

# O Bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona na Nefropatia Diabética

Joaquim Calado<sup>1,2</sup>, Sandra Brum<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Nefrologia do Hospital de Curry Cabral

<sup>2</sup>Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

## Resumo

A nefropatia diabética é a primeira causa de insuficiência renal crónica nos Países Ocidentais. Na última década o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona tem-se revelado particularmente útil na prevenção e na limitação da progressão da nefropatia diabética. O objectivo desta revisão é o de discutir os diversos níveis possíveis de intervenção neste sistema. Apresentam-se ainda as razões pelas quais defendemos o *ratio* urinário albumina:creatinina como o método preferencial para a determinação da excreção urinária de albumina.

## Abstract

Diabetic nephropathy is the first cause of chronic renal insufficiency in the western countries. In the last decade the blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system revealed to be particularly useful in the preventing and limiting the progression of diabetic nephropathy. The objective of this review is to discuss the diverse possible intervention levels in this system. Some reasons of why we defend the urinary ratio albumin: creatinin as the preferential method of determination of the urinary excretion of albumin are presented.

## INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética (ND) é a principal causa de insuficiência renal crónica terminal nos Países Ocidentais, atingindo cerca de 40% dos doentes diabéticos de tipo 1 e tipo 2.

A identificação precoce da nefropatia incipiente, através da determinação da taxa de excreção urinária de albumina (EUA) é crucial para definir uma estratégia terapêutica que permita alterar a história natural da doença. Na população saudável a excreção urinária de albumina varia entre 1,5-20  $\mu\text{g}/\text{min}$ , e sabe-se que aumenta após exercício físico intenso, ingestão de proteínas, sobrecarga de volume, infecção urinária e na gravidez. Em média a excreção de albumina é 25% maior durante o dia evidenciando variações diárias. A concentração da albumina urinária depende da quantidade de albumina excretada e da concentração da urina. A correcta determinação da EUA deve considerar estes 2 factores. O recurso a uma colheita urinária num determinado período de tempo (por ex, 12h ou 24h) ou à determinação concomitante da concentração urinária da creatinina numa urina ocasional (preferencialmente a 1<sup>o</sup> urina da manhã) elimina o factor de concentração urinária na determinação da EUA (1). A avaliação do *ratio* urinário albumina:creatinina numa amostra da urina ocasional é o método correntemente recomendado pela *American Diabetes Association* para monitorizar ou estabelecer o diagnóstico da ND sendo de fácil execução, fidedigno, evitando os erros relacionados com a colheita de urina num determinado período de tempo.

Os resultados da EUA podem assim ser expressos em mg de albumina/24h e  $\mu\text{g}/\text{min}$  ou como o *ratio* urinário albumina:creatinina, na forma de mg albumina/mmol creatinina ou mg albumina/g creatinina (Quadro I). Os achados anormais devem ser confirmados em 2 ou 3 amostras obtidas nos 3 a 6 meses subsequentes.

## ETIOPATOGÉNESE DA NEFROPATIA DIABÉTICA - A HIPERFILTRAÇÃO

Uma das alterações mais precoces detectáveis na ND é o aumento da taxa de filtração glomerular em 20-40%, a hiperfiltração, acompanhado de hipertrofia renal. A hiperfiltração precede a microalbuminúria e ocorre em 30-50% dos diabéticos tipo 1 num intervalo de 5-10 anos após o diagnóstico da diabetes e em 20-30% dos diabéticos tipo 2 na altura do diagnóstico. Doentes diabéticos com microalbuminúria persistente têm um risco elevado de desenvolver macroalbuminúria e, subsequentemente, progredir para síndrome nefrótica, hipertensão e insuficiência renal crónica progressiva.

A hiperglicémia ao activar a proteína cinase C, promover a acumulação intracelular de sorbitol, o aumento dos produtos finais da glicosilação avançada e a síntese de diacilglicerol, é susceptível de, *per se*, induzir lesão renal. Por outro lado, a hiperglicémia é também responsável por um conjunto de alterações hemodinâmicas resultando na hiperfiltração glomerular e efeito de *shear stress* (2,3). Demonstrou-se experimentalmente que a hiperfiltração glomerular é mediada por uma vasodilatação da arteríola aferente, com subsequente aumento da pressão hidrostática capilar glomerular. Medidas que limitem a hipertensão glomerular revelaram-se eficazes no controlo da progressão da lesão glomerular e da proteinúria. É o caso do controlo da pressão

**Quadro I** - Níveis diagnósticos de EUA para a nefropatia diabética.

	Urina Ocasional mg/mmol; mg/g	Colheita 24h mg/24h; $\mu\text{g}/\text{min}$
Microalbuminúria	3-30; 30-300	30-300; 20-200
Macroalbuminúria	>30; >300	>300; >200

arterial sistémica, da restrição proteica e dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA), estes últimos inibindo a vasoconstrição da arteríola eferente mediada pela angiotensina II.

### O BLOQUEIO DO SISTEMA-RENINA-ANGIOTENSINA

A demonstração de que o uso de captopril em doentes diabéticos de tipo I com nefropatia clinicamente evidente (proteinúria = 0.5 g/d e creatinémia = 2.5 mg%) retardava a progressão da ND, e que este efeito era independente do controlo da pressão arterial (4), abria uma janela de oportunidades terapêuticas na ND. Após uma década de uma investigação clínica fortemente patrocinada, reconhece-se presentemente o efeito "anti-proteinúrico" e "renoprotector" do bloqueio do SRAA na ND. Este efeito aplica-se não só aos iECAs como também aos antagonistas dos receptores de tipo I da angiotensina II (ARA II) (5,6) e revela-se eficaz mesmo na fase de nefropatia incipiente (7). Adicionalmente, o bloqueio do SRAA parece prevenir o aparecimento da própria ND (8).

As vantagens do bloqueio do SRAA em doentes diabéticos de tipo 2 não se confina à prevenção da ND. A demonstração de que o uso de ramipril em doentes de elevado risco cardiovascular reduzia a mortalidade global e morbidade associada (9), difundiria ainda mais o bloqueio do SRAA na população de diabéticos de tipo 2, já que esta apresenta um "cluster" de factores de risco cardiovascular. Este risco cardiovascular pode, e deve, ser monitorizado pela quantificação da microalbuminúria, uma vez que traduz disfunção endotelial em curso e potencialmente reversível. Importa realçar que na população diabética em particular, a interpretação do significado da microalbuminúria pode ser dificultada precisamente pelo desenvolvimento concomitante de ND (Figura 1).

No contexto de um bloqueio eficaz do SRAA, a superioridade

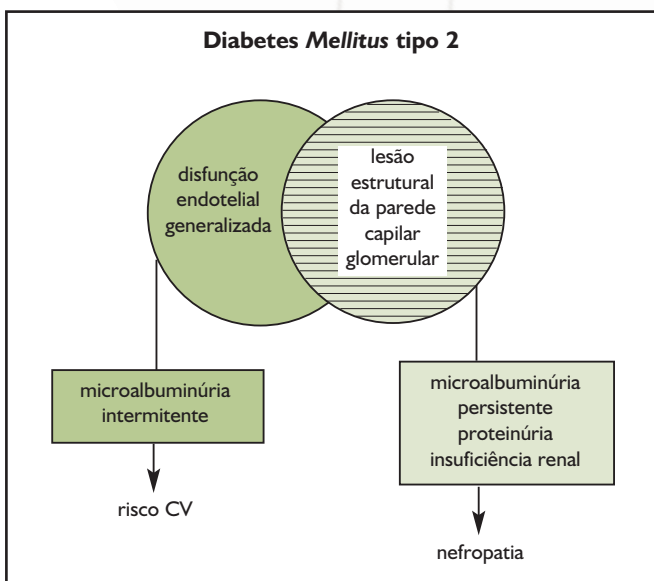


Figura 1 - A microalbuminúria em doentes diabéticos de tipo 2.

de uma classe sobre a outra não está completamente esclarecida, e a recomendação da *American Diabetes Association* sobre a utilização preferencial dos ARA II na prevenção da progressão da ND em doentes diabéticos de tipo 2 fica-se a dever, parcialmente, ao facto dos iECA não terem sido ensaiados em estudos suficientemente poderosos para *end-points* renais significativos neste grupo de doentes. E isto, apesar de recentemente ter sido publicado um estudo que atesta a não inferioridade do enalapril face ao telmisartan em doentes com ND clinicamente evidente (10).

Mais do que saber se os iECAs são superiores aos ARA II, ou vice-versa, importa definir a estratégia que de um modo mais eficaz consiga bloquear o SRAA com o menor número de efeitos indesejáveis.

### DUPLO BLOQUEIO DO SRAA

Uma primeira consequência do bloqueio do SRAA com o uso de iECAs ou ARA II é o aumento reactivo, por perda de efeito de *feed-back*, dos níveis de renina (Figura 2), o que se pode traduzir num fenómeno de escape que poderá anular o bloqueio pretendido. A enzima de conversão da angiotensina (Ang) I não é a única via de conversão em Ang II. A existência de vias alternativas (quimases) na presença de níveis aumentados de renina e Ang I poderão anular o efeito do iECA. Também o bloqueio exclusivo dos receptores de tipo I da Ang II pelos ARA II, neste mesmo contexto, potencia a acção de Ang II em outros tipo de receptores que medeiam um conjunto de acções cujos efeitos só são parcialmente conhecidos. Consequência deste factos, surgiu o conceito do duplo bloqueio do SRAA. Idealmente, o pleno bloqueio seria obtido com o uso de doses máximas de cada classe de fármacos. No que à prevenção da progressão da ND diz respeito, é sugerido que o bloqueio local (a nível renal) do SRAA seja superior ao habitualmente pretendido para a actividade sistémica envolvido na regulação da pressão arterial. Em 199 diabéticos de tipo 2 com ND, submetidos a terapêutica dupla diária com 16 mg de candesartan associados a 20 mg lisinopril acompanhados por 24 semanas, não se demonstrou benefício da terapia dupla na redução da proteinúria (11). Todavia, a utilização de doses

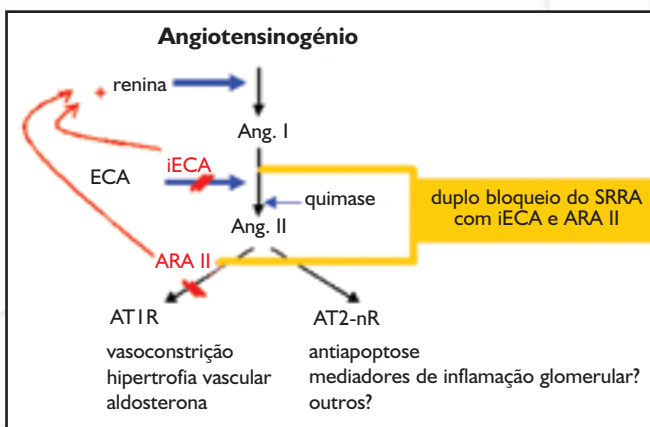


Figura 2 - Duplo bloqueio do SRAA.

máximas de ambos os fármacos (candesartan 16 mg associados a lisinopril, enalapril ou captopril nas doses de, respectivamente, 40, 40 ou 150 mg) conduziu a uma redução de 28% da proteinúria comparativamente à monoterapia com iECA em 20 diabéticos de tipo 2 com ND acompanhados por 16 semanas (12). Infelizmente a hipotensão não tolerada e a hipercalemiemia poderão ser obstáculos a generalização do duplo bloqueio com doses maximizadas na maioria dos doentes com ND.

## O PAPEL DA ALDOSTERONA

O fenómeno de escape verificado com o uso de iECAs e ARaII, aplica-se de igual modo à aldosterona (Ald). Cerca de 40% dos doentes com ND apresentam-no (13). Esta hiperactividade da Ald reflecte-se quer nos tradicionais efeitos hemodinâmicos (anti-natriurese e vasoconstrição renal e sistémica) quer naqueles não-hemodinâmicos prófibróticos, com expectável agravamento da progressão da ND. Consequentemente, o bloqueio dos receptores da Ald com espiranolactona ou eplerenona (Figura 3) tem sido ensaiado na ND. Em 20 doentes diabéticos de tipo 2 com ND, o acréscimo de espiranolactona em dose de 25 mg diários a uma terapêutica anti-hipertensiva considerada eficaz, reduziu a proteinúria em 33% ao fim de 8 semanas, sem alterações significativas do filtrado glomerular ou da pressão arterial (14). De referir que um doente abandonou a terapêutica por hipercalemiemia, apesar de o protocolo ter contemplado aconselhamento dietético e a introdução de diurético tiazídicos ou de ansa.

Com a multiplicidade de agentes farmacológicos com acção no SRAA e a compreensão de que o bloqueio completo só será viável num número limitado de doentes, a escolha quer da associação ideal quer das doses óptimas de cada fármaco não se vislumbra fácil. A título ilustrativo, refira-se um ensaio clínico abrangendo 41 doentes diabéticos de tipo 2 com ND que foram submetidos a um protocolo terapêutico por 12 semanas e que incluiu 4 braços: ramipril; ramipril e irbesar-

tan; ramipril e espiranolactona; ramipril, irbesartan e espiranolactona. No final do período de observação verificou-se que a redução da proteinúria era maior nos braços que incluíram espiranolactona e que, curiosamente, a associação de 3 fármacos não se revelou superior, nesta população, à de 2 (15).

## OS INIBIDORES DA RENINA

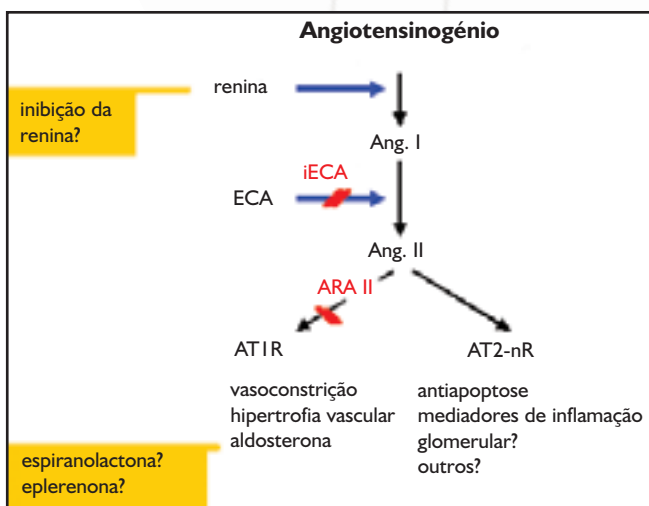
A interação renina-angiotensinogénio é o passo limitante (e mais sensível) de toda a cascata do SRAA (16). A inibição da renina representaria, assim, o melhor bloqueio possível, e alguns inibidores foram inicialmente testados em modelos animais na década de 80. Infelizmente, nessa altura, os ARa II perfilavam-se como comercialmente mais atractivos, pelo que o desenvolvimento destes inibidores foi protelado. Actualmente, porém, o primeiro inibidor da renina que previsivelmente irá estar disponível para prescrição, o aliskiren, encontra-se já em fase III de ensaios clínicos (17). Considerando o escape aos iECA previamente referido, espera-se que a associação dos 2 fármacos se revele particularmente eficaz na ND.

## A IMPORTÂNCIA DO CONTROLO TENSIONAL

Com a identificação do chamado "efeito de classe" para os iECA e ARa II, veio a percepção que o benefício do bloqueio do SRAA é independente da pressão arterial sistémica. Em todos os ensaios clínicos é enfatizado que todos os braços terapêuticos evidenciam controlo tensional similar, de modo a que a superioridade de um determinado fármaco sobre outro possa ser atribuído a este "efeito de classe". De certa maneira a necessidade de um rigorosíssimo controlo tensional nos doentes com ND foi relegado para segundo plano, quando deveria ser uma prioridade, a par do controlo metabólico. Alguns estudos elegantemente desenhados, mas infelizmente pouco divulgados na comunidade médica, demonstraram há muito os benefícios inequívocos do controlo tensional. É o caso do *Modification of Diet in Renal Disease*, que apesar de incluir outras nefropatias proteinúricas que não apenas a ND, demonstrou que quanto mais baixa for a pressão arterial média (107 vs 92) melhor se preservava o filtrado glomerular, e que este efeito era directamente proporcional à severidade da proteinúria (18).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A decisão de preferencialmente iniciar a terapêutica ou com iECA ou com ARa II é, na maioria dos casos, irrelevante, excepção feita à presença efeitos acessórios específicos de uma classe (por ex. tosse no caso de alguns iECA). A escolha poderá ser baseada na experiência individual. Todavia 2 princípios devem nortear a prescrição: 1º a dose deverá ser incrementada ao valor máximo aconselhada; 2º



**Figura 3** - Os inibidores da renina e o uso de espiranolactona/eplerenona.

ao atingir a dose máxima prescrita para uma classe, deverá ser, sempre que possível, introduzido a outra. O uso de espirolactona associado a iECA e/ou ARA II é desejável, devendo ser sempre acompanhado por aconselhamento dietético e o uso de diuréticos tiazídico ou de ansa a fim de evitar o aparecimento de hipercaliémia, que é seguramente o grande obstáculo a generalização desta terapêutica. A associação a eventuais inibidores de renina parece particularmente promissora, dado o referido efeito de escape aos iECAs.

Independentemente do bloqueio do SRAA, um rigoroso controlo tensional é fundamental na limitação da progressão da ND. Adicionalmente, e como já referido, pelo facto da hiperglicémia ser, *per se*, o principal factor responsável pelas lesões renais iniciais estruturais e hemodinâmicas (hiperfiltração) na diabetes *mellitus*, o controlo metabólico deverá ser sempre o objectivo terapêutico principal nesta população.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Redon J. Measurement of microalbuminuria - what the nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21: 573-576.
2. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16: S30-3.
3. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005, 28: 164-76.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993, 329: 1456-62.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001, 345: 851-60.
6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001, 345: 861-9.
7. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000, 355: 253-9.
8. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004, 35: 1941-51.
9. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000, 342: 145-53.
10. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004, 351: 1952-61.
11. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000, 321: 1440-4.
12. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 2003, 26: 2268-74.
13. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 2004, 47: 1936-9.
14. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005, 28: 2106-12.
15. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker G. Double-Blind, Placebo-Controlled Study on the Effect of the Aldosterone Receptor Antagonist Spironolactone in Patients Who Have Persistent Proteinuria and Are on Long-Term Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy, with or without an Angiotensin II Receptor Blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, 1: 256 - 262.
16. Fisher ND, Hollenberg NK. Renin inhibition: what are the therapeutic opportunities? *J Am Soc Nephrol* 2005, 16: 592-9.
17. Muller D, V F. Direct Renin Inhibition with Aliskiren in Hypertension and Target Organ Damage. *Clin J Am Soc Nephro* 2006, 1: 221-228.
18. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994, 330: 877-84.