

# Índice

Resumo .....	3
Abstract.....	4
Introdução .....	5
Epidemiologia .....	8
Progressão da doença renal crónica .....	13
Hipertensão glomerular .....	14
Proteinúria glomerular e infiltrado mononuclear Intersticial.....	17
O desenrolar da lesão renal... ..	19
Efeitos da hipertensão arterial na doença renal crónica .....	23
Variáveis que contribuem para a hipertensão arterial no doente renal crónico	28
Objectivos da terapêutica anti-hipertensiva.....	34
Controlar a pressão arterial .....	34
Efeitos sobre a proteinúria... ..	36
Monitorização da pressão arterial no doente renal.....	39
Meios de diagnóstico .....	39
“Non-dipping” .....	41
Tratamento da hipertensão arterial.....	44
Educação do doente.....	44
Medidas dietéticas .....	47
Modificações do estilo de vida.....	52

Terapêutica farmacológica.....	53
IECAs e ARAs .....	56
Diuréticos.....	64
Bloqueadores dos canais de cálcio .....	71
Bloqueadores $\beta$ .....	75
Novos fármacos.....	78
Uma abordagem prática.....	79
Conclusão .....	82
Glossário de termos.....	83
Bibliografia .....	85
Agradecimentos .....	100
Anexo 1.....	101
Anexo 2.....	102
Anexo 3.....	103

# HIPERTENSÃO ARTERIAL: RELAÇÃO COM A PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÓNICA

## **Resumo:**

A insuficiência renal crónica é um problema de saúde pública com implicações económicas e sociais significativas. A prevalência desta afecção tem vindo a crescer nos últimos anos como consequência do aumento da esperança média de vida, aliada ao sedentarismo e à maior prevalência de outras doenças como a diabetes *mellitus* ou hipertensão arterial. A hipertensão e a insuficiência renal crónica têm uma relação muito particular, não só pela partilha de factores de risco mas também, por uma poder ser causa ou consequência da outra.

A hipertensão e a proteinúria são as duas variáveis independentes mais importantes na progressão da doença renal crónica. A estratégia terapêutica nestes doentes passa, obrigatoriamente, pela redução da excreção urinária de proteínas e vigilância e controlo da pressão arterial, que apesar da sua reconhecida importância, é fracamente controlada em inúmeros casos. Nesse sentido, o recurso a fármacos com potencial nefroprotector, como os IECA e os ARA, tem-se revelado fundamental. Nesta revisão serão abordados a fisiopatologia da doença renal crónica, o papel da pressão arterial na sua evolução e o seu tratamento.

**Palavras-chave:** doença renal crónica, hipertensão arterial, sistema renina-angiotensina-aldosterona, IECA, ARA, renoprotecção

# HYPERTENSION: ITS RELATION WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

## **Abstract**

Chronic kidney disease is a serious public health problem with substantial economic and social implications. Its prevalence has been rising throughout the years due to: increased lifetime expectation, sedentary lifestyle of modern societies and higher prevalence of other chronic conditions such as diabetes *mellitus* or arterial hypertension. Chronic kidney disease and hypertension have a curious relationship, not only they share common risk factors, they also seem to promote and maintain each other.

Hypertension and proteinuria are the two most important variables in the progression of chronic kidney disease. The present therapeutic strategies aim to reduce the urinary protein loss and to tightly control the blood pressure, which, despite its known importance is barely achieved. In this revision it will be discussed the chronic renal failure's physiopathology and the role of the blood pressure on its progression. The use of antihypertensive medicine, whose actions extend beyond the reduction of blood pressure, such as ECA inhibitors or AARs, is one of the measures which actually is responsible for the declined progression of the chronic kidney disease.

**Keywords:** chronic kidney disease, arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, ECA inhibitor, AAR, renoprotection

## INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crónica é uma importante causa de doença cardiovascular com considerável repercussão na morbidade e mortalidade da população, comportando custos económicos e sociais significativos. O reconhecido aumento desta doença na nossa sociedade acompanha, claramente, a tendência de aumento do tempo médio de vida e das co-morbilidades associadas, como a diabetes *mellitus* (DM) ou a hipertensão arterial (HTA).

Segundo a “National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative” (NKF K/DOQI, 2002), a doença renal crónica (DRC) é definida como: perda progressiva e permanente da função renal, determinada por presença de lesão renal ou de compromisso da taxa de filtração glomerular (TFG  $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) por um período igual ou superior a 3 meses. Com base no estudo funcional, determinado pela quantificação da TFG, é possível estratificar os doentes em vários estádios.

**Tabela I:** Estádios da doença renal crónica.

Estádio	Descrição	TFG
1	Lesão renal com ou sem alterações da TFG	$\geq 90$
2	Lesão com ligeiro decréscimo da TFG	60-89
3	Diminuição moderada da TFG	59-30
4	Diminuição acentuada da TFG	29-15
5	Falência Renal	$<15$

Legenda: TGF: taxa de filtração glomerular ( $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ )

*Adaptado de: NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) (2002) National Kidney Foundation - K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 39:1-266*

A estimativa da TFG pode ser feita por diversos métodos, utilizando-se, frequentemente, a creatinínemia ou a cistatina C. Actualmente, o método mais utilizado para o adulto é o da creatinínemia e, recorre a duas equações matemáticas que ao congregarem outras variáveis, como a idade, o sexo, a raça ou o peso, permitem determinar a TFG.

<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Equação da “Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD):</b>   <math display="block">\text{TFG (ml/min/1,73m}^2) = 1,86(P_{\text{Cr}})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203}</math> <div style="display: flex; align-items: center; margin-left: 20px;"> <div style="font-size: 3em; margin-right: 10px;">}</div> <div> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,742, se mulher</li> <li>• 1,21, se afro americano</li> </ul> </div> </div> <p style="margin-left: 20px;">multiplicar por:</p> </li> <li> <b>Equação de Cockcroft-Gault:</b>   <math display="block">\text{TFG (ml/min)} = (140 - \text{idade} \times \text{peso}) / (72 \times P_{\text{Cr}})</math> <p style="text-align: center;">(multiplicar por 0,85, se mulher)</p> </li> </ul>
<p>TFG: taxa de filtração glomerular; P<sub>cr</sub>: creatinina sérica em mg/dL; idade em anos; peso em kg</p>

**Figura 1:** Estimativa da TFG a partir da creatinina sérica.

*Adaptado de: Coresh, J Astor B, McQuillan G et al. (2002) Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. Am J Kidney Dis 39:920-929.*

A falência renal ou doença renal terminal (DRT) corresponde a uma TFG inferior a 15mg/min/1.73m<sup>2</sup> ou à necessidade de tratamento de substituição renal (TSR) para tratamento de complicações inerente à redução da TFG.

O declínio da função renal acontece naturalmente em indivíduos saudáveis, surgindo após a terceira década de vida, altura em que atinge o seu valor máximo (120ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Após esta idade a TFG diminui em média 1ml/min/1,73m<sup>2</sup>/ano,

atingindo os 70ml/min/1,73m<sup>2</sup> aos 70 anos de idade. Na mulher saudável a TFG é cerca de 8% inferior à do homem, apresentado, para a mesma idade, valores de creatininemia mais altos.

A capacidade de deter completamente este processo ou, mesmo, reverter a curva tendencial de declínio da função renal constitui o Graal da nefrologia. Neste sentido, a actual acção médica passa, fundamentalmente, pelo controlo da pressão arterial (PA), constituindo este, o cerne do tratamento da DRC. No entanto, os fármacos antihipertensores hoje disponíveis, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou antagonistas dos receptores da aldosterona (ARA), têm acções que não se restringem ao controlo da PA, actuando também na redução da proteinúria, além de terem efeitos nefroprotectores paralelos amplamente reconhecidos.

## EPIDEMIOLOGIA

A DRC tem um grande impacto sócio-económico nas sociedades ocidentais, assumindo na DRT a sua derradeira forma.

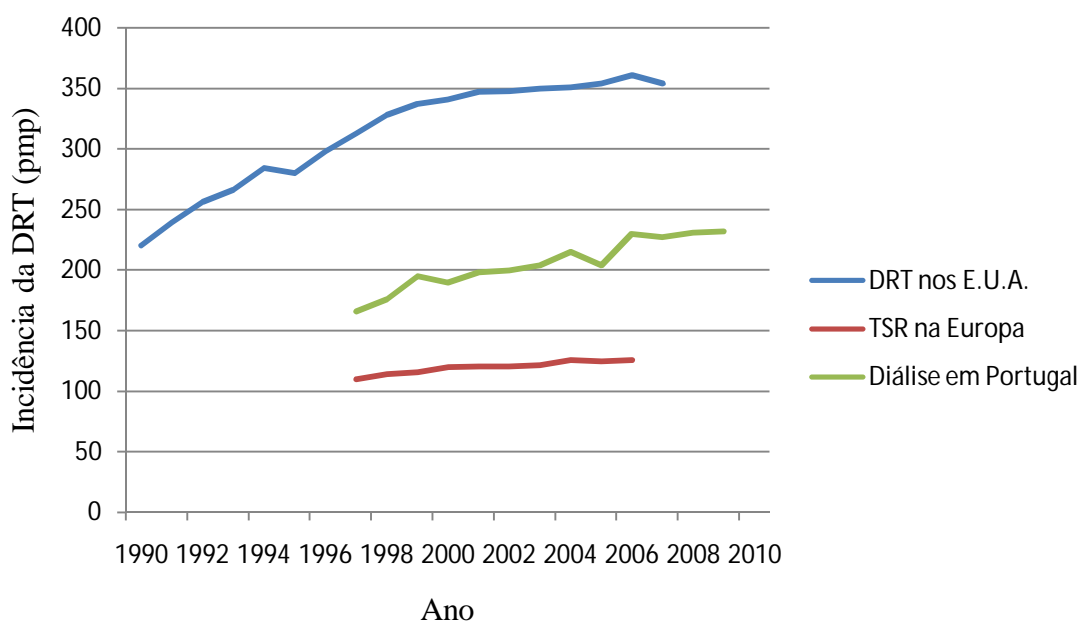
Nos E.U.A., a incidência da DRT tem uma expressão significativa, correspondendo a 354 pmp (per million population) em 2007. Verifica-se também que este valor aumentou sobretudo na década de 90, apresentando em 1990 uma incidência de 220 pmp, que estabilizou, desde 2001, em torno dos 350 pmp. A DRT motivada pela DM tem tido um comportamento paralelo, estando nas 155 pmp, em 2007 (United States Renal Data System, 2009).

Na Europa, o crescimento da TSR nos doentes renais terminais tem também assistido a uma estabilização, particularmente após 2000. Em 1997, a Europa apresentava uma incidência de 109,9 pmp que, até 2000, ascendeu aos 119,7 pmp. A partir de 2000 iniciou-se um novo período, no qual esta taxa anual subiu lentamente, a um ritmo de, aproximadamente, 0,6%. No período de 2004 a 2006 a incidência anual estabilizou em torno dos 125 pmp.

O aumento da incidência até 2004 deveu-se sobretudo aos grupos etários mais velhos, nomeadamente acima dos 75 anos, algo que contrasta com a relativa estabilidade da restante população. Porém o crescimento da incidência nesse grupo em 2006 parece também ter estagnado, estabilizando nos doentes com idade igual ou superior a 75 anos, mas inferior a 85. Analisando a incidência sobre a perspectiva etiológica verifica-se um crescimento da DRT causada por DM e de causas não identificadas de DRT, seguida da HTA/Doença Renovascular. A prevalência na Europa tem mantido um crescimento anual linear de 2,7%, sendo em 1997 de 641,6 pmp e em 2006 de 815,6 pmp (Kramer et al. 2009).



Em Portugal, segundo os dados do gabinete de registo do tratamento da DRT, a incidência em 2009 da TSR, nas modalidades de hemodiálise (HD) e diálise peritoneal (DP) foi de 231,22 pmp, havendo 2467 novos doentes a iniciarem tratamento. No período de 2005 para 2006 a incidência dos doentes que iniciaram tratamento dialítico sofreu um aumento súbito de 193 pmp para 215 pmp, mantendo-se em torno desse valor nos três anos subsequentes. A prevalência global de doentes em diálise em 2008 é de 925,29 pmp, valor que também tem vindo a aumentar no decorrer dos últimos anos (Macário et al. 2009).



**Figura 2:** Incidência da DRT nos EUA, TSR na Europa, Dialisados em Portugal.

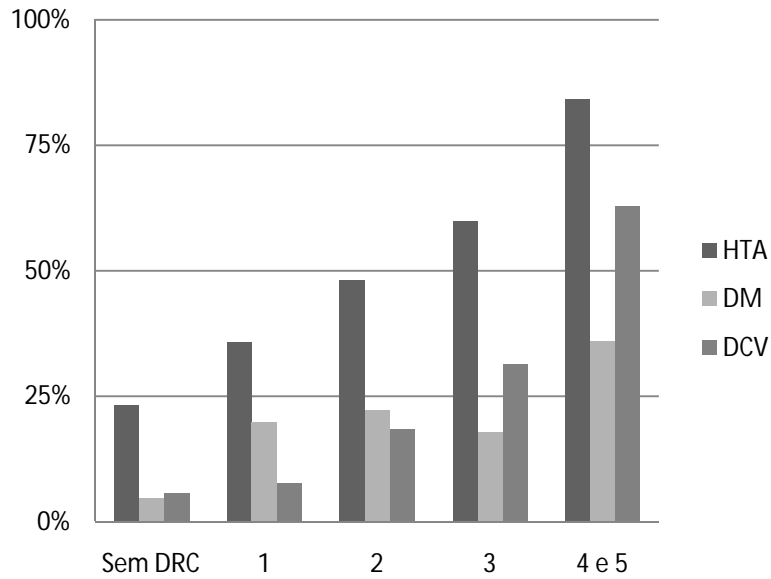
A epidemiologia da DRC, nos estádios que não requerem TSR, não é bem conhecida no nosso país e mesmo os dados europeus são escassos e dispersos, para que sejam tratados e, sobre eles, planeadas estratégias. É portanto, necessário recorrer aos

dados da população norte-americana que, extrapolando para a população Europeia e Portuguesa, permitem a uma melhor abordagem da DRC.

De acordo com os dados da National Health And Nutrition Examination Survey (United States Renal Data System, 2009), os E.U.A. viram o número de casos de DRC aumentar desde o período de 1994-1998 até 2003-2006 de 12,7% para 15,3%, subida que se deve, principalmente, à população mais idosa. Nos estudos reportados por esta entidade, destaca-se que a co-morbilidade mais frequentemente associada é a DM sendo, ao mesmo tempo, a sua causa mais comum, com 36% dos doentes renais crónicos, diabéticos. Esta doença, também tem vindo a aumentar a sua incidência de 5% no período entre 1988 e 1994 para 7,6% entre 2003 e 2006, acompanhando a evolução crescente do número global de obesos.

A hipertensão arterial (HTA) é, igualmente, um importante factor no desenvolvimento da DRC (através do mecanismo de nefrosclerose hipertensiva), participando nesta, como a segunda etiologia isolada mais prevalente. A HTA, apesar de nem sempre estar presente no início da doença, desenvolve-se mais tarde como sua consequência, atingindo percentagens de 59,9% no estágio 3 e 84,1% no estágio 4-5. Mesmo no estágio 1 da doença a prevalência é superior a 1,5 vezes à da restante população (23,3%).

Pela particular interacção entre o rim e a HTA, não é de estranhar que, de todas as co-morbilidades associadas à DRC, a HTA seja a mais prevalente, independentemente do estágio da doença. (Figura 3)



**Figura 3:** Prevalência de co-morbilidades da população NHANES entre 1999-2006.

*Adaptado de: United States Renal Data System - National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2009). 2009 Annual Data Report Vol.2: Atlas of End Stage Renal Disease in US. Bethesda.*

O diagnóstico e tratamento da HTA, independentemente da presença de DRC, assume valores preocupantes (Tabela II). Globalmente, é notória a elevada percentagem de indivíduos com DRC (36,2% e 19,6% para os estádios 1/2 e 3/4, respectivamente) que não têm diagnosticada a HTA, ou seja, aos quais não é feito um despiste eficaz da co-morbilidade mais frequente da própria doença renal. As percentagens acerca do desconhecimento da HTA e do insuficiente controlo tensional também têm uma expressão significativa no universo da DRC.

Conclui-se, portanto, que a actuação nestas áreas não está a ser eficiente, havendo doentes sem controlo da PA, variável preponderante na conservação da função renal, tal como será discutido adiante.

**Tabela II:** Conhecimento, tratamento e controlo da hipertensão arterial, por estágio de doença renal crónica, na população NHANES (1999-2006)

<b>HTA na DRC</b>			
<b>Estádio da DRC</b>	<b>Sem DRC</b>	<b>1-2</b>	<b>3-4</b>
Não hipertensos	74,4	36,2	19,6
Hipertensos (Diagnosticados)	25,7	63,9	80,5

<b>Conhecimento e tratamento dos doentes diagnosticados com hipertensão</b>			
<b>Estádio da DRC</b>	<b>Sem DRC</b>	<b>1-2</b>	<b>3-4</b>
Não sabem	30,9	36,1	25,5
Sabem, mas não são tratados	11,3	14,2	6,1
Sabem, são tratados, mas não estão controlados	23,8	39,2	48,3
Sabem e estão medicados e controlados	34,0	10,6	20,0

*Adaptado de: United States Renal Data System - National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2009). 2009 Annual Data Report Vol.1: Atlas of Chronic Kidney Disease in US. Bethesda.*

## PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÓNICA

Qualquer que seja o alvo da agressão renal, se o estímulo persistir o rim acabará por sucumbir, por falência funcional e anatómica – um pressuposto que motiva uma intensa e feroz pesquisa na área da fisiopatologia da DRC. A compreensão mais detalhada das bases fisiológicas, celulares e moleculares possibilitarão num futuro próximo o desenvolvimento de armas terapêuticas mais eficazes, no sentido de retardar, estabilizar ou mesmo inverter a progressão da DRC.

Nos últimos 30 anos, seis áreas de investigação independentes – hipertensão glomerular, proteinúria renal e biologia tubular, imunologia intersticial, transformação fibroblástica e fibrose – têm sido particularmente importantes na construção da actual teoria da evolução da DRC. Existem, portanto, seis passos sequenciais respeitantes às áreas de estudo atrás nomeadas: (a) a lesão glomerular persistente, que desencadeia disfunção da membrana glomerular e hipertensão dos capilares glomerulares com conseqüente aumento do volume de filtrado e extravasamento de proteínas; (b) a marcada proteinúria glomerular e a libertação de angiotensina II local aumentam a quantidade de citocinas locais, que progridem distalmente no nefrónio, induzindo acumulação de células mononucleares no espaço intersticial; (c) os neutrófilos iniciais são rapidamente substituídos por macrófagos e linfócitos T que, por sua vez, desencadeiam uma resposta imune nefritogénica (nefrite intersticial); (d) o epitélio tubular responde a esta agressão com desagregação da sua membrana basal, e posterior transformação epitélio-mesenquimatosa (TEM) das células adjacentes, no sentido da diferenciação fibroblástica; (e) a deposição de colagénio pelos fibroblastos recém-formados destrói os vasa rectae e os tubúlos renais, deixando (f) uma cicatriz acelular

sempre que haja um compromisso da microvascularização renal (Harris & Neilson, 2006) (figura 4).

A noção destas bases torna compreensível a lógica subjacente às consequências da HTA sistémica no rim, cujas unidades elementares já não são capazes de regular a própria pressão intrínseca. A HTA assume, deste modo, um papel crucial na iniciação, manutenção e progressão da DRC.

## HIPERTENSÃO GLOMERULAR

À luz da evidência de observações clínicas, a lesão glomerular crónica irá, inexoravelmente, progredir para fibrose e perda funcional renal, tendo todo o processo início na filtração glomerular (Mitch et al., 1976). O processo descrito na hipótese de Brenner, que afirma que o baixo peso de nascimento, relacionado com um menor número de nefrónios à nascença, é um factor predisponente ao desenvolvimento de DRC, veio trazer à comunidade científica uma base sobre a qual se alicerçaram todas as investigações experimentais e observações clínicas na área. Esta teoria é sustentada por dados epidemiológicos de outros autores, que ao compararem recém-nascidos de peso normal com outros de baixo peso, concluíram que na idade adulta, a hipertensão arterial era mais prevalente nos últimos (Hoy et al., 1999 & Keller et al., 2003). A explicação proposta para este fenómeno, é a readaptação funcional e morfológica dos nefrónios nos rins dos indivíduos com menor peso, os quais se tornam hiperfuncionantes, adquirindo maiores valores da TFG, de modo a compensar o seu menor número. No entanto, esta hiperfunção não é inocente e virá, mais tarde, a condicionar falência progressiva das unidades remanescentes. Os estudos *in vivo* tornaram claro que a pressão glomerular

(Pg) elevada, conseqüente a fenómenos adaptativos similares, também ocorria quando o número de nefrónios era reduzido por outros mecanismos não inatos – imunoagressão, isquémia, lesão química –, sugerindo uma relação recíproca entre essas duas variáveis (Brenner, 2002).

Actualmente, são reconhecidos diversos factores de risco desta doença, alguns já identificados desde longa data, como a redução da massa renal, a diabetes e a activação do sistema renina-angiotensina (SRA), e outros mais recentes – a aldosterona, a obesidade central, o tabaco e o sexo masculino.

A redução significativa de massa renal resulta na hiperfiltração por aumento da TFG de cada nefrónio. Este acontecimento compromete, progressivamente, a capacidade de auto-regulação da pressão intraglomerular, transmitindo a pressão arterial sistémica para a vasculatura glomerular. Este aumento da pressão hidrostática cursa com posterior hipertrofia e hiperplasia glomerulo-tubular, por um mecanismo desconhecido envolvendo o mTOR (alvo da rapamicina) (Chen et al., 2005). A compensação hemodinâmica adaptativa compromete os restantes nefrónios, quer pela glomerulosclerose que lhe é inerente, quer pela progressiva hipertensão, concorrendo para a diminuição do reflexo miogénico e do feedback tubuloglomerular, que limitam a pressão no glomérulo. (Palmer, 2004)

O uso dos IECAs e ARAs, permitem reconhecer a importância da diminuição da Pg na atenuação do dano glomerular e no atraso da progressão da DRC. A angiotensina II (ATII) age como um mediador que aumenta a Pg, por induzir, selectivamente, a vasoconstrição da arteríola eferente. Embora estejam presentes os receptores 1 da ATII em ambas arteríolas, aferentes e eferentes, os efeitos constritores são contrabalançados nas primeiras por intermédio de vasodilatadores locais, como as prostanglandinas e o óxido nítrico (NO). Além deste efeito local, a ATII tem outras

acções biológicas locais e sistémicas. Esta hormona afecta também a selectividade da filtração glomerular relacionada com o tamanho das moléculas e promove o aumento da ultrafiltração proteica, mesmo na ausência de lesão da barreira glomerular (Bohrer et al., 1977 & Yoshioka et al., 1986). As razões deste fenómeno poderão ser explicadas pelo aumento do cálcio intracelular nos podócitos induzido pela ATII, que levam a alterações do seu citosqueleto e da sua função (Henger et al., 1997 & Nitschke et al., 2000), e pelo facto dos IECAs normalizarem os níveis e distribuição das proteínas associadas aos poros como a nefrina (Kelly et al., 2002) e ZO-1 (Macconi et al., 2000). O potencial lesivo da ATII também é demonstrado nos doentes que sofrem de doença renovascular unilateral.

O aumento da Pg não é, unicamente, devido às acções da ATII. Os radicais de oxigénio (ROS) têm um papel importante neste mecanismo, particularmente o anião superóxido e o peróxido de hidrogénio, indutores da vasoconstrição da musculatura lisa. Estas moléculas encontram-se aumentadas na hipertensão arterial por bloqueio da NO-sintetase, aumento local da endotelina-1 e activação da ATI e dos receptores de tromboxanos (Agarwal et al., 2004).

Finalmente, os próprios efeitos da aldosterona na resistência vascular, Pg e efeitos directos no músculo liso, concorrem também no agravamento da função renal (Arima et al., 2003).



## PROTEINÚRIA GLOMERULAR E INFILTRADO MONONUCLEAR INTERSTICIAL

O papel da proteinúria na cascata que desencadeia a lesão intersticial é reconhecido como preponderante, na evolução da DRC. O rim normal filtra diariamente 1-2g de albumina (Eppel et al., 2001), sendo que a quase totalidade é reabsorvida no TCP, via endocitose (envolvendo a megalina-cubulina), sem qualquer dano (Brunskill, 2000). Porém, nos pacientes com ultrafiltração maciça são encontrados depósitos proteicos no interstício renal, fenómeno que decorre da toxicidade directa destas moléculas nas vias lisossómicas intracelulares e cuja ruptura provoca lesão tubular (Olbricht et al., 1986). O dano celular provocado por altas quantidades de albumina isolada, como observada na doença das lesões mínimas (85% albumina), é muito reduzido em comparação com aquele desencadeado por uma glomerulopatia com proteinúria não-selectiva (50-60% albumina) (Hirschberg & Wang, 2005). Esta discrepância sugere que a causa da lesão não seja a albuminúria isolada, mas sim a sua associação com os outros elementos proteicos filtrados, como: lipopolissacarídeos, ácidos gordos livres, prostaglandinas, metais pesados e hormonas esteróides (Iglesias & Levine, 2001). No entanto, tem sido demonstrada a capacidade da albumina activar directamente a transcrição de quimionas no TCP, incluindo o MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) e RANTES (regulated on activation, normal T expressed and secreted), importantes mediadores da lesão fibrótica (Zoja et al., 1998 & Donadelli et al., 2000). Neste sentido, conclui-se que, embora o papel da albumina na fisiopatologia da DRC não esteja completamente esclarecido, as suas acções, directas ou indirectas, são determinantes no processo de agressão tubular.

A presença de factores de crescimento (IGF-1, TGF- $\beta$ , HGF) e substâncias quimiotáticas no filtrado, sob a forma de proteínas de alto peso molecular ou complexos

de ligação a proteínas (Wang et al., 1999), e a reabsorção de ferro ligado à transferrina, que sendo dissociados no interior da célula despoletam a produção de ROS (Alfrey, 1992), constituem outros potenciais mecanismos de lesão tubular. Outro determinante para o fenómeno de esclerose é o sistema complemento que, por intermédio dos elementos  $C_3$  e  $C_{5b-9}$ , desencadeiam um ataque subléptico nas células tubulares, com subsequente iniciação e progressão para morte celular (Nath et al., 1985 & Nangaku et al., 1999).

Estudos direccionados para a compreensão do MCP-1 no rim, demonstraram que o aumento desta molécula promove a fibrose intersticial por intermédio do recrutamento de macrófagos e aumento de  $TGF\beta$  (Donadelli et al., 2000). O MCP-1, se por um lado pode ver a sua transcrição induzida pela albumina, pode, por outro, ser produzido pelos próprios macrófagos, que perpetuam e propagam a lesão inicial. A osteopontina, outra molécula mediadora do recrutamento macrofágico, está também aumentada na presença de proteinúria (Nangaku et al., 1999).

Tal como já fora referido, a ATII e a endotelina-1, também se encontram aumentadas, na presença do compromisso da função renal. No entanto, a ATII não cinge as suas acções ao efeito mecânico no glomérulo, assumindo também, um papel quimiotático paralelo no desenvolvimento da lesão tubular. Esta hormona surge como indutora da libertação de importantes moléculas pró-inflamatórias e prófibróticas como o  $TGF\beta$ , VEGF, MCP-1, RANTES e PAI-1 (Taal et al., 2000).

## O DESENVOLVIMENTO DA LESÃO RENAL...

Nesta etapa os glomérulos e túbulos renais encontram-se banhados por um conjunto de citocinas e outras moléculas que modificam a expressão endotelial de moléculas de adesão, favorecendo a acumulação inicial de neutrófilos e plaquetas no espaço tubulointerstitial (Taal et al., 2000). O infiltrado neutrofilico é substituído por macrófagos e linfócitos que continuam a recrutar novas células inflamatórias, como resposta à produção e acumulação de citocinas e factores de crescimento, incluindo o TGF $\beta$ , ET-1, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$  (Wilson et al., 2004).

Os podócitos constituem, igualmente, um dos primeiros alvos da agressão traumática e inflamatória, reflectindo a incapacidade de reparação e proliferação como resposta à lesão (Kriz, 1996). O aumento da Pg, a balonização dos capilares e a hipertrofia glomerular conduz ao destacamento dos podócitos com subsequente adesão dos capilares à cápsula de Bowman, condicionando colapso glomerular segmentar (Kriz & LeHir, 2005). Assim, a glomerulopatia colapsante, típica da nefropatia do HIV, encontra-se também presente nos doentes renais crónicos avançados, surgindo a partir da proliferação dos podócitos, aumento do VEGF e transformação morfológica dos podócitos em células cubóides (Schwimmer et al., 2003).

As células mesangiais sofrem uma readaptação morfo-funcional condicionada por esse novo ambiente, culminando na conversão em fibroblastos. O contributo destas novas células para a agressão resulta da produção de maior número de citocinas e factores de crescimento, de entre os quais: IL-1, MCP-1, RANTES, PDGF, NO, TGF $\beta$ , HGF ou HB-EGF. A activação e proliferação desta população celular precede, habitualmente, a instalação da esclerose (Floege et al., 1992), uma vez que é sua característica a produção de componentes da matriz extracelular – colagéneo tipo IV, I, III e V, fibronectina e laminina – e formação de cicatriz renal.

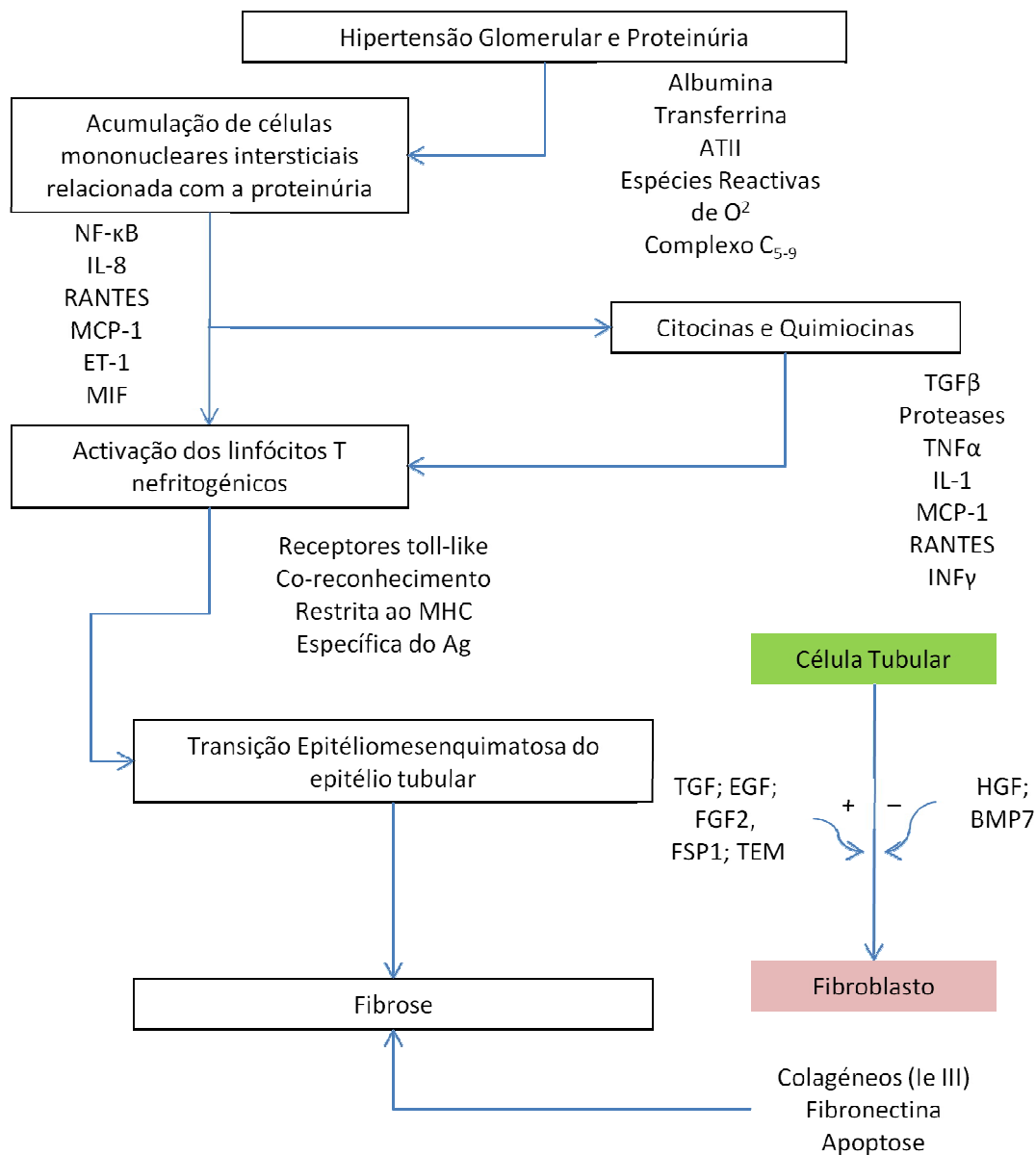
O dano provocado no endotélio constitui também um importante evento no processo de glomerulosclerose (Takano & Brady, 1995), na medida em que a substâncias como a endotelina, PDGF, FGF, angiotensinogénio e TGF $\beta$  são libertadas (Malek et al., 1993). As propriedades anticoagulantes intrínsecas deste órgão também ficam comprometidas, favorecendo a agregação plaquetária e formação de microtrombos.

A inflamação intersticial expande-se então a todo o tecido renal, reduzindo as possibilidades de sobrevivência do órgão. Existe um conjunto de eventos, com base imunológica, que sustenta esta evolução: perda de imunotolerância para o próprio parênquima, exposição de epítomos intersticiais após dano glomerular, depósitos imunes cujos epítomos são capazes de desencadear reacções cruzadas ou, ainda, o próprio filtrado carregado de quimiocinas que é capaz de provocar lesão epitelial e intersticial (Kuncio et al., 1991).

As células dendríticas e macrófagos que são, deste modo, estimulados promovem o recrutamento de linfócitos T circulantes para o interstício. Estes linfócitos T nefritogénicos são, fundamentalmente, constituídos por células T policlonais CD4 $^+$  e CD8 $^+$ . As células citotóxicas CD8 $^+$  libertam proteínas com actividade de serina esterase e proteínas formadoras de poros, com acção semelhante à do complexo de ataque do complemento, o que contribui para a agressão celular. A capacidade lesiva destas células é coadjuvada pela concomitante libertação de maiores quantidades de citocinas provenientes das células vizinhas (Kelly & Neilson, 2004).

Outro importante acontecimento que ocorre na progressão da doença é a TEM, que corresponde à transformação do epitélio tubular em fibroblastos (Iwano et al., 2002). A TEM ocorre após a exposição e destruição da membrana basal, sendo modulada por citocinas, particularmente por acção TGF $\beta$  e BMP-7 (Kalluri & Neilson,

2003). A fibrose intersticial é o fenómeno terminal, o ponto de não retorno que firma a perda definitiva de função, decorrendo da produção de fibronectina, colagénio tipo I e III, tenascina e outras glicoproteínas (trombospondina, SPARC, osteopontina e proteoglicanos) que se acumulam para formar a cicatriz renal. Após a aquisição do fenótipo de fibroblasto há expansão e migração destas células para as áreas de inflamação circundantes, formando uma estrutura sobre a qual se processa a posterior deposição dos colagéneos. A matriz extracelular que se forma isola os fibroblastos e compromete a sua nutrição e sobrevivência, induzindo apoptose e formando a cicatriz renal acelular – apresentação anátomo-patológica da DRT (Kelly & Neilson, 2004).



**Figura 4:** Fisiopatologia da doença renal crónica.

*Adaptado de: Harris R, Neilson E (2006) Towards a Unified Theory Of Renal Progression. Annu Rev Med 75:365- 380.*

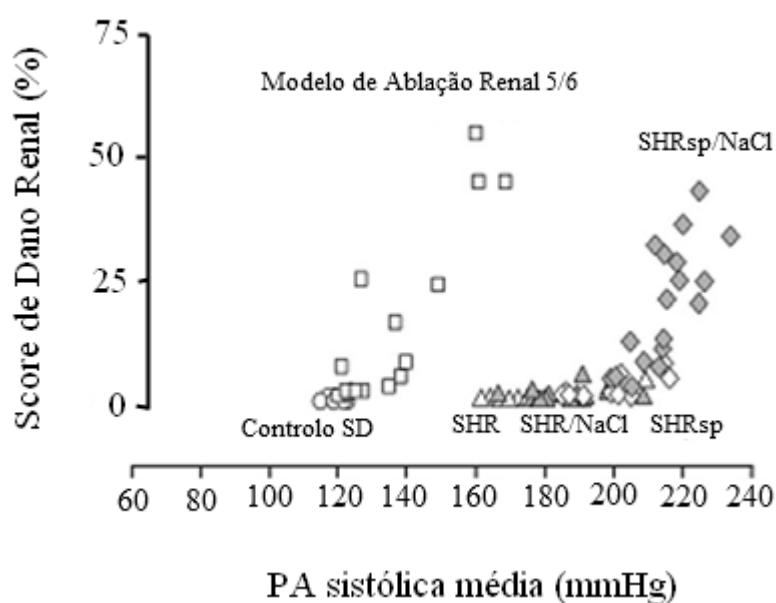
## EFEITOS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA DOENÇA RENAL CRÓNICA

A HTA constitui um factor de risco consistente e independente para doença cardiovascular, sendo altamente prevalente na população mundial. Os seus efeitos localizam-se a uma grande variedade de órgãos originando uma panóplia de afecções que incluem a retinopatia hipertensiva, a doença coronária, a hipertrofia ventricular esquerda e a nefropatia hipertensiva.

As suas consequências ao nível do rim envolvem três mecanismos distintos: o aumento da PA sistémica com diminuição da perfusão vascular renal, a susceptibilidade local à HTA e a transmissão da pressão ao glomérulo, com invariável compromisso da sua função (Ravera et al., 2006). Assim, sob a perspectiva glomerular, são desencadeados dois importantes fenómenos: o barotrauma e a proteinúria.

O controlo do fluxo renal é da responsabilidade do próprio rim, que tem em si formas de diminuir ou aumentar a resistência das arteríolas aferente ou eferente – reflexo miogénico, feedback tubuloglomerular e sistema renina-angiotensina II (Palmer, 2004). O normal funcionamento deste aparelho é fundamental na protecção renal, relativamente às variações da PA sistémica entre os 80 e 160mmHg de PA média (PAM). Modelos animais mostraram que quando a regulação da Pg está comprometida em ratos hipertensos ou normotensos mas com picos hipertensivos de 150mmHg, existe uma progressão inevitável para a falência renal mediada por glomerulosclerose. Bidani et al. (1993) e Griffin et al. (2001), realizaram estudos em ratos, nos quais avaliaram a relação entre o dano renal e o compromisso da capacidade de autorregulação do fluxo

renal. Os autores concluíram que a lesão renal mais expressiva ocorria nos animais normotensos que perderam a capacidade de autoregulação (modelo com 5/6 ablação de massa renal) e nos ratos hipertensos predispostos a evento cardiovascular com dietas hipersalinas (SHRsp/NaCl) (Figura 5). A perda deste mecanismo protector é, portanto, condicionadora da diminuição da tolerância glomerular ao barotrauma, com maior susceptibilidade à glomerulosclerose, mesmo para PA consideradas normais.



**Legenda:**

- Ratos com autorregulação intacta (Sprague-Dawley normotensos – SD; círculos);
- Ratos espontaneamente hipertensos (SHR; triângulos);
- Ratos SHR predispostos a acidentes vasculares (SHRsp; losangos);
- SHR com dieta rica em NaCl (SHR/NaCl; triângulos cinzentos);
- SHRsp com dieta rica em NaCl (SHRsp/NaCl; losangos cinzentos);
- Modelo do rim remanescente em 5/6 com autorregulação comprometida (quadrados).

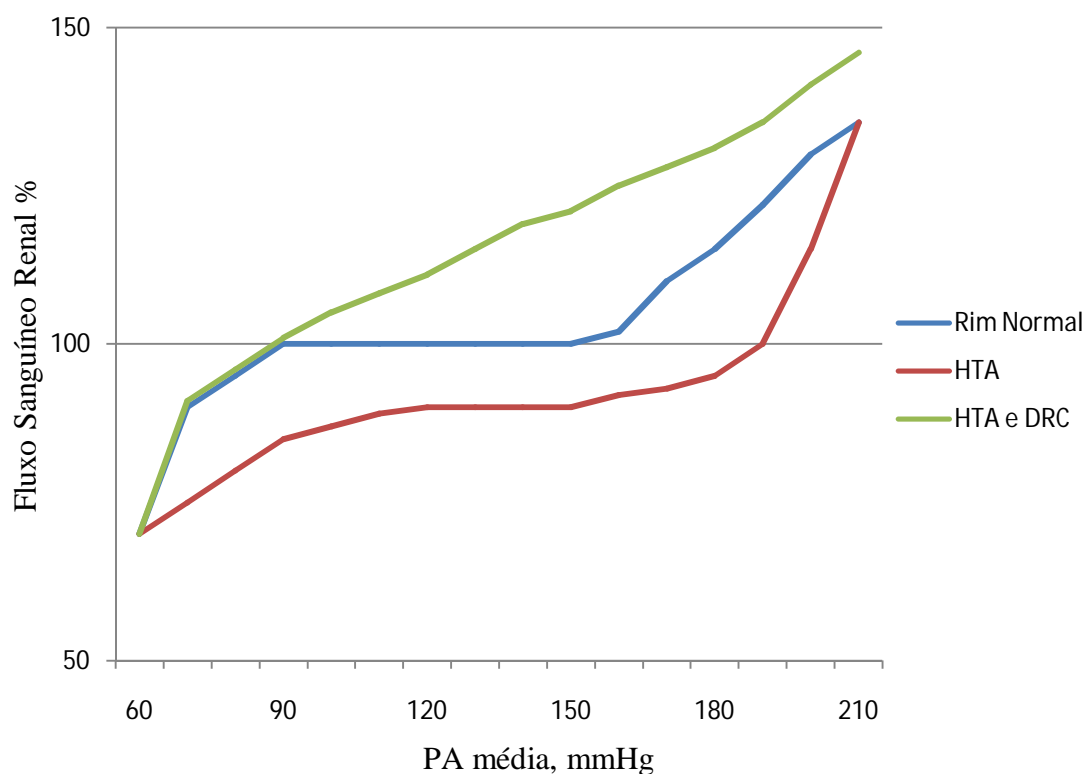
O score de dano glomerular reflecte um score combinado de dano vascular e glomerular nos SHRsp e em percentagem de glomerulosclerose no modelo de ablação renal 5/6.

**Figura 5:** Relação entre o dano renal e a pressão arterial sistólica em modelos animais.

*Adaptado de: Griffin K, Bidani A (2006) Progression of renal disease: renoprotective specificity of renin-angiotensin system blockade. Clin J Am Soc Nephrol 1:1054-1065.*



Em analogia com o estudo em animais, a DRC apresenta uma circulação renal com características de um sistema de perfusão passiva, consequência do compromisso deste sistema de auto-regulação (Ravera et al., 2006) (Figura 6).



**Figura 6:** Relação entre o fluxo sanguíneo renal e a pressão arterial sistêmica, segundo as variáveis hipertensão arterial e doença renal crônica.

*Adaptado de: Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. (2005) Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 165:936-946*

Nos indivíduos exclusivamente hipertensos, a vasoconstrição sistêmica limita o aumento do fluxo renal. Por outro lado, quando se associa a DRC, o fluxo renal aumenta consideravelmente em resposta aos aumentos da PA sistêmica.

As bases fisiopatológicas e moleculares da perda desta capacidade não estão bem esclarecidas, no entanto, os dados existentes apontam para uma disfunção endotelial secundária à alta pressão vascular, com desequilíbrio entre a ATII e o NO,

favorecendo o predomínio da ATII e, conseqüentemente, o aumento da Pg. Quando esta disfunção afecta a arteríola aferente na área correspondente ao complexo justaglomerular também pode ser iniciado um processo que culmina em HTA mantida por retenção de sódio, e que agrava a lesão inicial.

Alguns factores parecem influenciar determinantemente a variação interindividual da capacidade de nefroproteção e, logicamente, a maior ou menor vulnerabilidade à HTA. (Tabela III)

**Tabela III:** Factores associados com a disfunção endotelial pré-glomerular e perda da capacidade de autorregulação do fluxo renal.

• Raça negra
• Baixo peso ao nascer
• Restrição de Crescimento Intra-uterino
• Envelhecimento
• DRC
• DM
• Hipercolesterolemia
• Hiperuricemia
• Obesidade

*Adaptado de: Palmer B (2004) Disturbances in renal autorregulation and the susceptibility to hypertension-induced chronic kidney disease. Am J Med Sci 328:330-343.*

Segundo uma revisão recente (Griffin & Bidani, 2006), as conseqüências mecânicas da HTA são, por si só, suficientes para desencadear lesão nos órgãos-alvo, não sendo necessários níveis altos de ATII nem de aldosterona, o que de certa maneira vem desvalorizar o papel destas hormonas. Contudo, o efeito deletério do componente

hormonal não deve ser descuidado, uma vez que em associação com a HTA parece acelerar a perda de função renal, tal como será discutido mais adiante.

Outro factor que merece destaque na fisiopatologia da DRC é a proteinúria. Existe uma grande variedade de mecanismos capazes de desencadear e ampliar, incluindo o aumento local da Pg resultante da transmissão da HTA sistémica ao glomérulo. Neste processo, o barotrauma glomerular pode promover o dano directo da barreira de filtração, com conseqüente aumento da quantidade de proteínas extravasadas para o lúmen tubular. Porém nestes doentes, a própria etiologia de base da insuficiência renal é, muitas vezes, responsável por alteração das propriedades de barreira do glomérulo (glomerulonefrites, nefropatia diabética), tornando-a mais sensível ao dano mecânico. Tendo em conta estes pressupostos, torna-se lógica a forte interacção entre os vários factores: PA, proteinúria, resposta à farmacoterapia e risco de progressão da DRC.

Diversos estudos (Weir, 2007) uniformizaram, farmacologicamente, a PA em diferentes doentes renais crónicos, e concluíram que a evolução da doença renal é francamente diferente, favorecendo o prognóstico naqueles medicados com fármacos cuja capacidade de redução da proteinúria era maior. Todavia, deve-se ter em conta que existem antihipertensores, como os IECAs/ARAs, com um efeito renoprotector paralelo ao controlo da PA e da proteinúria, e portanto, com melhores resultados no tratamento da DRC.

# VARIÁVEIS QUE CONTRIBUEM PARA A HIPERTENSÃO ARTERIAL NO DOENTE RENAL CRÓNICO

Os rins assumem um papel central no desenvolvimento da HTA. Porém, esta relação rim-HTA não é, exclusivamente, unidireccional, é sim, uma interacção recíproca, com a HTA a poder ser uma importante causa isolada de Insuficiência Renal Crónica (IRC) e DRT – nefrosclerose hipertensiva.

A etiologia da HTA na DRC envolve um complexo número de factores que podem acelerar a progressão da própria patologia renal, não sendo rara a convivência de uma HTA essencial com HTA secundária.

**Tabela IV:** Factores promotores da hipertensão arterial na doença renal crónica

Sobrecarga de volume (Retenção de Na <sup>+</sup> e H <sub>2</sub> O)
SRA
Stress oxidativo
NO e inibidores do NO
Sistema Nervoso Simpático
Hormonas: Endotelina, PTH
Drogas e toxinas: EPO, Chumbo, Cocaína, Ciclosporina, AINEs

*Adaptado de: Andersen M, Agarwal R (2005) Etiology and management of hypertension in chronic kidney disease. Med Clin North Am 89:525-547.*

A sobrecarga de volume é um processo de HTA, já demonstrado, experimentalmente. Entre os primeiros estudos, encontra-se um, da responsabilidade de Guyton et. al (1978), no qual a redução de 40% de volume de um rim e infusão de

solução salina isotónica, durante 13 dias, induzia HTA em cães. Observações em populações com baixo consumo de sódio apoiam estas conclusões, uma vez que, a incidência de HTA e o aumento da PA relacionada com a idade é baixa, em comparação com o aumento destas, em populações com elevado consumo de sal.

Uma meta-análise com doentes normotensos ou hipertensos que se submeteram a uma redução de 50mEq/dia de sódio conseguiram uma redução média da PA sistólica (PAs) de 5mmHg e 7mmHg nos hipertensivos, um dado, que além de ilustrar a sobrecarga de volume como componente na etiologia da HTA, demonstra que a redução da quantidade salina na dieta nos doentes hipertensos é uma atitude a adoptar.

De facto, é genericamente aceite o papel determinante do sódio na HTA. O aumento do volume inerente à retenção deste ião surge como a principal causa de HTA na DRC. (Sanders, 2007)

Outro factor contribuinte para a HTA é a activação do SRAA, que ocorre sempre que a perfusão renal é reduzida, como por exemplo na doença renovascular, insuficiência cardíaca ou hipovolémia. A ATII formada nesse processo, aumenta a resistência vascular sistémica por activação do subtipo 1 de receptores da ATII no músculo vascular, além de potenciar a libertação supra-renal de aldosterona que promove a retenção de sódio e água. Dos efeitos da ATII contam-se também o aumento da Pg e os seus efeitos pró-inflamatórios e pró-fibróticos já abordados anteriormente e que dependem, essencialmente, da activação dos receptores da ATII do tipo 1.

As ROS tal como o superóxido ou o peróxido de hidrogénio, são importantes formas de sinalização celular, participando: no crescimento e migração do músculo liso vascular; na modulação da função endotelial como o relaxamento vascular dependente do endotélio, expressão de moléculas de adesão, quimiotaxia e formação de citocinas pró-inflamatórias; e na modificação da matriz extracelular. A produção de ROS é

regulada por enzimas sensíveis à ATII – NAD(P)H oxidases vasculares – e a sua remoção é da responsabilidade de enzimas como a superóxido dismutase, catalase e glutathione-peroxidase. Alguns estudos experimentais em animais apoiam a hipótese de que a ATII induz stress oxidativo *in vivo*, contribuindo para o dano renal (Andersen & Agarwal, 2005).

Além de terem uma capacidade antioxidante diminuída, os pacientes hipertensos ou com DRT têm a produção de ROS aumentada, em especial, do anião superóxido. Para comprovar este facto, um estudo em ratos Dahl S, nos quais foi induzida hipertensão sensível ao sódio, da qual resultava maior produção de superóxido como consequência da diminuição da hemodinâmica e do progressivo dano renal (Manning et al., 2005).

O NO desempenha um papel importante na manutenção e regulação do tónus vascular, assumindo-se como pedra angular nos processos de adesão leucocitária, agregação plaquetária ou proliferação do músculo liso. A síntese desta molécula resulta da transformação da L-arginina por acção da NO-sintetase endotelial, cuja localização estratégica promove vasodilatação, via GMPc. No doente hipertenso a maior concentração de ROS compromete a actividade do NO, uma vez que, ao reagirem formam o peroxinitrito, uma molécula que antagoniza a vasodilatação. Em indivíduos normais existe um inibidor fisiológico da NO-sintetase em circulação: a dimetilarginina assimétrica. Esta molécula encontra-se aumentada *in vivo* nos pacientes com DRC ou DRT, além de apresentar correlação com aumento da espessura do ventrículo esquerdo e redução da fracção de ejeção, modificações consistentes com o aumento da resistência vascular sistémica. Quando acumulada experimentalmente, por inibição do seu catabolismo (com 4124W – inibidor da dimetilarginina dimetilaminohidrolase),

verifica-se vasoconstrição generalizada, efeito também observado por acção das ROS (Andersen & Agarwal, 2005).

A sobreactivação do sistema nervoso simpático é habitual nas fases avançadas da DRC, manifestando-se também nos estádios precoces da doença, correspondentes à TFG de 60-90mL/min (Hausberg & Grassi, 2007). O sistema nervoso simpático participa directamente na regulação do fluxo renal, uma vez que, a vasculatura renal aferente e eferente é, abundantemente, inervada por nervos simpáticos e receptores adrenérgicos. O estímulo aferente que é enviado pelo rim doente para o hipotálamo desencadeia, a nível central, um aumento do turnover de catecolaminas, responsável pela activação eferente simpática direccionada ao rim, tal como demonstrado por Ye et al. (1997). Experimentalmente, este estímulo cessa quando esta comunicação é abolida por nefrectomia bilateral (Hart & Bakris, 2007). O papel da reactividade simpática na HTA consiste na estimulação da secreção de renina pelas células justaglomerulares renais, aumento do inotropismo cardíaco, hipertrofia miocárdica e arritmogenicidade por intermédio dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos e vasoconstrição periférica, via receptores  $\alpha$ -adrenérgicos. Os processos renais que medeiam esta sensibilização incluem: a modificação da actividade dos mecanorreceptores resultante da fibrose renal, a activação dos quimiorreceptores arteriais sistémicos e renais e do SRAA por intermédio da isquémia, e ainda, a diminuição da actividade da NO-sintetase renal. A reduzida biodisponibilidade de NO a nível central também parece ser determinante na informação eferente que parte para os vasos.

Um outro dado a favor do papel do sistema simpático é a capacidade de travar este sistema por acção da cromogranina A. Esta substância é libertada em conjunto com a epinefrina e norepinefrina, pelas células catecolaminérgicas. Posteriormente, as cromograninas são clivadas por acção das endopeptidases, formando peptídeos

biologicamente activos como a catestatina. Estas moléculas actuam por um sistema de retro-controlo negativo, inibindo a libertação de catecolaminas pelas células catecolaminérgicas, debelando, assim, o estímulo simpático. Evidência experimental na área, identificou dois polimorfismos que se encontram associados ao distúrbio na formação dessa molécula. Na população negra, estes polimorfismos eram mais frequentes nos doentes renais crónicos hipertensos, os quais apresentavam menores valores de catestatina circulante, contrastando com a expectativa de se encontrarem maiores concentrações desta molécula, uma vez que a função renal destes está diminuída. Esta anomalia do mecanismo de feedback das catecolaminas pode, portanto, ser mais um dos contribuintes da patogénese da HTA humana e, obviamente, da HTA associada à DRC (Salem et al., 2008).

A DRC também é propícia ao aumento de determinadas hormonas, algumas das quais com um importante papel no aparecimento da HTA, como a ATII, a aldosterona, a endotelina ou a PTH.

A endotelina-1 actua em dois receptores: A e B, ambos presentes no músculo liso, onde desencadeiam vasoconstrição. Os receptores B, que também se encontram no endotélio, actuam, aí, de forma inversa, promovendo a vasodilatação por libertação de NO e prostaglandinas. Globalmente, os efeitos predominantes da endotelina são os da vasoconstrição sistémica, com conseqüente aumento da PA. Este efeito pode ser antagonizado pelo bosentan, um bloqueador do receptor A da endotelina, que ao nível renal parece ter efeitos protectores, visto proteger a vasculatura pré-glomerular, por preservação dos mecanismos de regulação do fluxo renal (Goddard et al., 2004).

Verifica-se que a PTH também se encontra aumentada nos doentes hipertensos, embora o seu papel na patogénese da HTA seja controverso. Por um lado, vários estudos verificaram que o aumento da calcémia, induzido pela PTH, pode favorecer a



vasoconstrição. No entanto, outros autores, com base em resultados experimentais próprios, têm vindo a refutar esta hipótese:

- Animais com IRC, o efeito pressor, depois da administração de norepinefrina, é reduzido pela infusão de PTH;
- Evidência que sugere que o incremento da PTH seja secundário à redução da calcémia, resultante da hemodiluição, após expansão volémica.

De facto, a infusão de PTH tem um efeito vasodilatador e natriurético e o alto valor de cálcúria e da PTH em pacientes hipertensos pode simplesmente reflectir a incapacidade do rim controlar o metabolismo do cálcio (Andersen & Agarwal, 2005).

Fármacos, drogas e toxinas exógenas das quais se destacam a eritropoietina, a ciclosporina, os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), o chumbo ou a cocaína, têm um importante papel no agravamento da PA nos DRC. A HTA pode ter uma causa iatrogénica, uma vez, não ser rara a presença de co-morbilidades nestes doentes. Neste sentido, é imperativo seja feito um uso racional e consciente dos fármacos utilizados para tratar quaisquer outras patologias no doente renal.

## OBJECTIVOS DA TERAPÊUTICA ANTI-HIPERTENSIVA

### CONTROLAR A PRESSÃO ARTERIAL

O controlo agressivo da pressão arterial é um pressuposto que rege as guidelines oficiais na abordagem da doença renal crónica de reconhecidas organizações como a Joint National Committee 7 2004 (JNC7), a “2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Hypertension Guidelines (ESH/ESC)” e a “National Kidney Foundation (NKF)”.

A JNC7, a NKF e a ESH/ESC recomendam que a PA alvo na DRC seja inferior a 130/80mmHg, ou seja, menos 10mmHg que no doente sem DRC ou DM. Uma recente meta-análise de 11 estudos que comparavam a PA sistólica (PAs) com o agravamento da função renal em doentes não diabéticos, veio mostrar que os melhores resultados surgiam quando esta se situava entre os 110 e os 129mmHg. Abaixo dos 110 e acima dos 130mmHg o risco de duplicar a creatinina ou de atingir DRT aumentava consideravelmente. A redução da perfusão renal secundária à diminuição da PAs e a outras co-morbilidades poderão explicar que os valores abaixo de 110mmHg estejam relacionados com um pior prognóstico. Relativamente aos diabéticos tipo 2 o efeito renoprotector máximo era atingido para uma gama de valores de PAs mais estreita – 120-130mmHg (Ravera et al., 2006).

Apesar destas considerações, os valores alvo da PA devem ser estabelecidos individualmente, dependendo da idade do doente, quantidade de proteinúria e tolerância ao tratamento. De facto, o estudo conduzido pela “The Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD) estabeleceu a redução da pressão PAM até 92mmHg (correspondente

a 125/75mmHg) nos pacientes não diabéticos até aos 60 anos, enquanto que, para doentes com idades acima dos 60 e abaixo dos 70 a PAM alvo era de 98mmHg (Peterson et al., 1995). Para os doentes renais com idades acima de 70 anos não existem estudos que demonstrem qual o valor ideal para abrandar a DRC, pelo que, talvez a melhores orientações sejam fornecidas pelo “Systolic Hypertension in the Elderly Program” (SHEP) (Hulley et al., 1985). Neste estudo, os doentes que tinham uma redução da PAs e PA diastólica (PAd) abaixo de 120 e 60mmHg, respectivamente, apresentavam um pior prognóstico cardiovascular. Assim, apesar de não ter directrizes específicas para estes doentes, a SEHP recomenda uma PAs de 143mmHg, ou seja, a PAs mínima aceite como segura nestes doentes, associada a um menor número de acidentes cardiovasculares. A terapêutica anti-hipertensiva no doente idoso com doença renal, no qual é frequente doença vascular extensa, deve ser instituída com cuidado. Qualquer extrapolação de resultados no tratamento de doentes mais jovens, aos quais é possível um controlo mais agressivo da PA, pode ter um desfecho completamente diferente.

Em analogia com a população idosa, os estudos são escassos sobre qual a PA ideal nos doentes entre os 20 e os 40 anos. Teoricamente, este grupo etário, habitualmente, sem doença vascular ou DM seria candidato a uma maior redução da PA. Acontece que no jovem a PA tem tendência a ser mais baixa em comparação com a restante da população, pelo que, alguns destes pacientes poderiam ter uma PAs pré-mórbida de 90-110mmHg. Logo, a PAs de 110-120mmHg é mais alta em 10 ou 30mmHg em relação à considerada ideal para o doente. A PA correspondente ao normal para esta população, pode, portanto, corresponder a valores de HTA, cuja redução pode ser benéfica. Esta é apenas uma suposição teórica, à qual faltam estudos clínicos que demonstrem ganhos comprovados.

Conclui-se, assim, que os valores de PA propostos devem ser somente objectivos iniciais, que terão de ser reavaliados no seguimento do doente. As pressões conseguidas devem ser toleradas pelo doente, evitando-se os sinais ou sintomas de hipotensão ou hipoperfusão tecidual, que caracterizam uma PA demasiado reduzida. Estas orientações, se não conseguirem retardar ou estabilizar a progressão da DRC, deverão ser reavaliadas e ajustadas no sentido de obter uma melhor evolução.

A HTA não deve ser encarada como uma dicotomia normal/hipertensão, mas sim como um mecanismo contínuo que influencia gradualmente o prognóstico renal.

#### EFEITOS SOBRE A PROTEINÚRIA...

Outro importante promotor da evolução da DRC é a proteinúria basal. A redução desta variável verifica-se nos doentes que iniciaram antihipertensores, independentemente do fármaco usado, tal como é demonstrado no estudo da MDRD. Este efeito inerente à própria redução da pressão hidrostática é, no entanto, ampliado quando se recorre a medicamentos renoprotectores como os IECA ou ARA.

Contudo, a diminuição da PA nem sempre se associa à redução da proteinúria – no estudo Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) (Eijkelkamp et al., 2007), 40% dos pacientes apresentavam dissociação entre estas variáveis –, pelo que este parâmetro deve ser abordado independentemente, definindo objectivos individuais claros.

Neste estudo, para cada redução, de 50%, do valor de albuminúria nos primeiros seis meses de tratamento, o risco de DRT ou de duplicar a Creatinina era diminuído em 45% (Brenner, et al., 2001). O “Ibersatan Diabetic Nephropaty Trial”

(IDNT) também mostrou redução do risco de DRT, superior a 50%, para a respectiva diminuição da proteinúria em 50%, no primeiro ano do estudo (Atkins et al., 2005) (Tabela V).

**Tabela V:** Incidência cumulativa de duplicação da creatinina/doença renal terminal aos 3 anos, em função das reduções da proteinúria conseguidas.

<b>Proteinúria</b>	<b>Progressão para DRT/ Duplicar Creatinina aos 3 anos</b>
Reduções superiores a 50%	9,6%
Redução entre 0 e 50%	26,2%
Aumento até 50%	34,5%
Aumentos superiores a 50%	38%

*Adaptado de: Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. (2005) Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. Am J Kidney Dis 45:281-287.*

Doentes com proteinúria basal  $>3\text{g/d}$  têm um declínio acentuado da TFG para valores superiores a  $92\text{mmHg}$  de PAM, enquanto que, para valores de  $0,25\text{-}3\text{g/d}$  essa diminuição só se verifica aos  $98\text{mmHg}$ . Na ausência de proteinúria, as reduções da PA abaixo de  $107\text{mmHg}$  não se revelaram benéficas. Na meta-análise da “ACE Inhibition in Progressive Renal Disease” (AIPRI), a relação entre a PAs e a redução da TFG era bastante distinta em doentes que apresentavam proteinúria acima e abaixo de  $1\text{g/dia}$ . Pacientes com proteinúria superior ao cut-off point de  $1\text{g/dia}$  obtêm os melhores resultados quando a PAs está entre os  $110$  e os  $119\text{mmHg}$ . Quando a PAs é superior a  $129\text{mmHg}$  o risco relativo de agravamento da função renal aumenta exponencialmente, sendo 8 vezes superior para PAs acima de  $160\text{mmHg}$ . Em oposição, quando o valor é inferior a  $1\text{g/dia}$  o risco relativo só duplica para PAs superiores ou iguais a  $160\text{mmHg}$ .

Tal como descrito atrás, a redução da PAs abaixo dos 110mmHg é responsável por um pior prognóstico, no entanto, este é consideravelmente maior nos doentes que têm proteinúria acima de 1g/dia (Jafar et al., 2003).

No estudo da MDRD os benefícios da redução da proteinúria foram observados até valores de 500mg/dia, abaixo do qual esta variável perdia importância. O valor de 500mg/dia é a recomendação da NKF, que quando associada a uma PA abaixo de 125/75mmHg vai atrasar a diminuição da TFG para menos de 2mL/min/ano. Apesar do valor 500mg/dia não ser consensual entre os nefrologistas, é globalmente aceite que a proteinúria seja reconhecida como um factor predictivo da evolução da DRC e da resposta ao tratamento e que, o uso de fármacos antihipertensores deve privilegiar aqueles capazes de oferecer um efeito renoprotector acrescido (Brown et al., 2000).

# MONITORIZAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL NO DOENTE RENAL

## MEIOS DE DIAGNÓSTICO

A variabilidade interindividual da PA e nas suas diversas técnicas de medição da PA é uma realidade que, em muitos casos, subestima o real valor da PA. De entre um complexo número de condicionantes que contribuem para essa variabilidade, são enumerados os seguintes: local onde é determinada a PA (casa ou consultório); método de medição (intravascular, oscilométrico, auscultatório); existência ou não de TSR; e o momento em que é aferida (período interdialítico/intradialítico). A determinação exacta da PA nos doentes renais e, conseqüentemente, o seu tratamento influencia muito a progressão da DRC, pelo que é essencial identificar neste grupo de doentes quais os, verdadeiramente, hipertensos. Não pode haver lugar para equívocos, sob pena, de se deixar algum doente com hipertensão mascarada sem tratamento, ou de se utilizarem fármacos desnecessários, num doente com “hipertensão de bata branca” (Thompson & Pickering, 2006).

Habitualmente, a quantificação da pressão arterial é realizada de modo intermitente, em ambiente médico, utilizando em inúmeros casos diferentes aparelhos e aplicando técnicas muitas vezes incorrectas. Esta forma de avaliar a PA é, obviamente, muito limitada, não só porque indica valores isolados, como também, porque está sujeita a inúmeras condicionantes, já apontadas acima. A aquisição de esfigmomanómetros por muitos doentes veio alterar um pouco o panorama anterior.

Apesar de comportar muitos dos problemas decorrentes da utilização destes aparelhos por leigos, possibilita ultrapassar alguns inconvenientes da medição no consultório, nomeadamente, a evicção do stress do consultório e a determinação diária, mas intermitente, da PA.

A introdução da monitorização ambulatória da PA nas 24h (MAPA) no estudo destes doentes veio colmatar algumas lacunas da medição periódica dos métodos clássicos. Este meio complementar de diagnóstico como permite a determinação das variações tensionais ao longo do dia num regime ambulatório, ultrapassa as dificuldades e viéses da aferição da PA no ambiente médico, além de possibilitar a identificação do seu perfil diário em cada doente.

Duas particularidades da hipertensão na DRC acrescentam à MAPA, ainda, mais importância: primeiro, a alta prevalência do “non-dipping”, ou seja, da ausência da queda fisiológica da PA nocturna, e segundo, nos pacientes dialisados existe considerável modificação do volume intravascular nos períodos intra e interdialítico (Hopkins & Bakris, 2009).

A MAPA também se mostra um melhor indicador da relação entre a PA, a lesão órgão-alvo (hipertrofia ventricular, proteinúria), previsão de eventos cardiovasculares e o desfecho da doença renal, sendo por isso, considerada o gold standard no estudo da PA.

Tal como nos doentes hipertensos não controlados, o risco cardiovascular naqueles com hipertensão mascarada é consideravelmente superior ao dos indivíduos comprovadamente normotensos ou com “hipertensão de bata branca. A capacidade da MAPA conseguir distinguir estes diferentes grupos de hipertensão é, em parte, a razão da superioridade deste exame na previsão dos eventos cardiovasculares.



## “NON-DIPPING”

O “non-dipping” nocturno na DRC está, comprovadamente, associado a hipertrofia ventricular esquerda, a eventos cardiovasculares adversos e a maior taxa de mortalidade global, pelo que poderá ter um valor preditivo de morbidade/mortalidade nesses doentes.

A queda nocturna da PA em 10 a 20%, durante o sono, é um fenómeno fisiológico que ocorre em indivíduos normais – “dipping”. No entanto, este fenómeno está ausente em cerca de 25% da população saudável e, em percentagens bem superiores, nalgumas patologias, nomeadamente na DRC. Na DRC, existe uma relação de proporcionalidade inversa entre a TFG e a prevalência de “non-dipping”, atingindo um valor superior a 50% nos estádios iniciais da doença e superior a 80% nos dialisados.

A associação do rim à patogénese deste fenómeno é algo controversa, uma vez que, apesar de se verificar um aumento inequívoco do “non-dipping” na DRC, um estudo realizado por van de Borne et al., (1993), num grupo de doentes em diálise criteriosamente seleccionados (sem diabetes, HTA, incapacidade na locomoção, insuficiência cardíaca, arritmias, doenças psiquiátricas, distúrbio do sono ou medicação, além de suplementos de cálcio ou vitamina D), veio mostrar que nesta população o “dipping” se mantinha preservado.

Nos pacientes sem DRC foi descrita uma relação inversa entre a queda nocturna da PA e expansão volémica, a qual era restabelecida por dietas pobres em sódio e pela administração de diuréticos. Neste grupo populacional também é apontada como causa a disfunção do sistema nervoso simpático, cuja actividade normal se mostra reduzida durante o sono. Ambos factores podem ser transpostos para a DRC e contribuir para a patogenia do “non-dipping” nesta população. Este fenómeno também está

presente nos doentes medicados com anti-hipertensores, embora neste caso possa ser explicado pela administração do fármaco na manhã e consequente atenuação do efeito no período nocturno. Outros determinantes que estarão, possivelmente, implicados são: a diabetes, baixo exercício físico diário e perturbações do sono (apneia do sono, insónia).

A perda desta diferença entre a PA nocturna e a diurna, na DRC já estabelecida, está relacionada com um pior prognóstico da função renal e com o aumento da proteinúria.

Para tentar esclarecer a relação entre o “non-dipping” e o pior prognóstico da DRC, Tripepi, et al. (2005) realizaram a MAPA em doentes renais crónicos e concluíram que a PAs nas 24h era maior naqueles com ratios da PAs noite/dia mais altos. Perante tais observações, o grupo avançou que o pior prognóstico dever-se-ia à maior PA nas 24h e, consequentemente, maior acção da pressão sobre os vasos/glomérulos. Contudo, é difícil apreciar com exactidão se será a alta PA nocturna um efectivo promotor da insuficiência renal ou, se apenas, um marcador de risco.

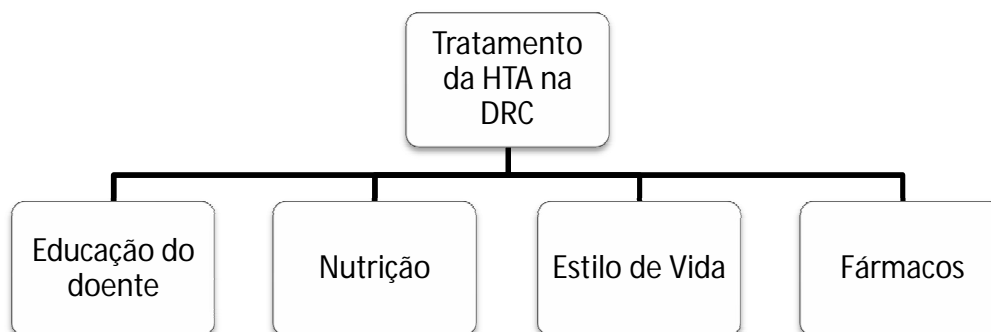
Apesar destas considerações, a restauração da redução fisiológica da PA nocturna pode ser conseguida, tal como o pode a redução da PA diurna. A simples modificação do momento da administração de antihipertensores, como bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), da manhã para a noite pode ser suficiente. Crianças hipertensas, que iniciaram medicação com IECAs, também apresentaram um restabelecimento do “dipping”. Tal como frisado anteriormente, o uso de diuréticos e dietas pobres em sódio baixam a PA nocturna em pacientes hipertensos sem DRC, um efeito que também se pode verificar nos doentes renais. A transplantação renal também permite baixar a PA nocturna, constituindo o derradeiro meio de restabelecimento da função renal e do “dipping” fisiológico. No entanto, o uso da ciclosporina no pós-

transplante condiciona uma pior evolução das pressões noturnas, comparativamente ao uso da azatioprina (Thompson & Pickering, 2006).

## TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

O tratamento da HTA no doente renal crónico é muito peculiar. Segundo as guidelines da NKF K/DOQI, a terapêutica anti-hipertensiva da DRC visa, além de reduzir a PA, diminuir o risco de doença cardiovascular (DCV) e atrasar a evolução para DRT. Nesse sentido é imperativo a actuação em diversas vertentes:

- Educação do doente;
- Medidas dietéticas;
- Modificação do estilo de vida e implementação de comportamentos pró-activos;
- Medidas farmacológicas.



### EDUCAÇÃO DO DOENTE

O envolvimento do próprio doente no tratamento da sua doença é crucial para se conseguir uma evolução favorável nas áreas da promoção da saúde, prevenção e tratamento da doença. A não adesão às recomendações médicas é, reconhecidamente, uma barreira ao manejo da HTA, o que pode ser comprovado, em parte, pelo facto de

78,7% dos doentes com DRC no estágio 1 e 2 e de 70,7% no estágio 3 e 4, hipertensos e medicados não estarem controlados (Tabela II).

O aconselhamento e a forma de lidar com esta população de doentes tende a focar o tratamento da HTA na medicação, um factor que tem contribuído fortemente para a desvalorização dos outros parâmetros. A adopção de estilos de vida mais salutareos e a reestruturação de toda uma dieta em pacientes habituados a apreciar comida são, deveras, metas difíceis, pelo que há tendência de enveredar por um caminho mais fácil, mais tolerado e com resultados a curto prazo, como o é a medicação. Contudo, mesmo o tratamento farmacológico está longe de ser simples. O esquema terapêutico proposto e a necessidade de controlo da PA devem ser rigorosamente respeitados, além de que, tal como noutras patologias, assim que o doente se apercebe de ter PA normalizada tende a abandonar a medicação, uma atitude não congruente com o esforço dispendido no acompanhamento da DRC.

A transferência da responsabilidade do tratamento para o doente, fornecendo-lhe técnicas de auto-manejo tem-se revelado mais eficaz que a simples informação do doente. Esta filosofia visa que seja o próprio doente a tomar consciência do seu problema de saúde, procurando estar devidamente informado e preparado para uma auto-vigilância, auto-avaliação do progresso e para resolver alguns dos seus problemas. Como se poderá facilmente deduzir, será necessário que existam equipas multidisciplinares, compostas de médicos, enfermeiros, nutricionistas, assistente social e outros profissionais de saúde disponíveis para formar, esclarecer e lidar com estes doentes.

A educação nutricional liderada por um nutricionista ou em sessões de grupo acerca de alimentos a evitar e quais os autorizados, como modificar a confecção e a

organização e monitorização clara e objectiva da ingestão de alimentos é um exemplo de como conseguir uma maior compliance (McCann & Bovberg, 1998).

A adesão aos esquemas terapêuticos requer também estratégias concretas e dirigidas. Em primeiro lugar, deve ser elaborada uma história detalhada da medicação, o que inclui todo o tipo de fármacos administrados, dosagem e posologia. O doente deverá anotar quais os problemas e dúvidas que entretanto surjam, visando uma melhor compreensão e esclarecimento. A construção do plano de tratamento medicamentoso deve ser o mais simples possível, reduzindo a posologia a uma ou duas tomas diárias e integrando-a na rotina diária (emparelhamento com outras actividades regulares, como as principais as refeições ou a lavagem dos dentes). Esta medida reveste-se de particular importância em doentes idosos e naqueles com compromisso cognitivo ou baixa literacia. Numa segunda linha deve, o clínico, alertar e esclarecer o doente para os potenciais efeitos deletérios da doença, da ausência de tratamento na progressão e desfecho da DRC e das complicações cardiovasculares que podem surgir. Outro factor que leva muitas vezes ao abandono da medicação é o aparecimento de efeitos secundários inerentes à medicação prescrita. Deste modo, um alerta acerca dos mesmos e a necessidade de transmitir a sua ocorrência ao médico são benéficas sob o ponto de vista da adesão, visto que tais doentes recebem explicações mais detalhadas, ajustamentos posológicos frequentes ou modificações dos fármacos prescritos. O custo dos fármacos também deve ser tido em consideração, isto é, não é raro que a população com dificuldades económicas e, em particular, os idosos polimedicados descontinuem o tratamento ou reduzam as doses.

## MEDIDAS DIETÉTICAS

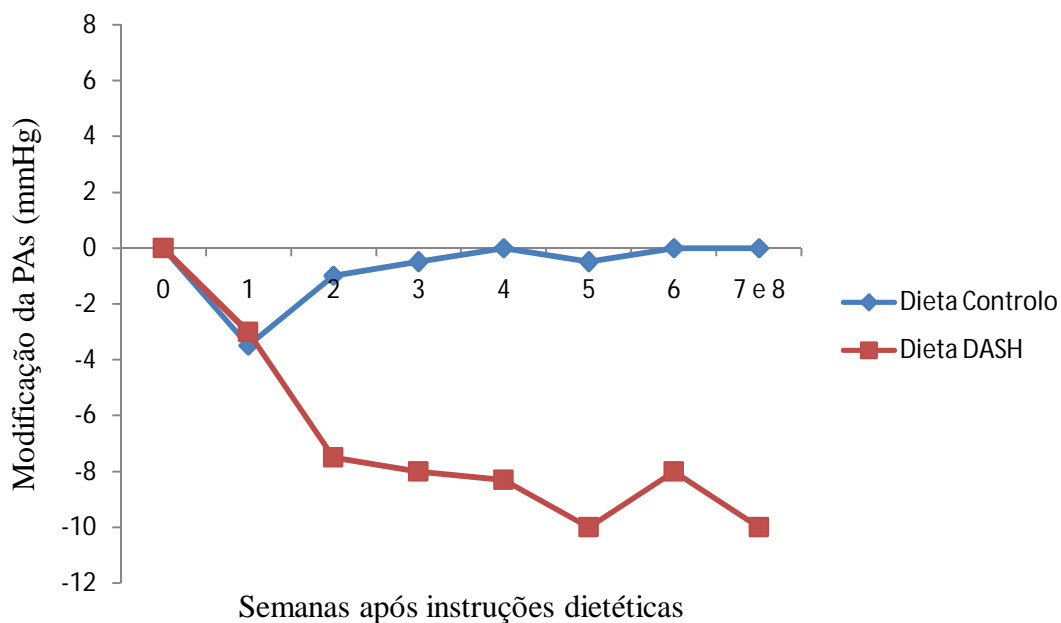
As modificações dietéticas constituem um dos quatro pilares no sucesso do controlo da HTA na DRC. A actuação a nível dietético pode ser benéfica além do exclusivo efeito na PA, uma vez que são frequentes outras co-morbilidades, como a DM, DCV, obesidade ou hiperlipidémia. Por esta razão várias entidades, nomeadamente da JNC7 e NKF-K/DOQI, recomendam a adopção de determinados regimes dietéticos, que vão além do intuito de normalizar a PA.

**Tabela VI:** Composição de macronutrientes e conteúdo mineral da dieta DASH recomendada pela JNC7, modificada pela NKF-K/DOQI para os estádios 3 e 4.

Nutrientes	Estádio da DRC	
	Estádio 1-4	
Sódio (g/dia)*	<2,4	
Gordura total (% calorias/dia)	<30	
Gordura saturada (%calorias)	<10	
Colesterol (mg/dia)	<200	
Hidratos de carbono (% calorias)**	50-60	
	Estádio 1-2	Estádio 3-4
Proteínas (g/kg/dia, %calorias)	1,4 (~18)	0,6-0,8 (~10)
Fósforo (g/dia)	1,7	0,8-1,0
Potássio (g/dia)	>4	2-4
*Não recomendada para doentes com espoliação de sódio		
**Ajustar de modo a que o total de calorias seja 100%		

*Adaptado de: NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) (2004) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 43:1-290.*

O estudo da “Diet Approaches to Stop Hypertension” (DASH) (Appel et al., 1997) demonstrou reduções de 5 e 10mmHg para nos estádios de pré-HTA e HTA leve, respectivamente, apenas com uma dieta que privilegia a fruta, vegetais e produtos com baixa quantidade de gordura comparativamente à dieta controlo. A magnitude da redução da PA através deste método é idêntica à observada com a terapêutica farmacológica – os IECA/ARA em monoterapia reduzem a PAs em 10/15mmHg e a PAd em 5/10mmHg.



**Figura 7:** Variação média da pressão arterial sistólica em doentes hipertensivos no estudo DASH durante 8 semanas.

*Adaptado de: Conlin P, Chow D, Miller ER 3rd, et al. (2000) The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: Results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. Am J Hypertens 13:949-955.*

Este estudo também analisou a variável sódio nos EUA. A comparação da dieta americana típica com 3,2g/dia em comparação com a dieta DASH pobre em sódio (2,4g/dia) mostrou uma redução na PA, redução maior para valores abaixo dos 1,5g/dia.



O estudo INTERSALT que analisou 10000 indivíduos de 32 países também comprovou uma boa correlação entre este ião e a PA; a dieta de 2,4g/dia diminuía em média 10/6mmHg (Stamler, 1997). O mecanismo primário para o sódio provocar HTA é a expansão do volume líquido extracelular (VLEC), pelo que faz sentido a redução da sua ingestão, principalmente, na DRC, na qual é frequente o compromisso da regulação do sódio extracelular. Contudo, nem toda a DRC está associada à expansão do VLEC – nefropatias expoliadoras de sódio –, sendo frequente a depleção de volume e consequente apresentação de um quadro hipotensivo. Não deve ser imposta uma redução da sua ingestão nestes doentes, salvo quando está presente HTA.

A NKF-K/DOQI recomenda a dieta DASH os estádios 1 e 2 da DRC, porém é desaconselhada nos restantes estádios da DRC (Tabela VI). As dietas ricas em proteínas estão contra-indicadas por este grupo de trabalho, que recomendam para o estádio 3 e 4 uma ingestão de 0,75 e 0,6g/kg/dia, respectivamente. Estas indicações são baseadas em observações que correlacionam a diminuição do aporte proteico com a redução do seu catabolismo, resultando na menor formação de produtos nitrogenado e iões inorgânico que contribuem para o síndrome urémico. Alguns estudos também indicam que esta medida contribui para o atraso na evolução da doença renal, possivelmente por redução do estímulo fibrogénico no espaço tubulointersticial. Esta restrição dietética poderá ter um papel sinérgico com o efeito anti-proteinúrico de alguns anti-hipertensores utilizados. Apesar de todas estas considerações, não se sabe qual o valor óptimo capaz de atrasar, de forma máxima, a evolução da DRC e de manter o aporte necessário.

Contudo, uma meta-análise (Robertson et al., 2007) comparou 12 estudos realizados na área, nos quais os doentes do grupo de intervenção eram submetidos a pelo menos quatro meses de restrição de proteínas (0,7-1,1g/kg/dia). Nove destes estudos eram controlados e randomizados, enquanto 3 eram estudos antes versus depois.

De todos, apenas um utilizou como “endpoints” a DRT ou falecimento, independentemente da causa, o qual revelou uma diminuição do risco relativo de 0,23 nos doentes que tinham adoptado a dieta pobre em proteínas. No entanto, em função dos resultados – 7 dos estudos randomizados nos pacientes com DM tipo 1 tiveram apenas uma redução da curva de declínio da TFG em apenas 0,1mL/min/mês, enquanto que noutra, com doentes com DM tipo 2, não se verificou uma melhoria inquestionável –, o grupo concluiu que não se verificavam benefícios estatisticamente significativos com a adopção de uma dieta restritiva. Um destes estudos mostrou, inclusive, casos de malnutrição no grupo com este tipo de dieta, que agravavam o estado clínico dos doentes. É no entanto, importante salientar, que estas observações foram realizadas num período de 4 meses, talvez demasiado curto, além da própria adesão dos doentes ser, por vezes, questionável.

A malnutrição associada à restrição proteica tem levado alguns autores a estudar a possibilidade de suplementar as dietas com cetoanálogos de aminoácidos essenciais. No estudo de Bellizzi V et al. (2006), foram comparados os benefícios de uma dieta muito baixa em proteínas suplementada com cetoanálogos (DMBP+CA), a dieta pobre em proteínas (DPP) e a dieta livre (DL). Nos 110 doentes com DRC (estádio 4 e 5) foram inicialmente submetidos a DPP, dos quais 30 aceitaram a DMBP+CA, 57 a DPP e 23 a DL. Ao fim de 6 meses, constatou-se que apenas os doentes com DMBP+CA apresentavam reduções significativas da PA, de  $143\pm 19/84\pm 10$ mmHg para  $128\pm 16/78\pm 7$ mmHg, independentemente do controlo com antihipertensores. Neste trabalho, verificou-se que a excreção urinária de ureia se correlacionava com a excreção de sódio, que no grupo de intervenção estava reduzida de  $181\pm 32$ mEq/dia para  $131\pm 36$ mEq/dia. Na análise de regressão, a PA foi correlacionada, independentemente, com a excreção urinária de sódio e com a DMBP+CA, mas não com a diminuição da

ingestão de proteínas, permitindo concluir que, na DRC avançada, os efeitos antihipertensores da DMBP+CA resultam, apenas, da diminuída ingestão de sal, do tipo de proteínas administrado e da suplementação com cetoanálogos. Num outro estudo mais recente (Chang et al., 2009), 120 doentes com DRC nos estádios 3 e 4 foram submetidos, inicialmente, a DPP durante 6 meses, à qual, no fim deste período, foi acrescentado um suplemento de cetoanálogos durante mais 6 meses. Os resultados deste trabalho foram: redução significativa da curva de declínio da TFG no período de suplementação e diminuição do colesterol total, mantendo sempre constantes os valores da albuminémia. Estes efeitos eram, no entanto, mais marcados nos doentes com uma albumina sérica basal mais alta e nos diabéticos. Os autores determinaram, portanto, que a suplementação da DPP com cetoanálogos conseguia atrasar a progressão da DRC sem perturbar o estado nutricional do doente, reconhecendo a albumina sérica inicial como possível factor independente.

Perante, os dados apresentados, poderá propor-se que os doentes sejam, de facto, submetidos a uma dieta com restrição proteica, devendo ter-se sempre em atenção que na presença de um doente malnutrido sejam tomadas medidas de suplementação dietética, nomeadamente com cetoanálogos.

A DRC comporta, também, um risco aumentado de hipercaliémia, visto a excreção do potássio estar, habitualmente, comprometida, além do uso de diuréticos, IECAs e ARAs ser comum. Neste sentido, as dietas ricas em vegetais e frutas, tal como a dieta DASH, devem ser preteridas mediante níveis de caliémia altos. Este tipo de medidas vai um pouco em contra-senso às medidas gerais de profilaxia das doenças cardiovasculares, devendo, por isso, serem controladas mediante as necessidades individuais do doente. Os substitutos de sal alimentar, uma vez que também incorporam elevadas concentrações de potássio, estão também contra-indicados.

Além do potássio e do sódio, também outros iões, como o fósforo se poderão encontrar aumentados. A alta concentração do fósforo, nestes doentes, é consequência da diminuída excreção renal e do hiperparatiroidismo secundário, predispondo para doença óssea e acumulação de depósitos de fosfato de cálcio vasculares e em diversos tecidos moles. A ingestão diária de fósforo deve, portanto, ser tomada em consideração, estando recomendada a ingestão de 0,8 a 1,0g/dia nos estádios 3 e 4 e de 1,7g/dia nos estádios iniciais.

## MODIFICAÇÕES DO ESTILO DE VIDA

O actual estilo de vida sedentário e facilitador das sociedades modernas veio aumentar, consideravelmente, a prevalência de patologias crónicas, destacando-se as do foro cardiovascular. A actuação a este nível deve ser instituída, sempre que, se identifiquem factores potencialmente causadores ou agravantes de HTA.

A obesidade constitui um importante problema de saúde, na qual inúmeras doenças encontram o terreno ideal para se desenvolverem, como é o caso da HTA. Padrões específicos de distribuição da gordura corporal, como o aumento da adiposidade visceral ou central, estão particularmente associados ao seu desenvolvimento. A simples determinação do índice de massa corporal, que serve genericamente para determinar o grau de obesidade, parece não ser o melhor método de a correlacionar com o risco cardiovascular e de aumento da PA, aliás, neste aspecto a relação perímetro abdominal/cintura parece reflectir melhor esses riscos, uma vez que, consegue aferir melhor a distribuição da gordura abdominal. O mecanismo pelo qual a

obesidade está associada ao aumento da PA não está bem definido, apesar se reconhecer uma associação com a insulino-resistência.

Neste sentido, o exercício físico aeróbio assume um importante papel. As recomendações de diversas organizações incluem a prática de exercício, de intensidade moderada, durante cerca de 30 minutos durante pelo menos 3 vezes por semana, sendo o exercício moderado definido como sendo aquele para o qual a frequência cardíaca é 50-70% da máxima ( $FC_{Max} = 220 - \text{idade em anos}$ ) (Nadar & Lip, 2009).

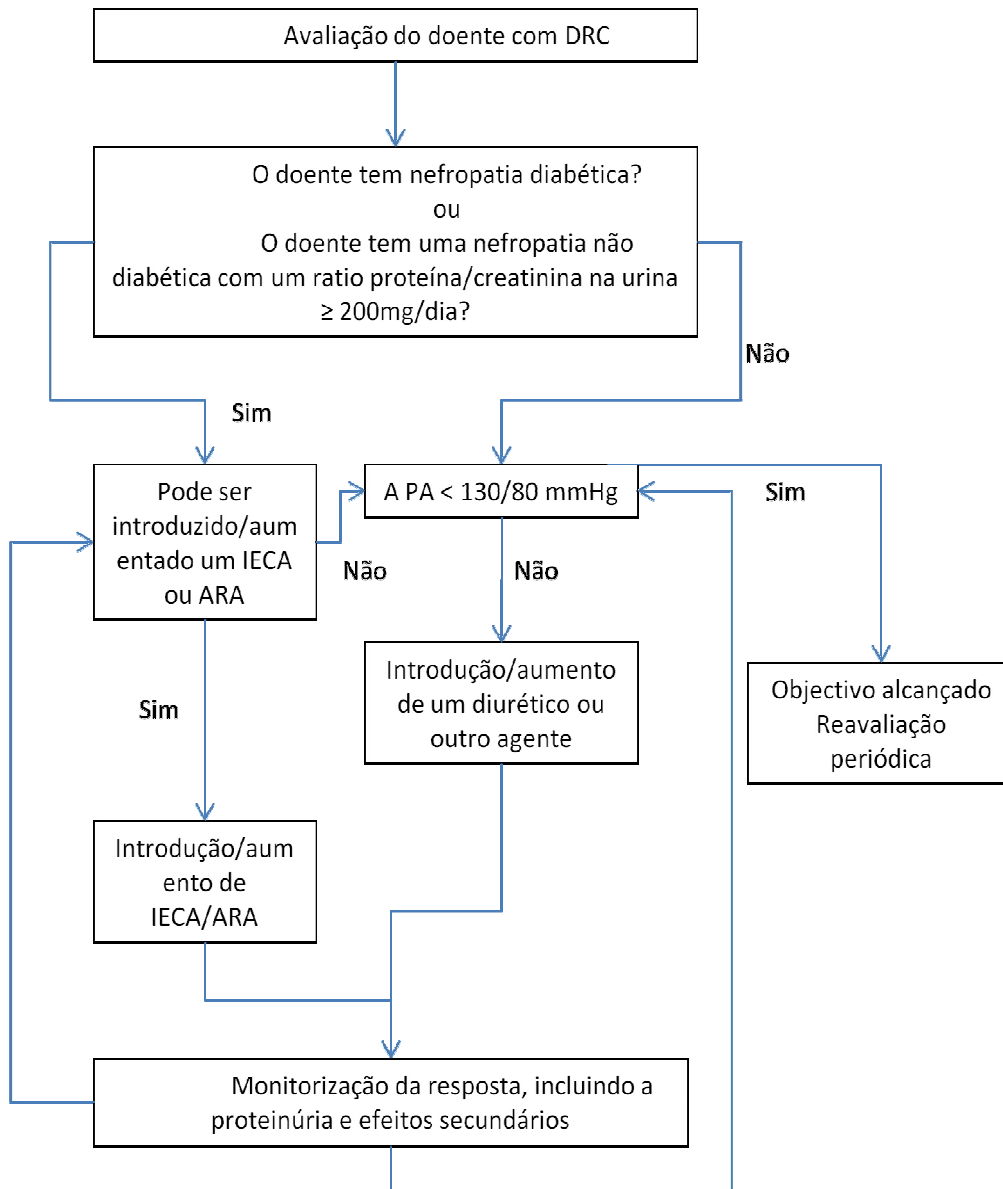
Uma meta-análise de Whelton et al. (2002) veio confirmar os benefícios do exercício físico sobre a PA, o qual reduzia significativamente a PA sistólica e diastólica para todos os tipos de exercício e para todas as populações estudada (excepto na PAd em doentes mais idosos). Neste estudo, nenhum plano de exercícios específico apresentou vantagens em comparação com os restantes, embora todos sugiram que deva ser praticado moderada e regularmente.

Outros determinantes do aumento da PA são o consumo abusivo de álcool, o tabaco e o stress psicológico, os quais deverão ser abolidos progressivamente.

## TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

O doente renal crónico é um excelente candidato à terapêutica antihipertensiva, independentemente, de coexistir HTA. Os fármacos antihipertensores com reconhecido benefício no atraso da progressão da DRC (Tabela 7) são correntemente denominados como “agentes preferidos” e constituem uma pedra angular no tratamento médico da IRC.

Antes de iniciar qualquer atitude terapêutica nestes doentes é crucial que seja feita uma investigação aprofundada dos mecanismos subjacentes à doença renal crónica e à HTA. O doente renal poderá ter, concomitantemente, uma causa secundária para a sua HTA, que merece uma abordagem específica, muitas vezes diferentes da adoptada a seguir (Figura 8).



**Figura 8:** Terapêutica farmacológica anti-hipertensiva na doença renal crónica.

*Adaptado de: NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) (2004) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 43:1-290.*

A questão de qual o agente anti-hipertensivo que deverá ser utilizado primariamente na DRC é relativamente consensual para os fármacos modificadores do SRAA: IECA e ARA. O uso de diuréticos é uma mais-valia no arsenal terapêutico uma vez que os seus efeitos sobre o volume potenciam a redução da PA pelos IECA e ARA. Estes são, portanto, uma escolha válida como associação ou alternativa. Outros fármacos, utilizados na prática clínica, que também se poderão associar são os bloqueadores beta-adrenérgicos (B $\beta$ ) e os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC).

**Tabela 7:** Hipertensão e antihipertensores na doença renal crónica, recomendações da NKF-K/DOQI.

<b>Nefropatia diabética</b>						
<b>Avaliação Clínica</b>	<b>PA a atingir</b>		<b>Agentes Preferidos</b>		<b>Agentes alternativos para atingir a PA alvo</b>	
PA $\geq$ 130/80 mmHg	<130/80 mmHg	B	IECA ou ARA	A	Diurético preferível a BCC ou B $\beta$	A
PA <130/80mmHg			IECA ou ARA	A		
<b>Nefropatia não diabética</b>						
PA $\geq$ 130/80 mmHg e ratio proteinúria/creatininúria $\geq$ 200mg/g	<130/80mmHg	A	IECA ou ARA	A	Diurético preferível a BCC ou B $\beta$	A
PA $\geq$ 130/80 mmHg e ratio proteinúria/creatininúria < 200mg/g	<130/80mmHg	B	Nenhum		Diurético preferível a IECA, ARA, BCC ou B $\beta$	A
PA <130/80 mmHg e ratio proteinúria/creatininúria $\geq$ 200mg/g			IECA ou ARA	C	Diurético preferível a BCC ou B $\beta$	A
PA <130/80 mmHg e ratio proteinúria/creatininúria < 200mg/g	Nenhum					

Transplantado Renal						
PA $\geq$ 130/80 mmHg	<130/80mmHg	B	Nenhum		BCC, diuréticos, IECA, ARA	B
PA <130/80 mmHg	Nenhum					

*Adaptado de: NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) (2004) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 43:1-290.*

## IECAS E ARAS

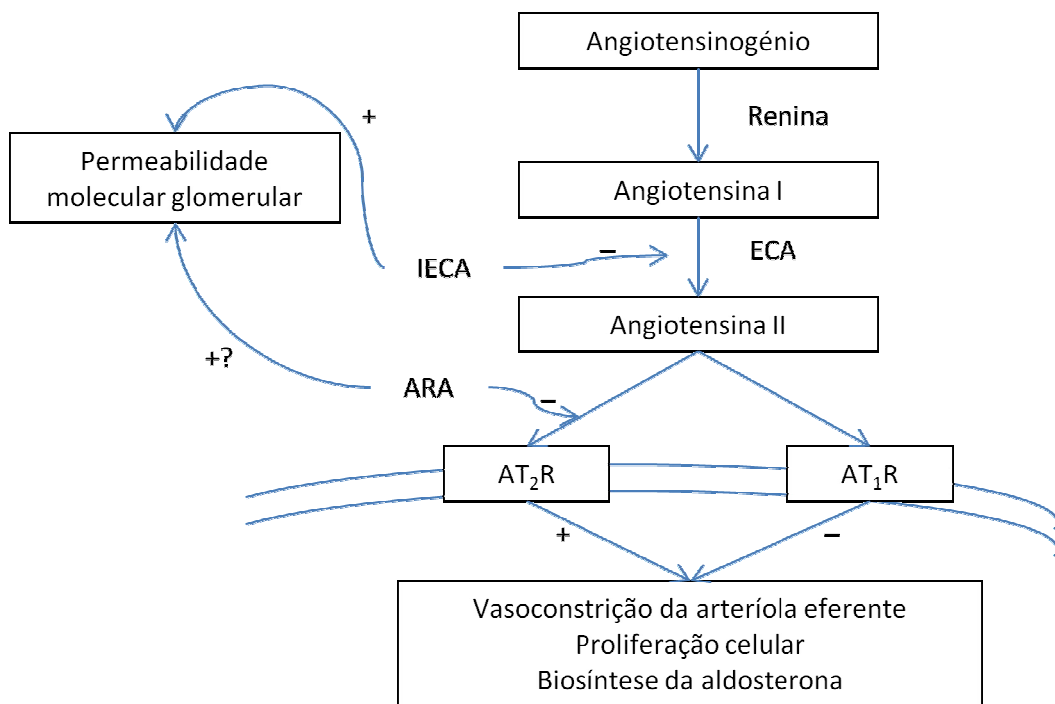
A síntese de ATII depende em grande parte da actividade da renina. A renina actua no angiotensinogénio, formando a angiotensina I, o substrato para a enzima de conversão (ECA). A ECA é responsável pela conversão de aproximadamente 60% da ATI em ATII, sendo a restante produzida por acção de outras proteases como a quimase. Esta molécula interage depois com dois subtipos de receptores major: AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub>. Os efeitos patológicos principais fazem-se à custa das acções mediadas pelos receptores AT<sub>1</sub>, que de um modo geral são responsáveis pela vasoconstrição, libertação da aldosterona pelas glândulas supra-renais, retenção de sódio e água, remodelação vascular e aumento do TGF $\beta$  e stress oxidativo. As acções do subtipo AT<sub>2</sub> são menos conhecidas, embora se reconheçam que sejam potencialmente benéficos, por contrabalançarem os efeitos dos receptores AT<sub>1</sub>.

Os IECA actuam no SRAA diminuindo a formação de angiotensina II por inibição da ECA, e que resulta na diminuição da ATII e aumento das bradicininas. Pelo facto destes fármacos não conseguirem suprimir por completo a sua produção, o



tratamento prolongado pode condicionar um aumento da molécula em virtude do aumento compensatório das outras enzimas como a quimase, processo conhecido como mecanismo de escape dos IECA.

Os ARA actuam também no SRAA, mas através de um mecanismo diferente – antagonizam, exclusivamente, os receptores do subtipo AT1, um efeito que se não tiver oposição promove o aumento da produção de ATII, com conseqüente aumento da estimulação dos AT2 e também dos AT1 (antagonismo competitivo). Deste modo, o uso destes fármacos em combinação poderá ser apropriado, uma vez que, o efeito sinérgico poderá ultrapassar as falhas utilização isolada de cada um, particularmente da resistência do tratamento a longo prazo com IECA (Griffin & Bidani, 2006).



**Figura 9:** Sistema renina-angiotensina, acções da angiotensina II e locais de actuação dos IECA/ARA.

*Adaptado de: Griffin K, Bidani A (2006) Progression of renal disease: renoprotective specificity of renin-angiotensin system blockade. Clin J Am Soc Nephrol 1:1054-1065.*

Estes fármacos conseguem uma maior redução da PA se o mecanismo subjacente depender principalmente do SRAA. No caso de expansão do VLEC, o eixo renina-angiotensina que já está inibido, determina a perda de eficácia destes fármacos. No estudo “African-American Study of Kidney Disease and Hypertension” (AASK), a maior prevalência de hipertensão mediada por volume nos afro-americanos com hipertensão essencial justifica, parcialmente, a resistência ao tratamento com IECA/ARA comparativamente aos caucasianos. Apesar de, nos doentes renais crónicos, a HTA ser consequência da expansão volémica é frequente associação à disfunção do SRAA, facto, que explica a boa resposta a estes fármacos.

Entretanto, alguns estudos parecem não mostrar grandes vantagens à utilização deste grupo farmacológico. O estudo mais significativo é o "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) (Rahman M et al., 2002), um dos maiores realizados na área, que comparou os benefícios entre um IECA – lisinopril 10 a 40mg/dia, um diurético tiazídico – clorotalidona 12,5 a 25mg/dia – e um BCC dihidropiridínico – amlodipina 2,5 a 10mg/dia – sobre a função renal e desenvolvimento da DRT. Nos 33357 doentes diabéticos tipo 2, acima de 55 anos, hipertensos e com, pelo menos, um factor de risco adicional para DCV deste estudo, concluiu-se que nem o IECA nem o BCC apresentava uma maior acção antihipertensiva ao fim de 4,9 anos.

Contudo, os modificadores do SRAA são largamente aconselhados com base em vários ensaios clínicos e meta-análises que evidenciaram grande redução da proteinúria e melhores resultados globais, em comparação com outros regimes anti-hipertensivos.

O estudo que conduziu, pela primeira vez, à aprovação dos IECA no tratamento da DRC foi o “The Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on

Diabetic Nephropathy” desenvolvido pelo “Collaborative Study Group” (Lewis et al., 1993). Este grupo estudou uma população de 409 diabéticos do tipo 1, pretendendo comparar os efeitos dos IECA versus placebo, independentemente do controlo da PA. A administração de 25mg de captopril comparada com o placebo apresentava uma redução do risco relativo de 48 %, para a duplicação da creatinina aos 3 anos, bem como do risco combinado de morte, diálise ou transplantação.

O trabalho de Maschio G et al. (1999), aplicando o estudo à população não diabética, veio reforçar esta hipótese. Este estudo europeu multicentro comprovou a diminuição em 53% do risco relativo de duplicar a creatininémia e da necessidade de TSR aos 3 anos. Já anteriormente, o ensaio “Ramipril Efficacy in Nephropathy” (REIN) Ruggenti et al. (1998) também veio comprovar a superior eficácia dos IECA comparativamente ao placebo, apresentando uma diminuição do risco de progressão para DRT em cerca de 50%.

A meta-análise, de Jafar et al. (2001), é outro estudo que vem corroborar a superioridade destes fármacos. A informação de 11 estudos controlados e randomizados, envolvendo 1860 pacientes, preferencialmente não diabéticos, entre 1977 e 1997 foi compilada e analisada por estes autores. A duração média dos estudos foi de 2,2 anos, durante o qual, os pacientes do grupo dos IECA apresentavam uma redução da PA sistólica e diastólica mais acentuada (4,5 e 2,3mmHg, respectivamente), tal como uma redução da proteinúria de 0,46g/dia. No grupo dos doentes tratados com IECAs, o risco relativo ajustado de progredir para DRT era de 0,69 e o risco relativo combinado de duplicar a creatinina sérica ou de DRT era de 0,70, resultados que se são, amplamente, satisfatórios e promissores. Os riscos relativos aferidos tinham sido previamente ajustados, não se atribuindo importância significativa às variações da PA,

pelo que foi concluído, que estes benefícios se estendiam para além das diferenças tensionais entre ambos os grupos.

Em 1995, os ARAs apareceram no mercado como alternativa aos IECA na inibição do eixo renina-angiotensina-aldosterona. Apesar de ter um mecanismo de acção diferente, os ARAs apresentaram-se como alternativa válida aos IECA na melhoria da hemodinâmica glomerular, revelando-se como equivalentes na renoprotecção em vários modelos da doença renal (Brenner, 2003).

Dois grandes ensaios prospectivos e randomizados avaliaram a eficácia destes medicamentos na nefropatia por DM tipo 2: “The Ibersatan Type 2 Diabetic Nephropathy Trial” (IDNT) e “The Reductions of End Points in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan” (RENAAL). O IDNT (Lewis et al., 2001) avaliou a resposta de um grupo de 1715 doentes à terapêutica anti-hipertensiva com o ibersatan, amlodipina e placebo. Durante os 2,6 anos do estudo, verificou-se uma redução em 20% do risco de duplicação da creatininémia, DRT, ou morte, no grupo do ibersatan comparativamente ao placebo e em 23% em relação à amlodipina, constatando-se uma redução mais acentuada da proteinúria com o ibersatan (33% contra 10% e 6% do placebo e amlodipina, respectivamente). O estudo RENAAAL, realizado com o intuito de avaliar a eficácia de um outro ARA, o losartan, teve a duração de 3,4 anos e estudou 1513 doentes. À imagem do ibersatan, no IDNT, também a progressão da DRC se mostrou diminuída nos doentes do grupo losartan, com redução do risco relativo de duplicar a creatinina sérica, de DRT ou morte em 25%, 28% e 20%, respectivamente. Os 33% de redução da proteinúria também reflectiam a superioridade deste medicamento, sendo que este é um importante factor preditivo da DCV nestes doentes (Brenner et al., 2001).

O estudo “Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease” (COOPERATE) veio testar a hipótese da dupla inibição do eixo renina-angiotensina-aldosterona. A inibição mais intensa deste sistema terá a sua base nos efeitos maiores sobre a HTA, não só a curto como também a longo prazo, através da evicção do efeito de escape dos IECA, e ainda, da possível acumulação dos efeitos nefroprotectores. Nesse trabalho, propôs-se a combinação de um IECA com um ARA em 336 doentes com DRC não diabética durante 3 anos. Verificaram-se maiores reduções da progressão da DRC, comparativamente aos fármacos administrados isoladamente. Apenas 11% dos doentes tratados com a combinação de fármacos duplicou a creatininémia ou evoluiu para DRT, ao contrário dos doentes tratados somente com o trandolapril ou o losartan, que atingiam valores de 23% (Nakao et al., 2003).

Outros estudos foram e têm vindo a ser desenvolvidos no sentido de determinar a verdadeira vantagem destes fármacos em relação aos demais, principalmente abordando o aspecto cardiovascular da HTA em doentes sem insuficiência renal. A importância destes estudos é crucial para a DRC, visto que, frequentemente coexiste polipatologia cardiovascular, responsável pela maior parte dos óbitos nesta população.

Existem algumas considerações a fazer sobre a utilização destes fármacos, nomeadamente a respeito dos seus efeitos secundários. O início do tratamento com estes agentes traz consigo efeitos adversos que justificam, muitas vezes, a diminuição da dosagem ou mesmo a interrupção do fármaco. A incidência destes corresponde a 5-20%, podendo serem subdivididos em quatro grupos: os efeitos devido à interferência do SRAA; a interferência com a actividade doutras enzimas não ECA ou receptores não-AT<sub>1</sub>; as reacções alérgicas; e os efeitos na gravidez. A monitorização dos efeitos secundários revela-se fundamental, no sentido de prevenir o agravamento da doença

renal de base e de evitar quadros clínicos potencialmente fatais, como a hipercaliémia e o angioedema (NKF/KDOQI, 2002).

Outra reacção habitual, nos doentes tratados com IECAs, é a redução inicial e transitória da TFG, e que pode levar, o clínico menos atento, a suspender um medicamento adequado, num pressuposto falso de falência terapêutica.

**Tabela VIII: Reacções adversas associadas à medicação com IECA/ARA.**

<b>Reacções Adversas</b>	<b>Comentário</b>
<b>Bloqueio dos AT1 e inibição da ECA</b>	<b>Relacionado com a dose</b>
Hipotensão (PAs < 100mmHg)	Habitualmente após início da terapêutica ou aumento da dose
Agravamento da função renal/Insuficiência renal crónica	Risco aumentado nos doentes com compromisso do fluxo renal
Hipercaliémia	Mais comum em diabéticos medicados com AINEs, diuréticos poupadores de K <sup>+</sup> , suplementos de K <sup>+</sup> Mais comum com os IECA
<b>Inibição de enzimas/receptores (excepto ECA/AT1)</b>	<b>Relacionado com a dose</b>
Tosse	10-20% com os IECA, raro com os ARA
Edema angioneurótico	<1% (mais comum em afro-americanos que em caucasianos)
<b>Reacções Alérgicas</b>	
Rash cutâneo	Até 10% com captopril
Neutropenia/Agranulocitose	<1% Maior risco nos doentes com conectivopatias
Gravidez	Até 6% com captopril.
Toxicidade renal e pulmonar	Contra-indicados nos 2º e 3º trimestres; Devem ser evitados durante a gravidez

*Adaptado de: NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) (2004) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 43:1-290.*

Visando aumentar a eficácia do tratamento e minimizar a iatrogenia, a NKF recomenda que o início do tratamento seja feito com uma dose moderada, a qual deverá ser imediatamente ajustada perante a confirmação de acções nocivas sobre o doente. Na ausência destas poder-se-á aumentar a dose em intervalos de 4 a 8 semanas. O início do tratamento ou aumento das doses impõe sempre uma avaliação prévia de determinados parâmetros, de entre os quais: a PA, a TFG e o potássio sérico. Na sequência do estudo inicial, a frequência com que o doente deve ser reavaliado depende em muito dos próprios valores determinados anteriormente (Tabela IX).

**Tabela IX:** Valores analíticos que regem a vigilância no tratamento da doença renal crónica com modificadores do SRAA.

PA sistólica	≥120	110-119	<110	mmHg
TFG	≥60	30-59	<30	mL/min/1.73m <sup>2</sup>
Declínio da TFG	<15	15-30 (ou <15*)	>30	%
K+ sérico	≤4,5	4,6-5,0	>5,0	mEq/L
<b>Intervalo de reavaliação no início do tratamento ou aumento da dose</b>	4-12	2-4	≤2	Semanas
<b>Intervalo de reavaliação após estabilização da dose</b>	6-12	3-6	1-3	Meses
*aplicado à dose de manutenção É o valor mais alto de qualquer um parâmetro que determina o período de vigilância.				

*Adaptado de: NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) (2004) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 43:1-290.*

Estas considerações acerca da reavaliação devem ser, sobretudo, de orientação, deixando ao encargo do próprio médico a responsabilidade de personalizar a vigilância do doente. Exemplificando: o seguimento do doente jovem com PA abaixo de 120mmHg pode ser mais longo que aquele considerado para valores de PA abaixo de 120mmHg (2-4 semanas após início ou subida da dose de um fármaco, ou 3-6 após estabilização da dose).

## DIURÉTICOS

Não é raro que o controlo da PA ideal na DRC venha a necessitar de mais que um agente farmacológico. Na doença renal crónica diabética são precisos, em média de 2,6 agentes, para conseguir atingir uma PAM de 138mmHg, com a PA-alvo <135mmHg segundo o estudo IDNT, (Lewis, et al., 2001); no ensaio RENAAL, (Nielsen et al., 1994) são necessários 2,7 para uma PA de 141mmHg, tendo como alvo valores abaixo de 140mmHg; no mesmo sentido o estudo AASK que incidiu sobre a doença renal não-diabética, também constatou que eram usados 3,5 agentes para reduzir a PA até 125/76mmHg e 2,7 para a PA de 140/84mmHg (Wright et al., 2002). Outro estudo da MDRD sobre a população não diabética demonstrou que, também o recurso a dois agentes era essencial para se conseguir uma PA de 125/78mmHg.

Os diuréticos são fármacos universalmente utilizados nesta patologia e, frequentemente, escolhidos para se associarem a outros e assim alcançar as metas traçadas. Esta classe de fármacos pode ser dividida em 3 subgrupos, conforme o seu princípio de acção: os tiazídicos, os diuréticos da ansa e os poupadores de potássio (Tabela X).



**Tabela X:** Características dos diuréticos.

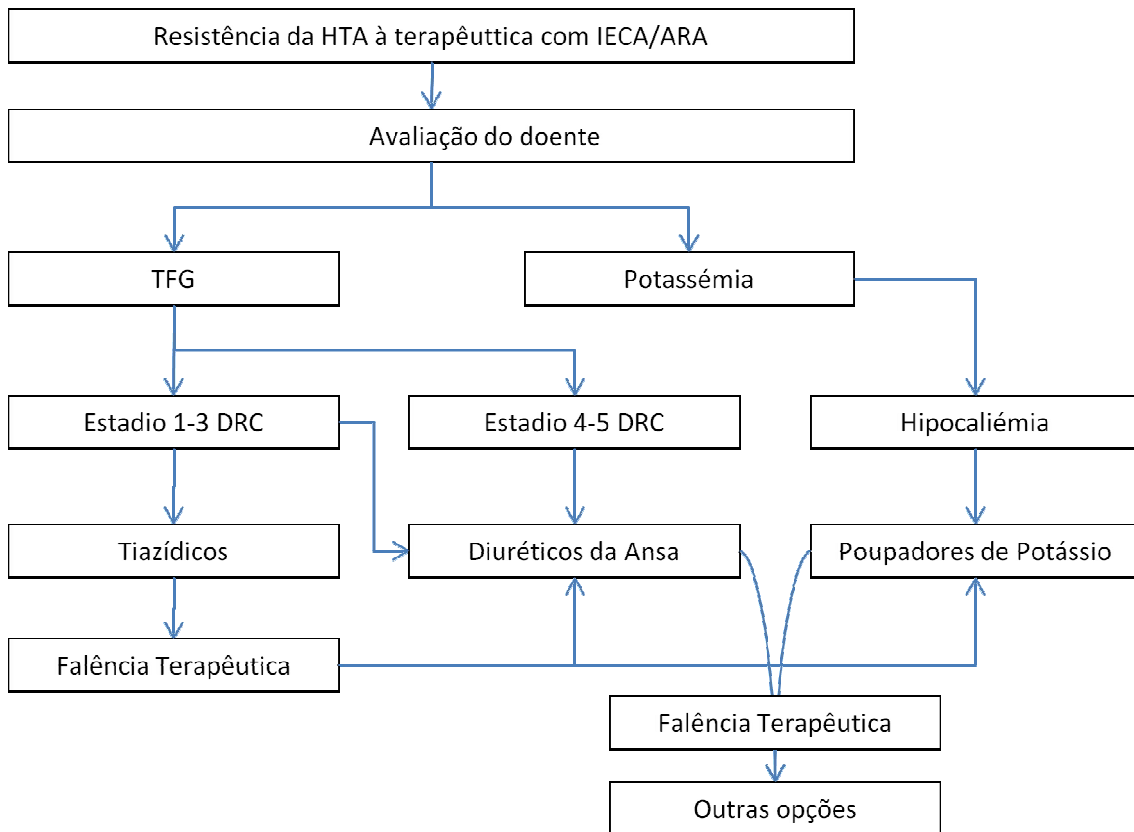
	<b>Tiazídicos</b>	<b>Diuréticos da ansa</b>	<b>Poupadores de potássio</b>
<b>Farmacodinâmica</b>	Aumento da excreção de Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> e Mg <sup>2+</sup> Diminuição da excreção de Ca <sup>2+</sup>	Aumento da excreção de Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup> e H <sup>+</sup>	Aumento da excreção de Na <sup>+</sup> Diminuição da excreção de K <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup> e H <sup>+</sup>
<b>Local de acção</b>	Túbulo contornado distal	Ramo espesso da ansa de Henle	Ducto colector
<b>Libertação no local de acção</b>	Transportador aniónico orgânico no túbulo contornado proximal (TCP)	Transportador aniónico orgânico no TCP	Transportador aniónico orgânico no TCP
<b>Enzimas inibidas</b>	Co-transportador apical Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup>	Cotransportador Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /2Cl <sup>-</sup>	Canais de Na <sup>+</sup> epiteliais (triantereno e amiloride) Receptores mineralocorticoides (antagonistas da aldosterona)
<b>Filtrado reabsorvido no local de acção</b>	6-11%	20-30%	<5%
<b>Biodisponibilidade</b>	40-90%	50-100%	30-90%
<b>Via de eliminação</b>	Fígado/Rim	Fígado /Rim	Fígado/Rim
<b>Semi-vida</b>	2,5-60 horas	1-5 horas	2-26 horas
<b>Posologia diária habitual</b>	1	2	1 ou 2
<b>Exemplos de fármacos</b>	Hidroclortiazida, Clortalidona, metazolona, indapamida, bendroflumetiazida	Furosemido, Torsemido, Bumetanido.	Amiloride, Triantereno e Antagonista da aldosterona: Espironolactona, Canrenona e Eplerenona

*Adaptado de: NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) (2004) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 43:1-290.*

Nos diversos estudos realizados para aferir a eficácia dos IECA/ARA foram sistematicamente, utilizados os diuréticos com o intuito de equilibrar as PA entre os vários grupos, como o estudo AASK, no qual 74% dos doentes do grupo IECA

receberam furosemido (Agodoa et al., 2001; Brenner et al., 2001 & Lewis et al., 2001). Existe uma base teórica forte que sustenta o recurso a esta associação de fármacos. Os diuréticos são utilizados para controlar a expansão de VLEC, sendo recomendados pela JNC7, como “agentes preferidos” no controlo da PA na HTA essencial em pacientes sem DRC (Chobanian et al., 2003). A retenção de sódio ocorre quando surge um desequilíbrio entre a sua ingestão e a excreção a favor do primeiro, conduzindo a uma expansão da volémia. Este fenómeno é comum nos doentes renais crónicos, que vêm a sua excreção comprometida por reduzida TFG e/ou aumento da reabsorção de sódio. Os diuréticos actuam, primariamente, por diminuição da reabsorção tubular de sódio, conduzindo à sua maior excreção e, indirectamente, à eliminação de água, por arrastamento, revertendo, deste modo, o estado hipervolémico e diminuindo a PA.

Como já foi referido, quando ocorre a redução da volémia, desencadeia-se uma resposta do organismo, através de vias do tipo baroreceptores e neurohumorais, com especial destaque para o SRAA, que tenta compensar a depleção intravascular com vasoconstrição e, subsequente aumento da resistência vascular, esbatendo o efeito dos diuréticos. Torna-se, então, lógico que a associação de fármacos que bloqueiem este mecanismo, como os IECA/ARA, possam ser, extremamente, úteis na redução da PA.



**Figura 10:** Algoritmo do tratamento da hipertensão arterial na doença renal crónica com diuréticos.

*Adaptado de: NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) (2004) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 43:1-290.*

Os tiazídicos são responsáveis pela inibição do co-transportador  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  no TCD, diminuindo a reabsorção de sódio e de água, resultando numa maior diurese. À semelhança do que é observado nos modificadores do SRAA, também estes, quando administrados durante um longo período, parecem ter um efeito renoprotector adjuvante, paralelo ao da PA. Porém, estes fármacos são, geralmente, de baixa potência, pelo que só devem ser utilizados nos estádios 1 a 3 da DRC. Nos estádios mais avançados da DRC, os tiazídicos não deverão ser prescritos visto ser, extremamente, comum a falência terapêutica.

Em oposição, os diuréticos da ansa são medicamentos extremamente potentes e eficazes na rápida redução da PA, fazendo com sejam os diuréticos mais usados na DRC. Podem ser uma alternativa aos tiazídicos quando não se consegue atingir uma PA inferior a 130/80mmHg ou caso os doentes desenvolvam sintomatologia compatível com a expansão de volume. Contudo, em razão da sua potência, também as complicações iatrogénicas, do uso de diuréticos de ansa, são mais frequentes.

A inclusão destes fármacos na tabela terapêutica de doentes tratados com IECA/ARA, assume uma grande importância na regulação do potássio. Os diuréticos de ansa e tiazídicos induzem a hipocaliémia, por promoverem uma maior concentração de sódio no ducto colector, desencadeando uma maior absorção de sódio em troca da maior excreção de potássio (antiporte  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ). Portanto, quando o doente está medicado com um inibidor do SRAA, os efeitos hipercaliémiantes podem ser contrabalançados através de um diurético tiazídico ou de ansa, podendo mesmo, aumentar-se a dose dos fármacos utilizados, caso não se tenha conseguido atingir a PA pretendida.

Existe um outro grupo de diuréticos cuja acção, em oposição aos anteriores, favorece o aumento de potássio: os poupadores de potássio. Por sua vez, estes são divididos em dois grupos menores consoante o seu mecanismo de acção: os que inibem o antiporte  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  no ducto colector, (amiloride e triantereno) e os antagonistas da aldosterona (espironolactona e canrenona). Estes fármacos têm, nos quadros hipocaliémicos e na HTA resistente, as suas maiores aplicações. No entanto, pelo seu efeito intrínseco sobre esse ião e, uma vez que, a retenção desse iões e a insulinoresistência (obesidade e nefropatia diabética) são problemas frequentes na DRC, esta classe de diuréticos deve ser usada com muita precaução. A terapêutica prévia ou a perspectiva de utilização de IECA/ARA devem ser tidas em conta quando se pondera o recurso aos poupadores de potássio, o qual deve ser iniciado com baixas doses,

aumentadas sucessivamente e, sempre, com apertada monitorização clínica e bioquímica.

Os antagonistas da aldosterona são agentes que competem directamente pelo receptor da hormona e, tendo em conta os seus diversos efeitos ao nível da remodelação do miocárdio, vasos sistémicos e glomérulo, estão indicados nos quadros de disfunção sistólica associados a hipocaliémia. Porém, as indicações para este tratamento são mais amplas e devem-se ter em conta perante o doente renal crónico (Tabela XI).

**Tabela XI:** Possíveis indicações dos antagonistas da aldosterona

<ul style="list-style-type: none"><li>• Complemento no tratamento da proteinúria em doentes já medicados com IECA ou ARA</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamento da disfunção sistólica</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Potenciação da diurese nos diuréticos de ansa e tiazídicos numa região tubular diferente</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Contrariar os efeitos da hipocaliémia decorrente do uso de diuréticos espoliadores de <math>K^+</math></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamento da HTA relacionada com a obesidade ou apneia do sono</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamento do hiperaldosteronismo</li></ul>

*Adaptado de: Hirsch S (2008) An update on proteinuric chronic kidney disease: the dual goal approach. Cleve Clin J Med 75:705-713.*

Os efeitos secundários dos diuréticos devem também ser alvo de uma avaliação regular, sendo esta determinada pelo estado de volémia (avaliada pela PA e TFG), concentração do potássio e outros distúrbios electrolíticos. A depleção de volume pode ocorrer nestes doentes, traduzindo-se, clinicamente, pela sensação de cabeça leve, perda de peso, desaparecimento dos edemas, alteração do turgor cutâneo e diminuição da PA

ou aumento da FC em resposta a transição da posição sentado/decúbito para o ortostatismo (PAs <10/15mmHg; PAd <10/5mmHg; aumento do pulso em 10bpm).

Tal como na medicação com IECA/ARA, existem protocolos de vigilância da medicação com diuréticos na DRC, determinados por estes parâmetros (Tabela XII).

**Tabela XII:** Valores analíticos que regem a vigilância no tratamento da doença renal crónica com diuréticos.

PA sistólica (mmHg)	≥120	110-119	<110	mmHg
TFG (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	≥60	30-59	<30	mL/min/1.73m <sup>2</sup>
Declínio inicial da TFG (%)	<15	15-30 (ou <15*)	>30	%
K <sup>+</sup> sérico (mEq/L) para os diuréticos de ansa e tiazídicos	>4,5	4,1-4,5	≤4,0	mEq/L
K <sup>+</sup> sérico (mEq/L) para os poupadores de K <sup>+</sup>	≤4,0	4,1-4,5	>4,5	mEq/L
<b>Intervalo de reavaliação no início do tratamento ou aumento de dose (Semanas)</b>	4-12	2-4	≤2	Semanas
<b>Intervalo de reavaliação após estabilização da dose (Meses)</b>	6-12	3-6	1-3	Meses
*aplicado à dose de manutenção				

*Adaptado de: NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) (2004) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 43:1-290.*

## BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Actualmente muito utilizados no tratamento da HTA essencial, estes fármacos não são considerados os agentes preferidos na DRC, sendo actualmente preteridos para os IECA/ARA e diuréticos. Os bloqueadores dos canais de cálcio são vasodilatadores que actuam através de um mecanismo directo de frenação da entrada de  $Ca^{2+}$ , inibindo, assim, a contracção do músculo liso vascular. Teoriza-se também que algumas propriedades destes fármacos lhe confirmam o título de renoprotectores, nomeadamente através da inibição do crescimento tecidual, diminuição do estímulo mitogénico de citocinas e factores de crescimento que utilizam as vias do cálcio intracelular para actuar. Além destes, os BCC também parecem reduzir o dano na membrana celular produzido por ROS e pela activação das fosfolipases e o dano mesangial mediado pela ATII. Apesar de todas estas teorias levadas a cabo experimentalmente, a evidência clínica sobre este tema é extremamente inconsistente (Locatelli et al., 2002).

Existem três classes de BCC: os dihidropiridínicos (amlodipina, nifedipina, outros), as benzotiazepinas (diltiazem) e as fenilalquilaminas (verapamil). Independentemente de qualquer uma dessas classes conseguir uma redução da PA a variação na renoprotecção é variável entre classes, principalmente entre as dihidropiridinas(dp) e os BCC não dihidropiridínicos (ndp). No estudo desenvolvido por Maki et al. (1995) a combinação IECA/BCCndp revelou ser capaz de reduzir a proteinúria, resposta que não se observava com a combinação IECA/BCCdp. Uma meta-análise, de Gansevoort et al. (1993), confirmou a importância do tipo de BCC na resposta proteinúrica: a nifedipina (BCCdp) apenas induzia uma diminuição ligeira da proteinúria (-8.0%) apesar da redução da PA em 14,3%, enquanto que com outros BCC se observava uma redução significativa da proteinúria (20,7%) em oposição às modestas reduções da PA (10,4%).

O estudo da MDRD, embora não tenha sido desenhado para aferir a eficácia dos BCC, é, talvez, um dos maiores estudos que os utilizou no contexto da DRC. Neste trabalho, um dos grupos foi tratado com diltiazem (BCCndp) com o objectivo de normalizar as pressões arteriais entre grupos. Ao fim de quatro anos de follow-up, observou-se não haver um aumento da mortalidade de causa renal quando comparado com o grupo IECA (Peterson et al., 1995).

No estudo de Marin et al. (2001), os 241 doentes com nefropatia não diabética que foram distribuídos aleatoriamente para receberem tratamento com nifedipina (BCCdp) ou fosinopril (IECA) apresentaram pior prognóstico renal no grupo dos BCC ao fim do período de 3 anos de follow-up. Concomitantemente, a proteinúria foi reduzida 57% com o fosinopril e, apenas, 7% no grupo do BCC, simultaneamente, os doentes do primeiro grupo beneficiavam de uma redução adicional da PAs média de 4 a 6mmHg. Apesar da diminuição da PAs poder ter influenciado os resultados, particularmente no respeitante ao ponto referente à proteinúria, o ajuste estatístico comprovou claros benefícios no grupo dos IECA. Como frisado pelos autores, no primeiro ano não houve uma diferença significativa entre os tratamentos, possivelmente porque o fosinopril, tal como todos os IECA induz uma diminuição inicial da TFG. Deste modo, reforça-se, mais uma vez, a importância de um período de follow-up adequado nos estudos destinados a comparar os efeitos renoprotectores dos antihipertensores. Também os estudos IDNT e RENAAL demonstraram um pior prognóstico da evolução da doença renal no grupo de doente tratados com BCC em comparação com o dos IECA, apesar de não terem sido considerados mais nocivos que o grupo controlo.

As discrepâncias de resultados entre o estudo da MDRD e os restantes que utilizaram a amlodipina podem reflectir a diferença de actuação dos BCCndp com os



BCCdp. Uma das explicações apontadas é a capacidade dos BCC interferirem com a capacidade autoreguladora do rim. Todos os BCC provocam vasodilatação da arteríola aferente, permitindo a transmissão linear da hipertensão sistémica ao glomérulo. Porém alguns destes BCC, particularmente os BCCndp, também actuam no vaso eferente, o que permite um escape da pressão, protegendo o glomérulo da hiperpressão glomerular. Outra explicação parece ser a selectividade do bloqueio dos canais de cálcio. Nalguns modelos animais, o bloqueio de canais de cálcio do tipo L parece estar associado a pior prognóstico da glomerulosclerose hipertensiva, ao contrário do bloqueio dos canais T (Locatelli et al., 2002).

À luz da evidência actual, os efeitos renoprotectores dos BCC parecem residir principalmente na sua capacidade de baixar a PA. Os BCC devem, portanto, conseguir um controlo da PA apertado, mantendo-a em valores que não lesionem o rim, uma vez que o tratamento com BCC pressupõe um compromisso da capacidade de autorregulação do fluxo sanguíneo renal. As flutuações da PA, por não aderência a um regime de tratamento intensivo, poderão ser a explicação da falência do tratamento em alguns estudos.

Uma mais-valia do tratamento com os BCC é a sua capacidade de associação a outros fármacos, nomeadamente IECA/ARA. Aliás, esta é uma das recomendações da NKF no tratamento da HTA resistente na DRC. Locatelli et al., (2002) também se interessaram por esta associação, sugerindo que os efeitos deletérios na auto-regulação de fluxo intra-renal dos BCC poderiam, em parte, ser minimizados por uma associação com os modificadores do SRAA. Estudos animais mostraram que há, efectivamente, um fenómeno renoprotector contra a glomerulosclerose, proliferação mesangial e deformação podocitária (Wenzel et al., 1994 & Amann et al., 1995). Também têm surgido alguns estudos, aplicados à espécie humana, que sugerem uma maior redução da

proteinúria relativos ao regime de dupla terapia. Portanto, tanto no modelo animal como no humano, a combinação de fármacos consegue reduções mais acentuadas da PA que a monoterapia com IECA/ARA ou BCC. Logo, o efeito da associação na maior redução da PA não deve ser excluído como variável determinante da maior eficácia na nefroprotecção. Em todo o caso, Bakris et al. (1992) verificaram que a associação do lisinopril com verapamil tinham efeitos protectores que ultrapassavam a, exclusiva, redução da PA. O estudo Nephros tira conclusões ligeiramente diferentes, afirmando que esta combinação traz maiores benefícios para o doente que o BCC isolado (felodipina) mas que, em comparação com o ramipril isolado, os efeitos são sobreponíveis (Herlitz et al., 2001).

Apesar, da maioria da informação disponível não sustentar a superioridade da eficácia da combinação BCC/IECA em relação ao IECA/ARA isolado, também não mostra a sua inferioridade, isto é, na DRC, a utilização desta combinação mostra-se segura, não interferindo, a sua associação, com cada um dos mecanismos antihipertensores e, permitindo uma potencial redução dos efeitos secundários de cada fármaco. Aliás, tendo em conta a necessidade da terapêutica múltipla no controlo antihipertensivo destes doentes, esta combinação apresenta-se como uma alternativa útil, viável e acessível, que deve ser ponderada nos casos mais resistentes, ou sempre que o doente possa beneficiar da utilização de um BCC. Em oposição, a utilização isolada dos BCC, com o intuito de atrasar a progressão renal, deve ser evitada.

## BLOQUEADORES B

O papel do sistema simpático na patogenia da HTA na DRC e na progressão da doença constituem o fundamento da utilização desta classe de antihipertensores. Na DRC, existe um estado de hiperactividade simpática, que promove um aumento da PA, diminuição da TFG e uma aceleração na progressão da nefropatia. Este fenómeno, também se encontra intimamente ligado ao aumento de acidentes cardiovasculares e, conseqüentemente, ao aumento da morbidade e mortalidade.

Segundo Zuanetti et al. (1997), somente até 30% nos doentes hemodialisados estão medicados com B $\beta$ , um dado que preocupa este autor, visto que estes fármacos podem beneficiar os doentes na perspectiva do tratamento e profilaxia da doença cardiovascular (Abbott et al., 2004). A sua utilização está, efectivamente, associada a uma redução da taxa de mortalidade e hospitalização por causa cardiovascular (Cice et al., 2003). As razões da sua baixa utilização poderão estar relacionadas com os seus efeitos hemodinâmicos ou com a dificuldade de controlo da glicemia em doentes insuficiente renais diabéticos ou não diabéticos.

Os B $\beta$  podem ser classificados em dois grandes grupos: os cardioselectivos, se bloquearem, exclusivamente, o receptor  $\beta_1$ ; e os não-selectivos, no caso de bloquearem ambos os receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ . (Tabela XIII)

**Tabela XIII:** Características do Bloqueadores  $\beta$

	<b>Cardioselectivos</b>	<b>Não-selectivos</b>
<b>Receptor <math>\beta</math> alvo</b>	$\beta_1$	$\beta_1$ e $\beta_2$
<b>Ações</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\downarrow</math> PA</li> <li>• <math>\downarrow</math> frequência cardíaca</li> <li>• <math>\downarrow</math> débito cardíaco</li> <li>• <math>\downarrow</math> renina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\downarrow</math> PA</li> <li>• <math>\downarrow</math> frequência cardíaca</li> <li>• <math>\downarrow</math> débito cardíaco</li> <li>• <math>\downarrow</math> renina</li> <li>• <math>\uparrow</math> resistência vascular</li> </ul>
<b>Efeitos secundários</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertrigliceridemia</li> <li>• <math>\downarrow</math> HDL<sub>c</sub></li> <li>• Insulinorresistência</li> <li>• Sedação</li> <li>• Depressão</li> <li>• Alterações gastrointestinais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertrigliceridemia</li> <li>• <math>\downarrow</math> HDL<sub>c</sub></li> <li>• Insulinorresistência</li> <li>• Hipercalemia (DRT)</li> <li>• Sedação</li> <li>• Depressão</li> <li>• Alterações gastrointestinais</li> <li>• Broncoconstrição</li> </ul>
<b>Fármacos</b>	Acebutol, metoprolol, atenolol, nebivolol,	Propranolol, timolol, labetalol, carvedilol*
* também antagoniza o receptor $\alpha_1$ , tem acção vasodilatadora.		

*Adaptado de: Hart P, Bakris G (2007) Should beta-blockers be used to control hypertension in people with chronic kidney disease? Semin Nephrol 27:555-564.*

Os B $\beta$  não-selectivos, além dos efeitos depressores da actividade cardíaca e, consequente, redução do débito cardíaco, também actuam nos receptores  $\beta$  vasculares, reduzindo acção vasodilatadora mediada por estes, uma vez que deixam sem oposição a vasoconstrição  $\alpha_1$ . A adição de um inibidor da actividade  $\alpha_1$  ao B $\beta$  permite o bloqueio da vasoconstrição reflexa, o que contribui para aumentar o fluxo sanguíneo músculo-esquelético, e assim, aumentar a disponibilidade de glicose e a sensibilidade à insulina. Outros efeitos secundários observados com os B $\beta$  incluem a trigliceridemia, diminuição do colesterol-HDL e hipercalemia, esta última observada principalmente com os B $\beta$  não-selectivos na DRT, na doença tubulointersticial e na acidose.

O B $\beta$  não-selectivo, propranolol, diminui a perfusão renal em consequência da redução da pressão de perfusão renal e do débito cardíaco. Estes efeitos do propranolol podem exacerbar a disfunção renal subjacente, logo não devem ser prescritos a doentes renais crónicos. Por outro lado, os B $\beta$  cardioselectivos, como o metoprolol, apresentam uma boa resposta hemodinâmica renal, incluído a diminuição da resistência vascular renal, o que fez deles os primeiros fármacos a serem utilizados no tratamento da HTA na IRC, sendo agora frequentemente utilizados em regime de associação.

Existe também um tipo de B $\beta$  que tem actividade vasodilatadora, de entre os quais o carvedilol, um B $\beta$  não-selectivo com actividade anti- $\alpha$ 1 adrenérgica intrínseca. O carvedilol é um agente potente e seguro capaz de reduzir a PA em insuficientes renais crónicos e, quando associado a outro antihipertensivo como um diurético, adquire um efeito mais potente. Mesmo em doentes transplantados o carvedilol é eficaz na redução da PA, estando também demonstrado ser capaz de minimizar o stress oxidativo e, subsequentemente, a expressão aumentada de citocinas pró-fibróticas, tal como acontece nos doentes medicados com ciclosporina A ou outros imunossuppressores. Deve-se, no entanto, ter em atenção que este B $\beta$  também aumenta os níveis de ciclosporina A, numa percentagem que ronda os 20%, o que exige o ajuste de doses do imunossupressor. A actuação do carvedilol comparada com o metoprolol tem um efeito antihipertensor semelhante, contudo, no primeiro conseguem-se maiores reduções da resistência vascular renal e maior fluxo sanguíneo renal (Hart & Bakris, 2007).

A presença simultânea de DRC e insuficiência cardíaca congestiva também beneficia do uso de um B $\beta$ . O carvedilol, usado durante um ano em hemodialisados com cardiomiopatia dilatada, consegue uma diminuição da dimensão ventricular esquerda e aumento da fracção de ejeção, em cerca 39%, comparativamente com o placebo. A

mortalidade global, no fim do segundo ano, também era reduzida em 49% (Cice et al., 2003).

Quando se perspectiva a redução da albuminúria os IECAs/ARAs são os preferidos, todavia, os B $\beta$  podem ter um efeito sinérgico. De entre os B $\beta$ , o carvedilol é aquele que reduz mais eficazmente a excreção de albumina, independentemente da redução da PA, cuja diminuição é semelhante àquela verificada com o atenolol. Na nefropatia não-diabética com microalbuminúria, consegue-se um decréscimo de 58% do seu valor após três meses de tratamento (Agrawal et al., 1996). Bakris et al., (2004) também concluíram que, em comparação ao metoprolol, o carvedilol estava associado a melhores resultados na redução da proteinúria e progressão para microalbuminúria em associação com um modificador do SRAA nos doentes diabéticos. O estudo realizado por estes autores confirmou uma melhor sensibilidade à insulina e controlo glicémico, com poucas alterações na colesterolémia ou trigliceridémia, proporcional às que se verificam com os B $\beta$  cardioselectivos.

## NOVOS FÁRMACOS

A complexidade dos mecanismos da DRC renal tem levado a comunidade científica a procurar novos fármacos capazes de actuar em áreas bem distintas das até aqui utilizadas, conferindo ao tratamento da IRC uma acção mais abrangente e complementar. Um estudo sobre o antagonismo dos receptores da endotelina (Goddard et al., 2004), previamente demonstrado como estando envolvido no processo de degradação renal, concluiu que os antagonistas dos receptores da endotelina-A eram, além de altamente eficaz na redução da PA, renoprotectores. Os glicosaminoglicanos,

como o sulodexide, têm-se revelado, em ensaios pré-clínicos e estudos-piloto (Lambers Heerspink et al., 2007), como capazes de diminuir a albuminúria, por diminuição do TGF- $\beta$ , reposição da carga negativa na barreira glomerular e inibindo a heparanase-1 nas células do epitélio renal. Mesmo a terapêutica oral com suplementação antioxidativa tem-se mostrado promissora. A abordagem genética poderá ser outro caminho a seguir no tratamento e prevenção da DRC, uma vez que, tal como para os polimorfismos da cromogranina A, poderão haver outras variações genéticas determinantes do seu desenvolvimento.

## UMA ABORDAGEM PRÁTICA

À luz da evidência actual, a JNC7 e a NKF recomendam que o primeiro antihipertensivo a ser utilizado na prevenção da progressão da DRC sejam os modificadores do SRAA: os IECA ou os ARA. Porém tal como já foi referido acima, a grande maioria dos doentes requer múltiplos fármacos para atingir os alvos propostos.

Quando não se observa uma resposta satisfatória com o uso inicial de IECAs/ARAs, a intensificação da inibição do SRAA é recomendada para reduzir a PA e a proteinúria. A inibição adicional deste complexo sistema pode ser conseguida recorrendo ao aumento das doses dos medicamentos já utilizados, à combinação dos dois fármacos ARA e IECA ou, ainda, por adição de um antagonista da aldosterona. Todavia, não existem orientações bem definidas acerca das escolhas das opções terapêuticas ou da sequência a utilizar nestas situações, imperando, assim, o senso clínico.

Da mesma forma, os diversos mecanismos envolvidos na HTA da DRC são extremamente complexos e multifactoriais, devendo o médico estar preparado para actuar em conformidade com os mesmos, nomeadamente quando e como actuar perante HTA e proteinúria resistentes ao tratamento. Uma abordagem terapêutica possível é baseada nos níveis de caliémia e na volémia (Tabela XIV).

**Tabela XIV:** Tratamento da hipertensão arterial na doença renal crónica, em função do valor da potassémia.

Potássio sérico	Hipervolémia	Volémia normal
<5,5mEq/L	Antagonista da aldosterona	IECA ou ARA
>5,5mEq/L	Diurético de ansa	BBC-ndp ou Diurético de ansa

O fármaco de escolha é baseado no nível de potássio sérico e na volémia. O medicamento sugerido pode ser adicionado ou ver as suas doses aumentadas. Os diuréticos de ansa não são nefroprotectores directos, porém, ao reduzirem a caliémia permitem uma subsequente intensificação da inibição do SRAA.

*Adaptado de: Hirsch S (2008) An update on proteinuric chronic kidney disease: the dual goal approach. Cleve Clin J Med 75:705-713.*

O uso dos BCC não-dihidropiridínicos estão indicados quando os níveis de potássio estão aumentados, porém, quando contra-indicados, pelos seus efeitos inotrópicos negativos, pode-se utilizar um diurético caliurético, mesmo que o volume esteja normal. Dada a alta prevalência de excesso de volume na DRC, a diurese empírica também pode reduzir a PA, particularmente, quando estão prescritos outros vasodilatadores.

Porém, nem sempre se conseguem alcançar os dois objectivos em simultâneo, ou seja, a redução da PA não se traduz necessariamente na diminuição da proteinúria. Nesse caso, são sugeridas um conjunto de opções apresentadas na Tabela XV.



**Tabela XV:** Opções de tratamento no doente proteinúrico, normotenso.

<ul style="list-style-type: none"><li>• Interromper qualquer antihipertensivo que não reduza a proteinúria e aumento da inibição do SRAA, ajustando as doses de modo a manter a PA controlada.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aumento do inibidor do SRAA para uma dose supraterapêutica.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Combinação de dois ou mais dos seguintes: IECA, ARA, Antagonista da Aldosterona e Inibidor da renina, ajustando as doses de modo a prevenir o quadro hipotensivo.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Restrição da ingestão de proteínas.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Modificação do IECA para um ARA, ou vice-versa.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Modificação do IECA para o ramipril ou quinapril, no sentido de aumentar a inibição da ECA tecidual.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Prescrição de estatinas, vitamina D, perda de peso.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Considerar a redução adicional da PA, principalmente em jovens não diabéticos.</li></ul>

*Adaptado de: Hirsch S (2008) An update on proteinuric chronic kidney disease: the dual goal approach. Cleve Clin J Med 75:705-713.*

O aumento das doses dos IECA/ARA deve ser feito com precaução, de modo a prevenir os quadros hipotensivos. Neste sentido, devem ser suspensos os antihipertensores incapazes de reduzir especificamente a proteinúria (ex. BCC-ndp, e vasodilatadores directos), permitindo assim o aumento uma maior inibição do SRAA.

As doses supraterapêuticas dos IECA/ARA – duas ou mais vezes superiores à dose antihipertensiva máxima – parecem reduzir a proteinúria, sem diminuição acrescida da PA. Deve-se ter em atenção que a inibição intensiva deste sistema aumenta consideravelmente o risco de hipercalemiemia, devendo ser interrompida ou associando um diurético hipocaliémico quando estiver acima de 5,5mEq/L (Hirsch, 2008).

## CONCLUSÃO

A DRC é um importante problema de saúde pública que compromete, seriamente, a qualidade de vida dos doentes. A progressão desta doença pode ser minimizada por acção médica através duma actuação rigorosa a nível de duas importantes variáveis: a PA e a proteinúria. Embora não seja simples, a monitorização destes doentes é essencial que, pelas inúmeras variáveis envolvidas e coexistência de co-morbilidades, dificulta, indubitavelmente, a actuação médica.

O tratamento desta doença deve ser assumido pelo doente e engloba várias modalidades: comportamental, dietética e medicamentosa. Genericamente, o tratamento farmacológico antihipertensivo deve ser implementado precocemente nos doentes renais crónicos pelos seus efeitos nefroprotectores, mesmo sem HTA.

Actualmente, os fármacos mais importantes disponíveis no arsenal terapêutico são os IECAs/ARAs. Porém em muitos casos, é necessário recorrer a vários medicamentos para se alcançarem os objectivos propostos. A necessidade de orientações clínicas dirigidas a esta resistência vem conferir novo protagonismo aos fármacos não preferidos, como os diuréticos, BCC ou B $\beta$ . O surgimento de novos fármacos pode oferecer a perspectiva de estabilização total do declínio da função renal ou mesmo a sua regressão, o que certamente revolucionaria toda a nefrologia do presente.

## GLOSSÁRIO DE TERMOS

AASK	“African american study of kidney disease and hypertension”	IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides	IGF-1	Factor de crescimento semelhante à insulina tipo 1 – “Insulin-like growth factor type 1”
ARA	Antagonista do receptor da angiotensina	IL-1	Interleucina 1
AT <sub>1</sub>	Subtipo 1 do receptor da angiotensina II	INF- $\gamma$	Interferão $\gamma$
AT <sub>2</sub>	Subtipo 2 do receptor da angiotensina II	IRC	Insuficiência renal crónica
ATI	Angiotensina I	MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
ATII	Angiotensina II	MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos tipo 1 – “Monocyte chemoattractant protein-1”
BCC	Bloqueador dos canais de cálcio	MDRD	“Modification of diet in renal disease”
BMP-7	Proteína morfogenética óssea 7 – “Bone morphogenetic protein 7”	NAD(P)H	Dinucleótido de nicotinamida-adenina (fosfato) – “Nicotinamide Adenine Dinucleotide (Phosphate)”
COOPERATE	“Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease”	ndp/BCCndp	Bloqueador de canais de cálcio não-dihidropiridínicos
DCV	Doença cardiovascular	NO	Óxido nítrico
DL	Dieta livre	PA	Pressão arterial
DMBP-CA	Dieta muito pobre em proteínas, suplementada com cetoanálogos	PAd	Pressão arterial diastólica
dp/BCCdp	Bloqueador de canais de cálcio dihidropiridínicos	PAI-1	Factor activador do plasminogénio tipo 1 – “Plasminogen activator inhibitor type 1”
DPP	Dieta pobre em proteínas	PAM	Pressão arterial média
DRC	Doença renal crónica	PAs	Pressão arterial sistólica
DRT	Doença renal terminal	PDGF	Factor de crescimento derivado de plaquetas – “Platelet-derived growth factor”
ECA	Enzima de conversão da angiotensina	Pg	Pressão glomerular
EPO	Eritropoietina	PTH	Hormona paratiróide – “Parathyroid hormone”
ET-1	Endotelina 1	RANTES	“Regulated on activation, normal T expressed and secreted”
FGF	Factor de crescimento dos fibroblastos – “Fibroblast growth factor”	REIN	“The ramipril efficacy in nephropathy study”
HB-EGF	Factor de crescimento epidérmico ligante da heparina – “Heparin binding epidermal growth factor”	RENAAL	“Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan”
HGF	Factor de crescimento do hepatócito – “Hepatocyte growth factor”		
HIV	Virus da imunodeficiência humana – “Human immunodeficiency virus”		
HTA	Hipertensão arterial		
IDNT	“The iberatan in diabetic nephropathy trial”		

ROS	Espécies reactivas de oxigénio – “Reactive oxygen species”	TEM	Transição epitélio-mesenquimatosa
SPARC	Proteína segregada, ácida e rica em cisteína – “Secreted protein, acid and rich in cysteine”	TFG	Taxa de filtração glomerular
SRA	Sistema renina-angiotensina	TGF- $\beta$	Factor de crescimento transformador $\beta$ – “Transforming growth factor beta”
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona	TNF- $\alpha$	Factor de necrose tumoral – “Tumor necrosis factor $\alpha$ ”
TCP	Túbulo contornado proximal	VEGF	Factor de crescimento do endotélio vascular – “Vascular endothelial growth factor”

## BIBLIOGRAFIA

Abbott K, Trespalacios F, Agodoa L, Taylor A, Bakris, G (2004) Beta-Blocker use in long-term dialysis patients: association with hospitalized heart failure and mortality. *Arch Intern Med* 164: 2465-2471.

Agarwal R, Campbell R, Warnock D (2004) Oxidative stress in hypertension and chronic kidney disease: role of angiotensin II. *Semin Nephrol* 24:101-114.

Agodoa L, Appel L, Bakris G, Beck G, Bourgoignie J, Briggs J, Charleston J, Cheek D, Cleveland W, Douglas JG, Douglas M, Dowie D, Faulkner M, Gabriel A, Gassman J, Greene T, Hall Y, Hebert L, Hiremath L, Jamerson K, Johnson CJ, Kopple J, Kusek J, Lash J, Lea J, Lewis JB, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Miller ER 3rd, Norris K, O'Connor D, Ojo A, Phillips RA, Pogue V, Rahman M, Randall OS, Rostand S, Schulman G, Smith W, Thornley-Brown D, Tisher CC, Toto RD, Wright JT Jr, Xu S; African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group (2001) Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 285:2719-2728.

Agrawal B, Wolf, K, Berger A, Luft F (1996) Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 10:551-555.

Alfrey A (1992) Toxicity of tubule fluid iron in the nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 263:637-641.

Amann K, Törnig J, Nichols C, Zeier M, Mall G, Ritz E (1995) Effect of ACE inhibitors, calcium channel blockers and their combination on renal and extrarenal structures in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 10:33-38.

Andersen M, Agarwal R (2005) Etiology and management of hypertension in chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 89:525-547.

Appel L, Moore T, Obarzanek E, Vollmer W, Svetkey L, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N (1997) A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 336:1117-1124.

Arima S, Kohagura K, Xu H, Sugawara A, Abe T, Satoh F, Takeuchi K, Ito S (2003) Nongenomic vascular action of aldosterone in the glomerular microcirculation. *J Am Soc Nephrol* 14:2255-2263.

Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ (2005) Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 45:281-287.

Bakris G, Barnhill B, Sadler R (1992) Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 41:898-906.

Bakris G, Fonseca V, Katholi R, McGill J, Messerli F, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Waterhouse B, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS; GEMINI Investigators (2004) Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 292:2227-2236.

Barnett A, Bain S, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group (2004) Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 351:1952-1961.

Bellizzi V, Di Iorio B, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Trucillo P, Catapano F, Cristofano C, Scalfi L, Conte G; ERIKA Study-group (2006) Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 71:245-251.

Bidani A, Griffin K, Picken M, Lansky D (1993) Continuous telemetric BP monitoring and glomerular injury in the rat remnant kidney model. *J Am Physiol* 265:2833-2842.

Bohrer M, Dean W, Robertson C (1977) Mechanism of Angiotensin II - induced proteinuria in rat. *Am J Physiol* 233:13-21.

Brenner B (2002) Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. *J Clin Invest* 110:1753-1758.

Brenner B (2003) The history and future of renoprotection. *Kidney Int* 64:1163-1168.

Brenner B, Cooper M, de Zeeuw D, Keane W, Mitch W, Parving H, Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld JP, Keane WF, Kurokawa K, McGill JB, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Ribeiro AB, Schluchter MD, Snively D, Zhang Z, Simpson R, Ramjit D, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators (2001) Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869.

Brown M, Palmer C, Castaigne A, de Leeuw P, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM (2000) Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 356:366-372.

Brunskill N (2000) Albumin and proximal tubular cells--beyond endocytosis. *Nephrol Dial Transplant* 15:1732-1734.

Chang J, Kim D, Park J, Kang E, Yoo T, Kim BS, Choi KH, Lee HY, Han DS, Shin SK (2009) Influence of ketoanalog supplementation on the progression in chronic

kidney disease patients who had training on low-protein diet. *Nephrology (Carlton)* 14:750-757.

Chen J, Chen J, Neilson E (2005) Role of mammalian target of rapamycin signaling in compensatory renal hypertrophy. *J Am Soc Nephrol* 16:1384-1391.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42:1206-1252.

Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, Russo PE, Golino P, Calabrò R (2003) Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 41:1438-1444.

Conlin P, Chow D, Miller ER 3rd, Svetkey LP, Lin PH, Harsha DW, Moore TJ, Sacks FM, Appel LJ (2000) The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: Results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Hypertens* 13:949-955.

Coresh J, Astor B, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, Levey AS (2002) Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 39:920-929.



Donadelli R, Abbate M, Zanchi C, Corna D, Tomasoni S, Benigni A, Remuzzi G, Zoja C (2000) Protein traffic activates NF-kB gene signaling and promotes MCP-1-dependent interstitial inflammation. *Am J Kidney Dis* 36:1226-1241.

Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF, Shahinfar S, Gleim GW, Weir MR, Brenner BM, de Zeeuw D (2007) Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 18:1540-1546.

Eppel G, Osicka T, Pratt L (2001) The Return of glomerular filtered albumin to the rat renal vein - the albumin retrieval pathway. *Ren Fail* 23:347-363.

Floege J, Burns MW, Alpers CE, Yoshimura A, Pritzl P, Gordon K, Seifert RA, Bowen-Pope DF, Couser WG, Johnson RJ (1992) Glomerular cell proliferation and PDGF expression precede glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Kidney Int* 41:297-309.

Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE (1993) Long-term benefits of the antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 22:202-206.

Goddard J, Johnston NR, Hand MF, Cumming AD, Rabelink TJ, Rankin AJ (2004) Endothelin-A receptor antagonism reduces blood pressure and increases renal blood flow in hypertensive patients with chronic renal failure: a comparison of selective and combined endothelin receptor blockade. *Circulation* 109:1186-1193.

Griffin K, Bidani A (2006) Progression of renal disease: renoprotective specificity of renin-angiotensin system blockade. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:1054-1065.

Griffin K, Churchill P, Picken M, Webb R, Kurtz T, Bidani A (2001) Differential salt-sensitivity in the pathogenesis of renal damage in SHR and stroke prone SHR. *Am J Hypertens* 14:311-320.

Guyton A, Manning RJ, Coleman T, Norman RJ, McCaa R (1979) Essential role of mean circulatory filling pressure in salt-induced hypertension. *Am J Physiol* 236:40-47.

Harris R, Neilson E (2006) Towards a Unified Theory Of Renal Progression. *Annu Rev Med* 75:365- 380.

Hart P, Bakris G (2007) Should beta-blockers be used to control hypertension in people with chronic kidney disease? *Semin Nephrol* 27:555-564.

Hausberg M, Grassi G (2007) Mechanisms of sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure: a role for a chemoreflex activation. *J Hypertens* 25:47-49.

Henger A, Huber T, Fischer K, Nitschke R, Mundel P, Schollmeyer P, Greger R, Pavenstädt H (1997) Angiotensin II increases the cytosolic calcium activity in rat podocytes in culture. *Kidney Int* 52:687-693.

Herlitz H, Harris K, Risler T, Boner G, Bernheim J, Chanard J, Aurell M (2001) The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 16:2158-2165.

Hirsch S (2008) An update on proteinuric chronic kidney disease: the dual goal approach. *Cleve Clin J Med* 75:705-713.

Hirschberg R, Wang S (2005) Proteinuria and growth factors in the development of tubulointerstitial injury and scarring in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:43-52.

Hopkins K, Bakris G (2009) Assessing blood pressure control in dialysis patients: finally a step forward. *Hypertension* 53:448-449.

Hoy W, Rees M, Kile E, Mathews J, Wang Z (1999) A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int* 56:1072-1077.

Hulley SB, Furberg CD, Gurland B, McDonald R, Perry HM, Schnaper HW, Schoenberger JA, Smith WM, Vogt TM (1985) Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone. *Am J Cardiol* 56:913-920.

Iglesias J, Levine J (2001) Albuminuria and renal injury--beware of proteins bearing gifts. *Nephrol Dial Transplant* 16:215-218.

Iwano M, Plieth D, Danoff T, Xue C, Okada H, Neilson E (2002) Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 110:341-350.

Jafar T, Schmid C, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becker G, Himmelmann A, Bannister K, Landais P, Shahinfar S, de Jong PE, de Zeeuw D, Lau J, Levey AS (2001) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 135:73-87.

Jafar T, Stark P, Schmid C, Landa M, Maschio G, de Jong P, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS; AIPRD Study Group (2003) Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 139:244-252.

Kalluri R, Neilson E (2003) Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 112:1776-1784.

Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K (2003) Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 348:101-108.

Kelly CJ, Neilson EG (2004) Tubulointerstitial diseases. In *Brenner and Rector's The Kidney* (Brenner BM, 7<sup>th</sup> ed), pp.1483-1512, Philadelphia: Saunders.

Kelly DJ, Aaltonen P, Cox AJ, Rumble J, Langham R, Panagiotopoulos S, Jerums G, Holthöfer H, Gilbert RE (2002) Expression of the slit-diaphragm protein, nephrin, in experimental diabetic nephropathy: differing effects of anti-proteinuric therapies. *Nephrol Dial Transplant* 17:1327-1332.

Kramer A, Stel V, Zoccali C, Heaf J, Ansell D, Gronhagen-Riska C, Leivestad T, Simpson K, Pálsson R, Postorino M, Jager K; ERA-EDTA Registry (2009) An update on renal replacement therapy in Europe: ERA-EDTA - Registry data from 1997 to 2006. *Nephrol Dial Transplant* 24:3557-3566.

Kriz W (1996) Progressive renal failure - inability of podocytes to replicate and the consequences for development of glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 11:1738-1742.

Kriz W, LeHir M (2005) Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int* 67:404-419.

Kuncio G, Neilson E, Haverty T (1991) Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int* 39:550-556.

Lambers Heerspink H, Fowler M, Volgi J, Reutens A, Klein I, Herskovits T, Packham DK, Fraser IR, Schwartz SL, Abaterusso C, Lewis J; Collaborative Study Group (2007) Rationale for and study design of the sulodexide trials in Type 2 diabetic, hypertensive patients with microalbuminuria or overt nephropathy. *Diabet Med* 24:1290-1295.

Lewis E, Hunsicker L, Bain R, Rohde R (1993) The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329:1456-1462.

Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, Berl T, Pohl M, Lewis J, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group (2001) Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 345:851-60.

Locatelli F, Veschio L, Andrulli S, Colzani S (2002) Role of combination therapy with inhibitors and calcium channel blockers in renal protection. *Kidney Int* 62:53-60.

Macário F, Filipe R, Carvalho M, Galvão A, Amoeda M, Silva G (2009) *Relatório anual 2009 do gabinete de registo do tratamento da doença renal crónica da sociedade portuguesa de nefrologia*. Portugal: Sociedade Portuguesa de Nefrologia.

Macconi D, Ghilardi M, Bonassi M, Mohamed E, Abbate M, Colombi F, Remuzzi G, Remuzzi A (2000) Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on glomerular basement membrane permeability and distribution of zonula occludens-1 in MWF rats. *J Am Soc Nephrol* 11:477-489.

Maki D, Ma J, Louis T, Kasiske B (1995) Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 155:1073-1080.

Malek A, Greene A, Izumo S (1993) Regulation of endothelin 1 gene by fluid shear stress is transcriptionally mediated and independent of protein kinase C and cAMP. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:5999-6003.

Manning RJ, Tian N, Meng S (2005) Oxidative stress and antioxidant treatment in hypertension and the associated renal damage. *Am J Nephrol* 25:311-317.

Marin R, Ruilope L, Aluama P (2001) A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 19:1871-1876.

Maschio G, Alberti D, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Janin G, Zucchelli P (1999) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol* 33:16-20.

McCann B, Bovberg V (1998) Promoting dietary change in SAS, EBS, JKO, WLM. In *Handbook of Health Behavior Change*. (Shumaker S, Ockene J, Riekert K, 2nd ed), pp166-168. New York: Springer.

Mitch W, Walser M, Buffington G, Lemann J Jr. (1976) A simple method of estimated progression of chronic renal failure. *Lancet* 18:1326-1328.

Nadar S, Lip G (2009) *Hypertension*. Oxford: Oxford University Press.

Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T (2003) Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 361:117-124.

Nangaku M, Pippin J, Couser W (1999) Complement membrane attack complex (C5b-9) mediates interstitial disease in experimental nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 10:2323-2331.

Nath K, Hostetter M, Hostetter T (1985) Pathophysiology of chronic tubulointerstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 76:667-675.

Nielsen F, Rossing P, Gall M, Skott P, Smidt U, Parving H (1994) Impact of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 43:1108-1113.

Nitschke R, Henger A, Ricken S, Gloy J, Müller V, Greger R, Pavenstädt H (2000) Angiotensin II increases the intracellular calcium activity in podocytes of the intact glomerulus. *Kidney Int* 57:41-49.

NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) (2002) National Kidney Foundation - K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease:evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:1-266.

NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) (2004) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43:1-290.

Olbricht C, Cannon J, Carg L (1986) Activities of cathepsins B and L in isolated nephron segments from proteinuric and non-proteinuric rats. *Am J Physiol* 250:1055-1062.

Palmer B (2004) Disturbances in renal autorregulation and the susceptibility to hypertension-induced chronic kidney disease. *Am J Med Sci* 328:330-343.

Peterson Jc, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL (1995) Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123:754-762.

Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T (2005) Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 165:936-946.

Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T (2005) Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 165:936-946

Ravera M, Re M, Deferrari L, Vettoretti S, Deferrari G (2006) Importance of blood pressure control in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 17:98-103.

Robertson L, Waugh N, Robertson A (2007) Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 4 , Art. no. CD002181.

Ruggenenti P, Perna A, Benini R, Remuzzi G (1998) Effects of dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibition, and blood pressure control on chronic, nondiabetic nephropathies. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *J Am Soc Nephrol* 9:2096-2101.

Salem RM, Cadman PE, Chen Y, Rao F, Wen G, Hamilton BA, Rana BK, Smith DW, Stridsberg M, Ward HJ, Mahata M, Mahata SK, Bowden DW, Hicks PJ, Freedman BI, Schork NJ, O'Connor DT (2008) Chromogranin A polymorphisms are associated with hypertensive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 19:600-614.

Sanders P (2007) Assessment and treatment of hypertension in dialysis: the case for salt restriction. *Semin Dial* 20:408-411.

Schwimmer J, Markowitz G, Valeri A, Appel G (2003) Collapsing glomerulopathy. *Semin Nephrol* 23:209-218.

Stamler J (1997) The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr* 65:626-642.



Stamler J, Rose G, Stamler R, Elliott P, Dyer A, Marmot M (1989) INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension* 14:570-577.

Taal M, Omer S, Nadim M, Mackenzie H (2000) Cellular and molecular mediators in common pathway mechanisms of chronic renal disease progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9:323-331.

Takano T, Brady H (1995) The endothelium in glomerular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 4:277-286.

Thompson A, Pickering T (2006) The role of ambulatory blood pressure monitoring in chronic and end-stage renal disease. *Kidney Int* 70:1000-1007.

Tripepi G, Faguli R, Dattolo P, Parlongo G, Mallamaci F, Buoncristiani U, Zoccali C (2005) Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and of night/day ratio in nondiabetic, cardiovascular events-free hemodialysis patients. *Kidney Int* 68:1294-1302.

United States Renal Data System - National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2009). *2009 Annual Data Report Vol.1: Atlas of Chronic Kidney Disease in US*. Bethesda.

United States Renal Data System - National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2009). *2009 Annual Data Report Vol.2: Atlas of End Stage Renal Disease in US*. Bethesda.

van de Borne P, Tielemans C, Collart F, Vanherweghem J, Degaute J (1993) Twenty-four-hour blood pressure and heart rate patterns in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 22:419-425.

Wang S, Lapage J, Hirschberg R (1999) Glomerular ultrafiltration and apical tubular action of IGF-I, TGF-beta, and HGF in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 56:1247-1251.

Weir M (2007) Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? *Clin Ther* 29:1803-1824.

Wenzel U, Helmchen U, Schoeppe W, Schwietzer G (1994) Combination treatment of enalapril with nitrendipine in rats with renovascular hypertension. *Hypertension* 23:114-122.

Whelton S, Chin A, Zin Z, He J (2002) Effects of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 136:493-503.

Wilson H, Walbaum D, Rees A (2004) Macrophages and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13:285-290.

Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group (2002) Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 288:2421-2431.

Ye S, Ozgur B, Campese V (1997) Renal efferent impulses, the posterior hypothalamus, and the hypertension in rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 51:722-727.

Yoshioka T, Mitarai T, Kon V, Deen W, Rennke H, Ichikawa I (1986) Role for angiotensin II in an overt functional proteinuria. *Kidney Int* 30:538-545.

Zoja C, Donadelli R, Colleoni S, Figliuzzi M, Bonazzola S, Morigi M, Remuzzi G (1998) Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF-kappa B activation. *Kidney Int* 53:1608-1615.

Zuanetti G, Maggioni A, Keane W, Ritz E (1997) Nephrologists neglect administration of betablockers to dialysed diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 12:2497-2500.

## AGRADECIMENTOS

Ao/A:

Prof. Doutor Rui Baptista Alves, pela sua disponibilidade em ter aceitado ser o meu orientador neste trabalho.

Ana Catarina Freitas que se disponibilizou para fazer a revisão do trabalho.

Fica, portanto, o agradecimento a ambos pelo seu contributo, o qual foi indispensável para a conclusão deste trabalho.

## ANEXO 1

Estatística sumária da DRC da população NHANES, nos E.U.A., por idade, sexo, raça e factor de risco (percentagem)

Estádio DRC	NHANES III 1988-1994				NHANES 1999-2002				NHANES 2003-2006			
	1	2	3	4-5	1	2	3	4-5	1	2	3	4-5
20-39	3,6	1,3	0,3	0	3,6	1,7	0,8	0,2	3,7	1,8	0,3	0
40-59	3,6	3,1	2,7	0	3,8	3,7	4,7	0,3	2,9	4,2	3,8	0,2
60+	2,4	9,2	20,2	1,1	2,3	9,2	26,3	1,5	2,4	7,8	26,4	2,1
Homem	2,6	3,2	4,2	0,2	3,0	3,9	6,2	0,6	2,5	4,2	5,9	0,5
Mulher	4,0	4,0	6,7	0,3	3,7	4,3	9,5	0,5	3,6	3,9	9,2	0,6
Caucasiano	2,7	3,6	6,3	0,2	2,4	4,3	9,4	0,4	2,0	4,0	9,1	0,5
Afro-americano	6,4	3,7	3,4	0,6	5,6	4,2	5,1	1,2	5,8	4,2	4,5	1,0
Outra	4,2	3,7	2,7	0,2	6,3	3,4	3,6	0,5	6,0	4,3	3,1	0,4
Diabetes auto-reportada	9,9	14,7	17,7	1,5	10,2	12,5	17,8	2,6	7,9	13,0	20,7	2,7
HTA auto-reportada	4,4	7,1	13,3	0,9	4,5	6,9	17,6	1,7	3,9	7,1	16,0	1,5
DCV auto-reportada	3,8	6,4	15,0	0,9	2,1	8,0	28,0	3,5	3,4	9,2	27,9	4,0
Fumador (actual)	4,1	3,0	2,5	0,2	5,0	3,5	4,3	0,5	3,8	3,9	3,0	0,5
Obeso (IMC $\geq$ 30)	4,8	5,0	7,4	0,3	4,3	5,7	8,2	0,6	3,5	5,6	7,8	0,6
DPOC	4,7	4,9	7,9	0,3	3,6	4,2	9,0	0,9	3,1	4,1	8,9	0,8
Hepatite C	5,3	3,8	2,8	0,3	7,4	4	6,4	0	4,6	3,2	5	0,7
Todas	3,3	3,6	5,5	0,3	3,4	4,1	7,9	0,5	3,1	4,1	7,6	0,5

*United States Renal Data System - National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2009). 2009 Annual Data Report Vol.1: Atlas of Chronic Kidney Disease in US. Bethesda.*

## ANEXO 2

### Prevalência da hipertensão arterial na doença renal crônica na população NHANES (1996-2006)

População	Total (%)	≥60 Anos (%)
Sem DRC	23,3	48,7
Estádio 1	35,8	62,9
Estádio 2	48,1	57,8
Estádio 3	59,9	63,9
Estádio 4-5	84,1	83,6

*United States Renal Data System - National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2009). 2009 Annual Data Report Vol.1: Atlas of Chronic Kidney Disease in US. Bethesda.*

### Agentes preferidos para doença cardiovascular, segundo a JNC7

Tipos da DCV	Diuréticos tiazídicos ou de ansa	IECA ou ARA	BB	BCC	Antagonistas da aldosterona
IC com disfunção sistólica	X	X	X <sup>a</sup>		X
Pós-EM + disfunção sistólica		X	X		X
Pós-EM			X		
Angina estável			X	X	
Alto risco para doença coronária	X	X	X	X	
Prevenção de AVC recorrente	X	X			
Taquicardias supraventriculares	X	X	X	X <sup>b</sup>	

<sup>a</sup>Somente alguns Bβ (Carvedilol, bisoprolol, metoprolol)  
<sup>b</sup>BCC não-dihidropiridínicos  
 DCV: doença cardiovascular; EM: enfarte do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina II; ARA: antagonista do receptor da angiotensina II; Bβ: bloqueador beta; BCC bloqueador dos canais de cálcio.

*NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) (2002) National Kidney Foundation - K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 39:1-266.*

## ANEXO 3

Tabela de resumo de estudos

Estudo	População estudada (No.)	“End Points”	Duração do estudo	Fármacos usados	Resultados
AIPRI (1999)	Doença renal crónica moderada (TFG=30-60ml/min). (N=583)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2xCr; necessidade de iniciar TSR</li> </ul>	3 Anos	Benazepril Vs Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RRR de atingir o endpoint primário 53%;</li> <li>• RRR superior nos doentes com proteinúria basal &gt; 1g/dia.</li> </ul>
AASK (2001)	Doença renal hipertensiva, com TFG compreendida entre 20-65ml/min/1,73m <sup>2</sup> em afro-americanos com idades entre os 18-70 anos (N=1094)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primário: Modificação do ritmo de progressão da TFG;</li> <li>• Secundário: Perda de, pelo menos 50% da TFG basal, TFG ≤ 25ml/min/1,73m<sup>2</sup>, DRT ou morte</li> </ul>	3,5 Anos	Ramipril Vs Amlodipina Vs Metoprolol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toda a população estudada: Para o “end point” primário o resultado foi inconclusivo; após ajuste das covariáveis entre as doentes do grupo ramipril Vs amlodipina verificou-se RRR para o “end-point” secundário em 38%, redução do declínio da TFG aos 3 meses de 36% e menor proteinúria.</li> <li>• Em pacientes com ratio proteinúria/Cr &gt;0,22: RRR de 36% para o “end point” primário” aos 3 meses com o ramipril, comparando com a amlodipina. RRR para o “end point” secundário de 48%.</li> </ul>

RENAAL (2001)	DM tipo 2 e nefropatia (N=1513)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duplicação da creatinénia (2xCr), DRT, morte.</li> </ul>	3,4 Anos (média)	Losartan Vs Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução do risco relativo (RRR) do “end point” composto: 16%; RRR 2xCr: 25%; RRR DRT: 28%; RRR morte: P=NS</li> </ul>
IDNT (2001)	DM tipo 2 e nefropatia (N=1715)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primário: 2x Cr, DRT, morte;</li> <li>• Secundário: “Composite end point” de DCV (morte de causa cardiovascular, enfarte do miocárdio não letal, hospitalização por insuficiência cardíaca, défice neurológico permanente por doença cerebrovascular, amputação do membro inferior acima do tornozelo).</li> </ul>	2,6 Anos (média)	Ibersatan Vs Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “End point” primário: RRR em 20%; RRR de 2xCr: 33%; RRR DRT: 23%; RRR morte: P=NS; “End point” secundário RRR: P=NS</li> </ul>
				Ibersatan Vs Amlodipina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “End point” primário: RRR em 23%; RRR de 2xCr: 37%; RRR DRT: 23%; RRR morte: P=NS; “End point” secundário RRR: P=NS</li> </ul>
ALLHAT (2002)	População com idade >55anos, com HTA e, pelo menos, 1 factor de risco para doença coronária. (N=33357)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “Renal composite end-point”: Declínio de pelo menos 50% da TFG basal, DRT.</li> </ul>	4,9 Anos (média)	Clorotalidona Vs Amlodipina Vs Lisinopril	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em doentes hipertensos com reduzida TFG, a amlodipina ou o lisinopril não se mostraram superiores à clorotalidona na redução do ritmo de desenvolvimento de DRT ou decréscimo de <math>\geq</math> de 50% TFG basal. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apesar dos doentes tratados com amlodipina apresentaram TFG mais altas, em comparação com os que recebiam a clorotalidona, o ritmo de desenvolver DRT era semelhante entre os grupos.</li> </ul> </li> </ul>



COOPERATE (2003)	Doença renal não diabética (N=263)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Período de tempo para 2xCr</li> </ul>	2,9 Anos (mediana)	Losartan, Trandolapril ou ambos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RRR Losartan+Trandolapril Vs Trandolapril: 62%,</li> <li>• RRR Losartan+Trandolapril Vs Losartan: 60%</li> </ul>
DETAIL (2004)	DM tipo 2 (N=250)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primário: modificação da TFG base;</li> <li>• Secundário: DRT, morte.</li> </ul>	5 Anos	Telmisartan Vs Enalapril	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O telmisartan não se mostrou inferior ao enalapril na redução da TFG. Independentemente dos grupos, nenhum doente alcançou a DRT. Em cada grupo morreram 6 doentes.</li> </ul>