

Hipertensão arterial e lesão renal: manuseio terapêutico

Hypertension and renal injury: therapeutic management

Milena Motta Gouveia¹, Rodrigo Pinto Pedrosa¹, Audes Magalhães Feitosa¹

RESUMO

O rim e a hipertensão arterial (HA) mantêm uma relação íntima e complexa, podendo o primeiro sofrer as consequências de uma pressão arterial (PA) persistentemente elevada, bem como estar na origem da HA. A insuficiência renal crônica (IRC) terminal causada por hipertensão primária é uma das etiologias mais prevalentes entre pacientes que iniciam programa de diálise. O controle adequado da PA é fundamental, a fim de impedir a perda progressiva da função renal. Alcançar a meta de controle é difícil, requerendo normalmente a combinação de dois ou mais fármacos. Todos os anti-hipertensivos podem ser utilizados em pacientes com disfunção renal, preferencialmente os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA), pelo efeito renoprotetor. Independente do tratamento escolhido, o controle da HA reduz a progressão da doença renal nos estágios mais precoces e o risco cardiovascular em todos os estágios da doença, tendo grande impacto econômico.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; insuficiência renal crônica; inibidores da enzima conversora da angiotensina; insuficiência renal.

ABSTRACT

The Kidneys and Hypertension (HTN) maintain a complex relationship. While the kidneys can suffer the consequences of a persistently high blood pressure, they can also be the source of HTN. The ESRD caused by essential hypertension is one of the most prevalent etiologies in patients starting dialysis. Adequate control of blood pressure is essential to prevent the progressive loss of renal function. The target blood pressure control is difficult to achieve, requiring the combination of two or more drugs. All antihypertensive agents can be used in patients with renal dysfunction, preferentially the inhibitors of the converting angiotensin enzyme and the Angiotensin II receptor blockers, by the renoprotective effect demonstrated. Regardless of the treatment chosen, the control of hypertension reduces the progression of renal disease in early stages and cardiovascular risk in all stages of the disease, with a huge economic impact.

KEYWORDS

Hypertension; chronic renal disease; angiotensin-converting enzyme inhibitors; renal failure.

INTRODUÇÃO

A disfunção renal pode ser apontada como causa ou consequência da hipertensão arterial (HA). A HA leva a dano renal por múltiplos mecanismos;¹ o conhecimento da sua patogênese é fundamental por ter implicação na escolha terapêutica.

Em portadores de doença vascular aterosclerótica, por exemplo, o estado de hipoperfusão renal causa atrofia isquêmica do parênquima e, em alguns casos, esclerose glomerular.

Inversamente, a HA associada à doença renal intrínseca cursa com hiperperfusão e hipertensão glomerular. A resposta autoreguladora normal do rim a elevação da pressão de perfusão, com aumento da resistência preglomerular, está prejudicada; ocorre vasodilatação arteriolar aferente e consequente transmissão da hipertensão sistêmica para o interior do glomérulo.

Recebido em: 12/07/2013. Aprovado em: 15/07/2013.

¹Serviço de Cardiologia do Hospital Dom Helder Câmara – Cabo de Santo Agostinho (PE), Brasil; Memorial Coração (MCor) – Recife (PE), Brasil.

Correspondência para: Audes Magalhães Feitosa – Rua Real da Torre, 705/101 – CEP: 50610-000 – Recife (PE), Brasil – E-mail: audesfeitosa@cardiol.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Comorbidades e predisposição genética potencializam o efeito negativo da HA sobre os mecanismos autorreguladores da filtração glomerular normal (Algoritmo 1).

Uma vez estabelecida a insuficiência renal crônica (IRC), a elevação da pressão arterial (PA) decorre, principalmente, da perda progressiva da capacidade renal de excretar sódio, resultando em expansão do volume intravascular;² também estão implicados uma maior produção de vasoconstritores, como a angiotensina II, a diminuição de vasodilatadores, como as prostaglandinas, e alterações na função endotelial com síntese prejudicada de óxido nítrico.^{2,3}

A HA determina o surgimento de alterações morfológicas caracterizando a chamada nefrosclerose, segunda maior causa de doença renal terminal, com necessidade de diálise.⁴

Na nefrosclerose benigna, há depósitos hialinos e esclerose de arteríolas aferentes e artérias interlobulares.^{4,5} Os pacientes apresentam história de hipertensão de longa data, tipicamente acompanhada de retinopatia e hipertrofia ventricular esquerda, seguindo-se o surgimento de proteinúria (geralmente inferior a 1 g/dia) e redução lenta da taxa de filtração glomerular (TFG). A hiperuricemia pode ser observada e parece refletir a redução no fluxo sanguíneo renal causada por doença vascular.⁶ O exame de urina é geralmente benigno, com a sedimentoscopia revelando algumas células ou cilindros. É mais prevalente na raça negra, na qual se demonstrou a presença de alteração no gene APOL1 do cromossomo 22, determinando risco 8 vezes maior de dano renal nesses indivíduos.^{5,7}

Na HA maligna não tratada, desenvolve-se, de forma drástica e rápida, um quadro grave de lesão renal, a nefrosclerose

maligna; há proliferação miointimal ou necrose fibrinóide, com evolução para IRC terminal se inadequadamente tratada.^{8,9}

O diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva é inferido, geralmente, a partir das características clínicas; a confirmação por biópsia renal raramente é indicada.⁴

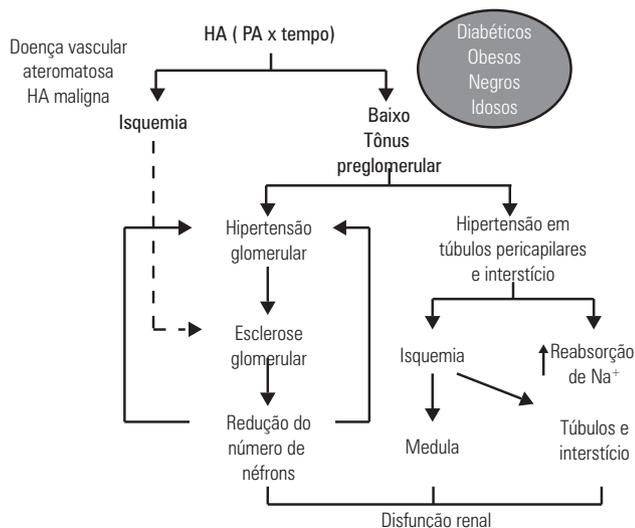
A doença renal crônica é definida como a presença de TFG abaixo de 60 mL/min/1,73m² ou TFG normal associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (por exemplo, proteinúria), presente há pelo menos 3 meses, independente da etiologia do dano renal.¹⁰ Na insuficiência renal crônica (IRC), a TFG encontra-se abaixo de 60 mL/min/1,73m² por três meses ou mais.

A prevalência de HA aumenta na medida em que a função renal vai se deteriorando, de forma a ser observada em quase a totalidade dos pacientes com IRC terminal ou dialítica.^{1,4,11}

Na prática clínica, dispomos de equações, devidamente validadas, para estimar a TFG por meio de dados como creatinina plasmática, idade, sexo e raça, além de medidas antropométricas. Embora não sejam precisas, avaliam melhor a função renal que a determinação isolada do nível de creatinina (Quadro 1).^{10,12,13}

A fórmula deduzida por meio do estudo Modificação da Dieta na Doença Renal (*Modification of Diet in Renal Disease* – MDRD) é mais acurada que a equação de Cockcroft-Gault e tem como principal limitação a necessidade de caracterização da raça do paciente, de difícil estabelecimento em nossa população com alto nível de miscigenação.¹³

Quadro 1. Fórmulas utilizadas para estimativa da taxa de filtração glomerular.



Algoritmo 1. Mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial levando a dano renal.

<p>Fórmula de Cockcroft-Gault (140-idade) * peso corporal</p> <hr/> <p>(creatinina * 72) * 0,85 (em mulheres)</p>
<p>Fórmula MDRD</p> <p>186 * creatinina sérica^{-1,154} * idade^{-0,203} * 0,742 (em mulheres) * 1,210 (em negros)</p>
<p>CKD=EPI</p> <p>141 * min(creatinina sérica/a, 1)^b * max(creatinina sérica/a) - 1,209 * 0,993^{idade} * 1,018 (em mulheres) * 1,159 (em negros)</p> <p>a = 0,7 em mulheres a = 0,9 em homens b = -0,329 em mulheres b = -0,411 em homens min = o mínimo da creatinina sérica/a ou 1 max = o máximo da creatinina sérica/a ou 1</p>

A fórmula elaborada pela Colaboração Epidemiológica na Doença Renal Crônica (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – CKD-EPI*), por sua vez, mostra-se superior a da MDRD.¹² A equação CKD-EPI tem maior precisão que a segunda, particularmente nos pacientes com TFG acima de 60 mL/min/1,73m²; sua utilização resultou em menor prevalência estimada de doença renal, sendo a superestimativa da TFG a principal vantagem dessa fórmula.¹²

A detecção precoce da lesão renal é fundamental, tendo em vista que pequenas elevações da creatinina sérica podem significar perda substancial da função renal, com marcada redução da TFG estimada, e o tratamento pode estabilizar ou retardar a evolução da maioria dos pacientes.¹⁴

O teste mais sensível para identificação precoce de dano renal consiste na determinação da excreção urinária de albumina. Na HA primária o aumento da passagem transglomerular de albumina resulta de vários mecanismos, como hiperfiltração, anormalidades da membrana basal glomerular, disfunção endotelial e nefroesclerose.¹⁵

A microalbuminúria, definida como taxa de excreção de albumina entre 30 e 300 mg/24horas ou 20 e 200mg/minuto, demonstrou ser importante marcador prognóstico para doenças cardiovasculares. É altamente prevalente entre os hipertensos, predominando no sexo masculino.^{15,16} A sua determinação está indicada para pacientes hipertensos

diabéticos (Classe I, Nível A), hipertensos com síndrome metabólica e hipertensos com dois ou mais fatores de risco cardiovascular (Classe I, Nível C).¹⁷

A pesquisa de microalbuminúria e a estimativa da TFG estão sendo incorporadas ao *screening* básico para detecção de lesão de órgão-alvo nos pacientes hipertensos. Em conjunto, identificam indivíduos predispostos a progressão para insuficiência renal terminal, refinando a estratificação de risco em hipertensos e diabéticos, funcionando ainda como instrumentos para a classificação atual da DRC e monitorização do sucesso do tratamento anti-hipertensivo.

Utilizando a classificação atual da DRC, podemos estratificar os pacientes com risco para eventos cardiovasculares adversos e mortalidade geral conforme o grau de disfunção renal, o que auxilia na tomada de decisão terapêutica, sinalizando a necessidade de avaliação por especialista (Quadro 2).^{10,18}

A cistatina C é um marcador alternativo de filtração endógena, que tem vantagens sobre a creatinina para a estimativa da TFG por sofrer menos influência da raça e da massa muscular, tendo ainda forte poder preditivo para doença cardiovascular subsequente e mortalidade. O uso em conjunto da cistatina C e creatinina permite estimativa mais precisa da TFG, embora essa estratégia não esteja sendo recomendada no momento.¹⁹ No Brasil, a determinação laboratorial da cistatina C ainda não está disponível na maioria dos centros e tem custo elevado.

Quadro 2. Classificação dos pacientes portadores de Doença Renal Crônica, coma estratificação de risco para eventos cardiovasculares adversos, progressão para IRC e mortalidade geral.¹⁰

		EAU	A1	A1	A2	A3	A3
		mg/g	Ótima < 15	Normal Alta 15 – 29	Alta 30 – 299	Muito Alta 300 – 1999	Nefrótica > 2000
TFG Estágio	Descrição	(mL/min/2,73m ²)					
G1	Alta	> 105					
G1	Ótima	90 – 104					
G2	Leve	60 – 89					
G3a	Leve a moderada	45 – 59					
G3b	Moderada a severa	30 – 44					
G4	Severa	15 – 29					
G5	Insuficiência	< 15					

Risco

- Baixo
- Moderado
- Alto
- Muito alto

EAU: excreção de albumina urinária; TFG: taxa de filtração glomerular

MANUSEIO TERAPÊUTICO

O tratamento eficaz da HA geralmente retarda a progressão da lesão renal, o que pode ser demonstrado por redução da albuminúria e melhora na TFG estimada.^{7,20-22}

Segundo o *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO Guideline – 2011)*,²³ a meta de controle da PA em portadores de DRC é estabelecida conforme o grau de proteinúria. Em pacientes com DRC e proteinúria maior ou igual a 500 mg/dia, a PA deverá ser reduzida para menos de 130/80 mmHg; naqueles com DRC não proteinúrica (definida como proteinúria < 500 mg/dia), a PA deve ser reduzida para menos de 140/90 mmHg.^{10,23} Nas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão a meta a ser atingida com o tratamento da HAS em pacientes com DRC deve ser de PA 130/80 mmHg.¹⁷

Nos estágios mais precoces da DRC, há uma relação direta entre os níveis de PA e mortalidade cardiovascular, independente de outros fatores de risco. Em pacientes com DRC avançada ou em diálise, alguns estudos têm demonstrado um efeito J na relação da HA com mortalidade, com risco cardiovascular aumentado também para níveis de PA mais baixos.²⁴ Esses resultados devem ser analisados com cautela, pois derivam de estudos de coorte transversal, com os indivíduos apresentando valores de PA mais baixos associados a importante disfunção ventricular, justificando sua maior mortalidade.¹

Quase todos os estudos de avaliação da meta terapêutica dos anti-hipertensivos em portadores de DRC basearam-se em medidas isoladas da PA em consultório, sendo o atualmente recomendado para acompanhamento. No entanto, estudos observacionais concluíram que as medidas obtidas com o MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial) são preditores mais importantes de doença renal terminal, doença cardiovascular e morte que aquelas de consultório, particularmente as medidas obtidas durante a noite.¹⁷

A abordagem terapêutica para controle da PA na presença de DRC deve se iniciar por medidas dietéticas e outras mudanças de estilo de vida. A restrição na ingestão de sódio potencializa a ação de muitos anti-hipertensivos, de forma proporcional ao grau individual de sensibilidade ao sal. O padrão dietético DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*),¹¹ rico em frutas, hortaliças, fibras, minerais e laticínios com baixos teores de gordura, tem importante impacto na redução da PA, observando-se redução de até 14% na prevalência de HA nas populações com alto grau de adesão.¹¹ O controle do peso, a atividade física regular, além da redução do consumo de álcool e abandono do fumo são importantes medidas que ajudam no controle da PA e também na redução de risco cardiovascular desses pacientes.¹⁷

Todos os anti-hipertensivos são eficazes na redução da PA nesses pacientes. O tratamento deve ser individualizado, observando-se a causa da DRC e a presença de doença cardiovascular preexistente, objetivando-se a redução da PA e da proteinúria.²⁴⁻²⁶

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores AT₁ da angiotensina II (BRA) são as drogas de escolha para a proteção renal em pacientes com insuficiência renal crônica proteinúrica, sendo questionável sua superioridade em pacientes com nefrosclerose benigna, sem proteinúria estabelecida. Os IECA e BRA reduzem a proteinúria e a progressão da DRC, independente da doença de base.²⁴ A ação glomerular dessas classes de anti-hipertensivos, com vasodilatação arteriolar aferente e conseqüente queda da pressão intraglomerular, um dos principais determinantes da esclerose glomerular e excreção de proteínas, explica seu efeito renoprotetor. Para os pacientes com HA e DRC, os IECA e BRA devem ser empregados em doses moderadas a elevadas, podendo ser utilizados como alternativa um do outro, monitorando-se a ocorrência de hipotensão arterial, queda da TFG e hiperpotassemia.²⁶ Embora não haja nível de creatinina sérica que contraindique seu uso, quando acima de 3 mg/dL, deve-se ter cautela, pelo risco elevado de hipercalemia. Na maioria dos pacientes, IECA ou BRA podem ser mantidos se a queda da TFG, em 4 meses, for menor que 30% em relação ao valor basal e se os níveis séricos de potássio forem menores que 5,5 mEq/L. Essas duas classes de anti-hipertensivos estão contraindicadas durante a gestação em pacientes com antecedente de angioedema e portadores de estenose de artéria renal bilateral ou de rim único.^{10,17}

Os inibidores diretos de renina mostraram-se efetivos na redução da PA e da albuminúria em pacientes diabéticos; maiores estudos, incluindo pacientes com DRC em estágios 4 e 5, são necessários para estabelecer seu uso nesse grupo de pacientes.²⁷

Os diuréticos devem ser incluídos na maioria dos esquemas anti-hipertensivos, devido a hipervolemia ser importante determinante da elevação da PA nesses pacientes. Essa classe de drogas pode restaurar o efeito antiproteinúrico dos IECA em pacientes sem redução adequada da albuminúria.²⁸ Os tiazídicos podem ser usados nos estágios de 1 a 3, enquanto os diuréticos de alça, em todos os estágios de DRC, sendo indicados mais especificamente quando a TFG for menor que 30 mL/min/1,73m². Os diuréticos poupadores de potássio devem ser evitados nos estágios 4 e 5 e em pacientes recebendo terapêutica concomitante com IECA ou BRA. Faz-se necessária a monitorização para a ocorrência de depleção de volume, hipocalemia e outras alterações eletrolíticas. Deve-se usar diuréticos de longa duração e associação de diuréticos com outros anti-hipertensivos para melhorar a eficácia e adesão.^{10,17}

Portadores de DRC secundária a nefropatia diabética apresentaram redução da proteinúria com antagonistas dos canais de cálcio (ACC) não dihidropirimidínicos. Os dihidropirimidínicos, por sua vez, além de menos efetivos que as outras classes de drogas em reduzir a progressão da doença renal, podem agravar a proteinúria em pacientes com DRC, diabéticos e não-diabéticos. O uso de ACC dihidropiridínico em pacientes com DRC e proteinúria é recomendado apenas se associado a um IECA ou BRA.^{17,29}

Entre os betabloqueadores, utilizados frequentemente em pacientes com DRC, dada elevada prevalência concomitante de doença coronariana, demonstrou-se a redução da albuminúria em diabéticos tipo 2 com o uso do carvedilol.³⁰

Os portadores de DRC apresentam atividade aumentada do sistema nervoso simpático, sendo os alfabloqueadores e os inibidores adrenérgicos de ação central medicações alternativas, em associação a outras classes de anti-hipertensivos. Os antagonistas da aldosterona também demonstraram capacidade de redução da proteinúria; a sua associação com IECA e BRA requer atenção redobrada para a ocorrência de hipercalcemia.¹⁷

No grupo de pacientes com DRC estágio 5, em terapia dialítica, a hipervolemia tem papel preponderante na etiologia da HA. Dessa forma, o ajuste adequado do “peso-seco” é a medida primordial para controle da PA nessa população. A associação com anti-hipertensivos pode ser necessária para atingir a meta pressórica; todos os agentes podem ser utilizados, dando-se preferência aos IECA e BRA por benefícios adicionais, tais como uma maior regressão relativa da hipertrofia ventricular esquerda.¹⁰

REFERÊNCIAS

- National Kidney Foundation Guidelines. *Am J Kidney Dis*. 2004;43 (Suppl 1):S1-S290.
- Kaplan NM. *Clinical hypertension*. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2002.
- Ritz E, Adamczak M, Zeier M. Kidney and hypertension – Causes. *Herz*. 2003;28:663-7.
- Caetano ER, Zatz R, Saldanha LB, et al. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension*. 2001;38:171-6.
- Toto RB: Hypertensive nephrosclerosis in African Americans. *Kidney Int*. 2003;64(6):2331.
- Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med*. 1980;93(6):817.
- He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure as a risk factor for cardiovascular and renal disease. *J Hypertens Suppl*. 1999;17(S7):13.
- Marcantoni C, Jafar TH, Oldrizzi L, et al. The role of systemic hypertension in the progression of nondiabetic renal disease. *Kidney Int Suppl*. 2000;75:S44-S48.
- Bortolotto LA, Praxedes JN. Hipertensão secundária. In: Nobre F, Serrano Jr C (Eds). *Tratado de cardiologia da Socesp*. Barueri: Manole, 2005. p. 486-505.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH–Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
- Stevens LA, Padala S, Levey AS. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(3): 298-307.
- Viazzi F, Leoncini G, Conti N, et al. Microalbuminuria Is a Predictor of Chronic Renal Insufficiency in Patients without Diabetes and with Hypertension: The MAGIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1099-106.
- VeldeM van der, Matsushita K, CoreshJ, et al. Gansevoort and the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79:1341-52.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl 1):1-51.
- Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(3 Suppl 3):S4.
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367:20-9.
- Rostand SG, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA, Dustan HP. Renal Insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med*. 1989;320:684-8.
- Du X, Cruickshank K, McNamee R, et al. Case-Control of stroke and quality of hypertension control in north west England. *BMJ*. 1997;341:272-6.
- Schlessinger SD, Tankersley MR, Curtis JJ. Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis*. 1994;23(5):655.
- KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2012. [cited 2013 May 20]. Available from: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/Hypertension.php
- Cheung BM, Cheung GT, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006;20:37-43.
- Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens*. 2003;21:1563-74.
- The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
- Wuerzner G, Azizi M. Renin inhibition with aliskiren. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(4):426-30.
- Buter H, Hemmelder MH, Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(7):1682.
- Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int*. 2004;65(6):1991-2002.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):S1-S61.