçar maiores níveis de filtração no glomérulo. O dano glomerular ativa diversas vias neuro-humorais que podem elevar ainda mais a pressão sanguínea sistêmica. Esse efeito desencadeia um ciclo vicioso de mais dano glomerular e túbulo-intersticial e piora da hipertensão. Um dos pilares do manejo da combinação de DRC e DCV é o controle rigoroso da pressão arterial. Na maioria dos pacientes com DRC e proteinúria, são necessários três ou mais agentes anti-hipertensivos para atingir um objetivo de pressão arterial de menos de 130/80 mm Hg. O *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT)⁴ randomizou 9361 pacientes sem DM com uma TFGe média de 71 ml/min/1,72 m²

e descobriu que uma meta de pressão arterial sistólica de 120 mmHg estava associada a taxas reduzidas de uma primeira ocorrência de infarto do miocárdio (IM), síndrome coronariana aguda (SCA), acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca (IC) ou morte por causas cardiovasculares; no entanto, não houve diferenças nas taxas de progressão para DRC, DRET ou qualquer outro desfecho renal. As principais questões relativas ao estilo de vida para o manejo da DRC e hipertensão incluem alterações alimentares com restrição de sódio, redução de peso de 15% ou mais com uma meta de índice de massa corporal inferior a 25 kg/m² e exercício físico por 60 minutos/dia na maioria dos dias da semana. A terapia farmacológica tem como objetivo o controle rigoroso da pressão arterial com um agente que antagonize o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), geralmente em ação combinada com um diurético tiazídico. A monoterapia com bloqueador do canal de cálcio dihidropiridina para o controle da pressão arterial deve ser evitada devido à relativa dilatação arteriolar aferente, ao aumento da pressão intraglomerular e à piora da lesão glomerular.⁵ Combinações de múltiplos fármacos bloqueadores do SRAA (inibidores da enzima conversora da angiotensina [IECA] bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRAs), inibidor direto da renina) não forneceram nenhum benefício adicional, e causaram mais complicações. Indícios clínicos, tais como pressão arterial mal controlada quando o paciente está tomando mais de três agentes, sopros abdominais, história de tabagismo, doença arterial periférica ou uma alteração acentuada da creatinina sérica com a administração de um IECA ou BRA, sugerem a possibilidade de estenose bilateral da artéria renal. Embora a estenose da artéria renal seja responsável por menos de 3% dos casos de DRET, ela representa uma condição potencialmente tratável. Tentativas de reduzir a atividade do sistema nervoso simpático (SNS) nos rins não melhoraram a pressão arterial ou os desfechos clínicos em estudos adequadamente controlados.

Pacientes com DRC devem ter como meta uma pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg.⁶⁻⁸ A etiologia da DRC pode ser primária ou secundária. Dentre as formas secundária o diabetes associado à hipertensão arterial são as duas principais causas de entrada em programa de diálise desses pacientes.

A presença de DRC em diabetes e hipertensão arterial, em geral, está associada a sobrecarga de volume e maior ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Outros mecanismos fisiopatogênicos estão envolvidos na gênese

1. Setor de Cardiopatia Hipertensiva, Dislipidemia e Aterosclerose da Disciplina de Cardiologia Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

Correspondência: camodeo@terra.com.br

ou agravamento da HAS nos pacientes com DRC, como a atividade simpática exacerbada, a disfunção endotelial (pelo desequilíbrio dos fatores vasoconstritores e vasodilatadores) e as intervenções farmacológicas próprias da população renal crônica que podem contribuir com a manutenção ou o agravamento da HAS nos pacientes (eritropoietina, ciclosporina, esteroides, etc).

A diretriz da *European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension* (2013)⁹ enfatiza que para se atingir as metas de PA em renais crônicos há necessidade de terapia combinada onde os bloqueadores do SRAA devem ser preferências em associação com outros anti-hipertensivos.

Fármacos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina são considerados de primeira linha no tratamento da hipertensão com DRC.^{6,7,10}

Estudos demonstram que o uso de IECAs ou BRAs previne a redução da função renal em maior grau que outros agentes anti-hipertensivos.¹¹ Baseados nessas informações várias diretrizes apontam para os IECAs e BRAs como medicamentos de primeira linha para hipertensos com DRC com ou sem diabetes e presença de proteinúria.¹² Recente metanálise aponta superioridade dos IECAs sobre os BRAs devido redução de 10% na mortalidade por todas as causas com os IECAs.¹³ Deve-se ressaltar que essa metanálise foi realizada com pacientes hipertensos sem DRC e, portanto, a seleção desses agentes em hipertensos com doença renal crônica deve ser baseada em fatores específicos como efeitos adversos e custo do tratamento. O uso combinado de IECA e BRA aumenta o risco de piora da insuficiência renal e não traz benefício na proteção cardiovascular em comparação com o uso dessas classes individualmente.^{10,11}

Para os pacientes com hipertensão e DRC sem proteinúria a classe de medicamentos de primeira linha não está bem estabelecida podendo, portanto, ser utilizada outras classes de medicamentos. Nesses pacientes, frequentemente se associa retenção hidro-salina, possibilitando, portanto, o uso de diuréticos. Os derivados tiazídicos estão indicados nos pacientes com taxa de filtração glomerular acima de 30 ml/min, com benefícios demonstrados na redução da pressão arterial e na proteção cardiovascular.¹⁴ Abaixo desses valores os diuréticos de alça são os indicados.¹⁵ Entretanto, seus benefícios na proteção cardiovascular a longo prazo não estão plenamente estabelecido.¹⁵

REFERÊNCIAS

1. Szczech LA, Stewart RC, Su HL, et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes: the ADD-CKD Study (awareness, detection and drug therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease). *PLoS ONE*. 2014;9(11):e110535.
2. Ritz E, Zeng XX, Rychlík I. Clinical manifestation and natural history of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol*. 2011;170:19–27.
3. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int*. 2011; 80(6):572–86.
4. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. (SPRINT TRIAL). *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
5. Gashti CN, Bakris GL. The role of calcium antagonists in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004 Mar;13(2):155-61.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint

Outra possibilidade de associação medicamentosa no tratamento da hipertensão com DRC é o emprego dos antagonistas dos canais de cálcio (ACC). Estes são considerados de segunda ou terceira opção no tratamento da hipertensão arterial com DRC.^{6,7} Embora não se tenha diferenças significativas na redução da pressão arterial com o uso de dihidropiridínicos (p.ex: amlodipina e nifedipina) e não dihidropiridínicos (p.ex: verapamil, diltiazem) estes últimos demonstram capacidade de redução na proteinúria seja no uso de monoterapia ou em associação com IECAs ou BRAs.¹⁶ Devido a essa propriedade dos ACC não dihidropiridínicos eles devem ser considerados como segunda ou terceira opção no tratamento de hipertensos com DRC e proteinúria. ACC dihidropiridínicos podem ser considerados também como segunda ou terceira opção em hipertensos com DRC, mas sem proteinúria. Presença de edema periférico, rubor facial e constipação são efeitos adversos que podem surgir com o uso de ACC.¹⁰

O uso de antagonistas da aldosterona (espironolactona ou eplerinone) demonstraram capacidade de reduzir a proteinúria quando utilizados em associação com IECAs ou BRAs,^{17,18} podendo, portanto serem utilizados como terceira ou quarta opção na combinação medicamentosa anti-hipertensiva. Entretanto, muita atenção deve ser tomada na possibilidade de hipercalemia nesses pacientes hipertensos com DRC que já estão em uso de medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina.

O aliskiren é um inibidor direto da renina utilizado como monoterapia ou em associação no tratamento da hipertensão arterial. Recente estudo multicêntrico intitulado ALTITUDE demonstrou risco de piora da função renal, hipercalemia e hipotensão em hipertensos diabéticos com DRC (taxa de filtração glomerular <60 ml/min) quando da associação de aliskiren com IECAs ou BRAs.¹⁹

O uso de betabloqueadores na hipertensão com doença renal crônica esta indicado no tratamento em associação na presença de doença coronária e/ou insuficiência cardíaca.¹⁰ Com o uso de betabloqueador e diurético abre-se também a possibilidade do emprego de vasodilatador como a hidralazina na associação medicamentosa. Como vasodilatador direto deve-se também mencionar o minoxidil como quarta ou quinta opção na combinação de fármacos.

Outra classe de medicamentos com possibilidade de utilização em associação são os simpátolíticos de ação central com a clonidina, moxonidina, rilmenidina e alfa-metildopa.

National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.

7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(suppl 1):S1-S266.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes Care*. 2012;35(suppl 1):S1-S63.
9. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219.
10. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(suppl 1):S1-S290.

11. Remuzzi G, Chiurciu C, Ruggenti P. Proteinuria predicting outcome in renal disease: nondiabetic nephropathies (REIN). *Kidney Int Suppl.* 2004;66:S90-S96.
12. Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD007751.
13. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012 Apr 17; Epub ahead of print.
14. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981-97.
15. Musini VM, Wright JM, Bassett K, Jauca CD. Blood pressure lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD003825.
16. Bakris GL, Weir MR, Secic M, et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int.* 2004;65:1991-2002.
17. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:542-551.
18. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2641-2650.
19. Aliskiren-containing medications: drug safety communication-new warning and contraindication. *MedWatch.* April 20, 2012. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm301120.htm?source=govdelivery;4/20/2012. Fonte de Referência: Braunwald/Mann – 11ª. Edição – Editora Elsevier.