
TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

EDUARDO CANTONI ROSA
AGOSTINHO TAVARES
ARTUR BELTRAME RIBEIRO

Disciplina de Nefrologia – Departamento de Medicina – Unifesp
Centro Integrado de Hipertensão e Metabologia Cardiovascular – Hospital do Rim e Hipertensão

Endereço para correspondência:
Rua Harmonia, 765 – ap. 121 – CEP 05435-000 – São Paulo – SP

A hipertensão é condição prevalente na doença renal crônica, e ambas são coadjuvantes numa relação de causa e efeito, e sinérgicas em relação ao risco cardiorenal. O controle da hipertensão, embora aquém do desejado nessas populações, assim como a redução da proteinúria e da ativação sistema renina-angiotensina-aldosterona, mostram-se fundamentais quando se visa à proteção tanto cardiovascular como renal no paciente nefropata. O emprego da terapia anti-hipertensiva combinada, em geral com duas a três drogas, particularmente com os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, tem sido preconizado para se obter metas pressóricas mais estreitas (pressão arterial < 130/80 mmHg), assim como redução da microalbuminúria e da proteinúria, e constitui a estratégia terapêutica no paciente renal diabético ou não. Soma-se a isso o controle de outros fatores tradicionais e aqueles relacionados à doença renal, como o diabetes, a dislipidemia, e os distúrbios do metabolismo cálcio-fósforo, que também são impactantes na doença cardiorenal. A hipertensão é também prevalente e relevante nas populações de pacientes submetidos a transplante e a diálise, e seu controle provê proteção ao enxerto renal e diminuição de eventos cardiovasculares nessas populações. Os alvos terapêuticos, embora não totalmente estabelecidos, giram ao redor de 130-140/80-90 mmHg, devendo-se atentar às medidas pré/pós-diálise e à monitorização ambulatorial interdiálise. Por ora, a opção é de livre escolha dentre os anti-hipertensivos, embora haja preferência para o uso dos antagonistas de canais de cálcio nessas duas populações e uma indicação, não formal, para os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona nos pacientes sob diálise. Novos métodos dialíticos ainda têm sido preconizados no intuito de melhorar o componente hidrossalino no paciente dialítico.

Palavras-chave: hipertensão, doença renal crônica, diálise, risco cardiovascular, tratamento anti-hipertensivo.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;1:66-80)
RSCESP (72594)-1640

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica é atualmente bastante prevalente na população geral e contribui, de forma significativa, para a morbidade e a mortalidade cardiovasculares e para a progressão para doença renal terminal.

A hipertensão arterial é sabidamente reconhecida como a segunda causa de insuficiência renal, somente precedida pelo diabetes, sendo responsável por 25% a 30% dos casos de insuficiência renal em estágio terminal¹.

A relação contínua entre pressão arterial e doença renal crônica pode ser demonstrada a partir de estudos longitudinais, como “Multiple Risk Factor Intervention Trial” (MRFIT), “Clue” e “Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD)²⁻⁴, que apontaram risco elevado já a partir de estágio pré-

75% dos portadores de doença renal crônica são hipertensos⁵.

Desse modo, a importância da hipertensão em termos de risco renal pode ser analisada sob espectro maior, em que rim e hipertensão são coadjuvantes numa relação de causa e efeito.

Quando analisadas separadamente, hipertensão e doença renal terão impacto direto sobre os desfechos cardiovasculares. Estima-se que cada 10 ml/min/1,73 na redução da taxa de filtração glomerular representem aumento de 6% no risco cardiovascular⁵. Assim, pacientes com doença renal estágio 3 apresentam aumento de 16% no risco cardiovascular, enquanto aqueles com doença mais avançada (estádios 4-5) terão aumento de cerca de 30%⁶.

Assim, o controle da hipertensão e a prevenção da progressão da doença renal crônica tornam-

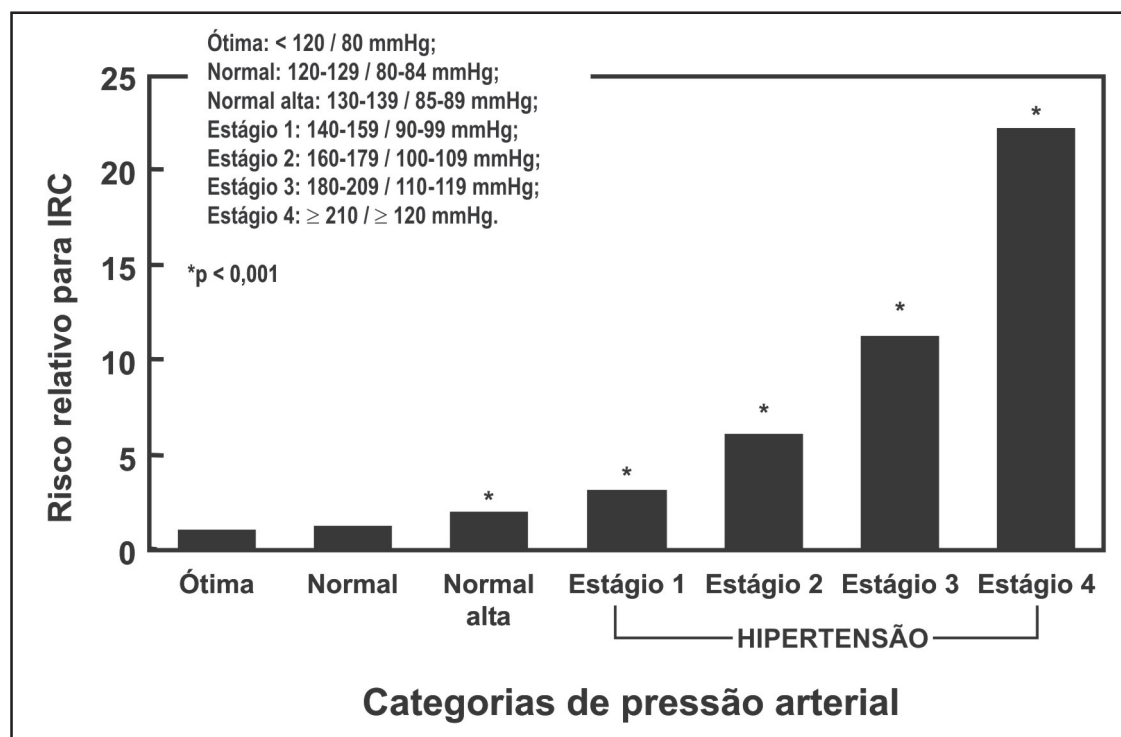


Figura 1. Risco relativo de doença renal crônica após 15 anos, de acordo com níveis basais de pressão arterial em 332.554 homens randomizados no “Multiple Risk Factor Intervention Trial”.²
IRC = insuficiência renal crônica.

hipertensivo, particularmente para com o componente sistólico da pressão (Fig. 1).

Por outro lado, sabe-se que a doença renal primária (diabetes, glomerulopatia, doença policística) é causadora de hipertensão arterial, e que esta, por sua vez, perpetua a lesão preexistente. De acordo com dados do NHANES III, cerca de 50% a

se alvos fundamentais na terapêutica clínica desses pacientes.

Infelizmente, o controle pressórico na doença renal crônica está aquém do almejado. Dados do “National Health and Nutrition Examination Surveillance” (NHANES)⁵ apontam que, apesar de 75% dos portadores de doença renal crônica rece-

berem tratamento anti-hipertensivo, somente 11% e 27%, respectivamente, de populações de diabéticos e de hipertensos portadores de doença renal atingem alvos pressóricos inferiores a 130/85 mmHg e 140/90 mmHg.

Tais informações, à luz das diretrizes mais recentes, que apontam para a obtenção de metas pressóricas mais rigorosas em populações de alto risco (incluindo pacientes com dano renal) e aliadas a fatores predisponentes altamente prevalentes (obesidade, idade, diabetes), explicam as estatísticas atuais de aumento da incidência de doença renal e de desfechos correlatos.

DIAGNÓSTICO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A presença de doença renal crônica, independentemente de sua etiologia, é estabelecida por meio de indícios de dano renal por mais de três meses, tais como: microalbuminúria (presente em cerca de 15% a 25% dos pacientes), alterações patológicas à biópsia renal e/ou alterações nos exames de imagem ou pela determinação da taxa de filtração glomerular inferior a 60 ml/min (estágio 3 de insuficiência renal), com ou sem indícios de dano renal, por pelo menos três meses⁷.

A albuminúria habitualmente é detectada pela relação albumina/creatinina na amostra isolada de urina (≥ 30 mg/g e ≤ 300 mg/g), confirmada posteriormente com a dosagem em 12 ou 24 horas.

A presença de proteinúria à urina tipo 1 ou fita reflete perdas superiores a 200 mg/g e acometimento renal maior, porém habitualmente os níveis são inferiores a 1,5-2,0 g/dia.

A utilização da creatinina como medida isolada para função renal é de pouca valia na prática, uma vez que, por variar de acordo com idade, sexo e estado nutricional, muitas vezes não reflete o real acometimento renal, tendendo a superestimar a taxa de filtração glomerular. Além disso, a ascensão da creatinina até sua duplicação, que corresponde à redução de 50% da taxa de filtração glomerular (creatinina x taxa de filtração glomerular = constante), eventualmente não é visível na prática clínica.

Em virtude disso, a avaliação da função renal no paciente hipertenso é mais bem estimada pelo emprego de fórmulas, entre elas a fórmula clássica de Cockcroft-Gault: taxa de filtração glomerular (ml/min) = $(140 - \text{idade}) \times \text{peso (kg)} / \text{creatinina sérica (mg/dl)} \times 72$ ($\times 0,85$ para mulheres). A fór-

mula do MDRD, cujo cálculo é obtido por meio de equação mais complexa, fornece uma estimativa da taxa de filtração glomerular já corrigida por superfície corpórea e leva em conta o fator racial e aspectos nutricionais (albumina sérica). Tal fórmula correlaciona-se melhor com as medidas de "clearance" de creatinina em pacientes com doença renal crônica e tem sido mais utilizada (www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd)^{8,9}.

A "National Kidney Foundation"⁷ definiu recentemente cinco estádios de doença renal (Tab. 1), sabidamente mais pronunciada quando a taxa de filtração glomerular é inferior a 60 ml/min.

Além disso, tais estádios podem ser agrupados de acordo com as características clínicas da doença etiológica, particularmente o diabetes e a hipertensão arterial (Tab. 2).

Na ausência de microalbuminúria, deve-se conhecer a evolução do paciente a longo prazo para se determinar perda progressiva de função renal, caso os valores de filtração glomerular se encontrem acima de 60 ml/min.

A avaliação complementar diagnóstica ainda engloba a realização de ultra-sonografia, que pode evidenciar alterações incipientes sugestivas de nefropatia, como redução do tamanho do córtex, presença de cistos paracorticais e, posteriormente, sinais de nefropatia mais avançada com habitual redução das dimensões renais.

O emprego de biópsia para o diagnóstico em geral é reservado para o caso de suspeita forte de doença renal primária subjacente, cujo tratamento específico possa vir a mudar o curso.

PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL – HIPERTENSÃO E OUTROS FATORES DE RISCO

A progressão da doença renal crônica ocorre na dependência da doença renal de base, sendo mais rápida no diabetes, na doença renal policística, nas glomerulopatias e após transplante renal, quando comparadas à doença renal hipertensiva ou à doença tubulointersticial.

Fatores de risco modificáveis e não-modificáveis, tradicionais e não-tradicionais (relacionados à própria doença renal), reconhecidos como progressores de doença cardiovascular, terão impacto direto sobre a progressão da doença renal.

Assim, sobre o grau de declínio da taxa de filtração glomerular esperado com a idade, ou seja,

Tabela 1. Estádios da doença renal crônica, segundo a “National Kidney Foundation”⁷

Estádio	Descrição	TFG (ml/min/1,73)
1	Dano renal com TFG nl ou ↑	≥ 90
2	Dano renal com TFG levemente ↓	60-89
3	TFG moderadamente ↓	30-59
4	TFG gravemente ↓	15-29
5	Insuficiência renal	< 15 (diálise)

TFG = taxa de filtração glomerular.

Tabela 2. Características clínicas da doença renal crônica, segundo a “National Kidney Foundation”⁷

Estádio	Descrição	Diabética	Hipertensiva
1-2	Dano renal	Microalbuminúria (diabetes 5-10 anos; retinopatia; ↑ PA) Proteinúria (diabetes 5-10 anos; retinopatia; HAS)	Microalbuminúria
3-4	↓ TFG	HAS, retinopatia, DCV, complicações do diabetes	Complicações da hipertensão
5	DRT	Retinopatia, DCV, complicações do diabetes, uremia	Uremia, DCV

PA = pressão arterial; HAS = hipertensão; TFG = taxa de filtração glomerular; DRT = doença renal terminal; DCV = doença cardiovascular.

1 ml/min/ano a partir dos 20 a 30 anos, somam-se perdas maiores, que se acentuam a partir da doença renal em estágio 3 (cerca de 4 ml/min/ano) e mediante a presença de fatores de risco relacionados, tais como a hipertensão não-controlada ou a presença de proteinúria (> 10 ml/min/ano)⁹.

A hipertensão arterial é reconhecidamente o fator de risco mais importante sobre a progressão da lesão renal, em populações diabéticas ou não. O impacto dos níveis pressóricos descontrolados sobre a hemodinâmica glomerular terá ainda repercussão direta sobre a geração de outros fatores perpetuadores de lesão renal, como a ativação do sistema renina-angiotensina e o aparecimento de proteinúria; portanto, o controle destes últimos prescinde de ajuste pressórico adequado.¹⁰⁻¹²

O grau de correspondência entre pressão arterial e taxa de progressão da doença renal será tanto maior quanto menor a reserva renal de base (Fig. 2), esta sabidamente comprometida em situações de risco maior, em que já existe comprometimento da auto-regulação renal, tais como nefropatia prévia, perda de massa renal, idade, raça negra, obesidade e diabetes.

A presença de diabetes e de níveis glicêmicos descontrolados também terá impacto direto, em particular sobre a doença microvascular, na qual inclui-se a doença renal.¹³

A presença de microalbuminúria e de proteinúria aliada à ativação local do sistema renina-angiotensina refletem as alterações hemodinâmicas renais subjacentes, mesmo quando ainda não há perda substancial de função renal, e terão impacto direto sobre a ativação dos mecanismos inflamatórios e de fibrogênese, progressores da doença renal¹⁰⁻¹².

Estudos maiores em populações de diabéticos e não-diabéticos bem demonstraram o impacto da presença de microalbuminúria sobre a ocorrência de proteinúria¹⁴⁻¹⁶ e a correlação direta desta sobre o grau de declínio da taxa de filtração glomerular¹⁷⁻²⁰.

Além disso, a presença de microalbuminúria e de proteinúria tem demonstrado associação direta com risco cardiovascular em populações de diabéticos e não-diabéticos²¹⁻²⁵, e, nesse contexto, parecem espelhar um acometimento maior da vasculatura, talvez condicionado por fatores de risco

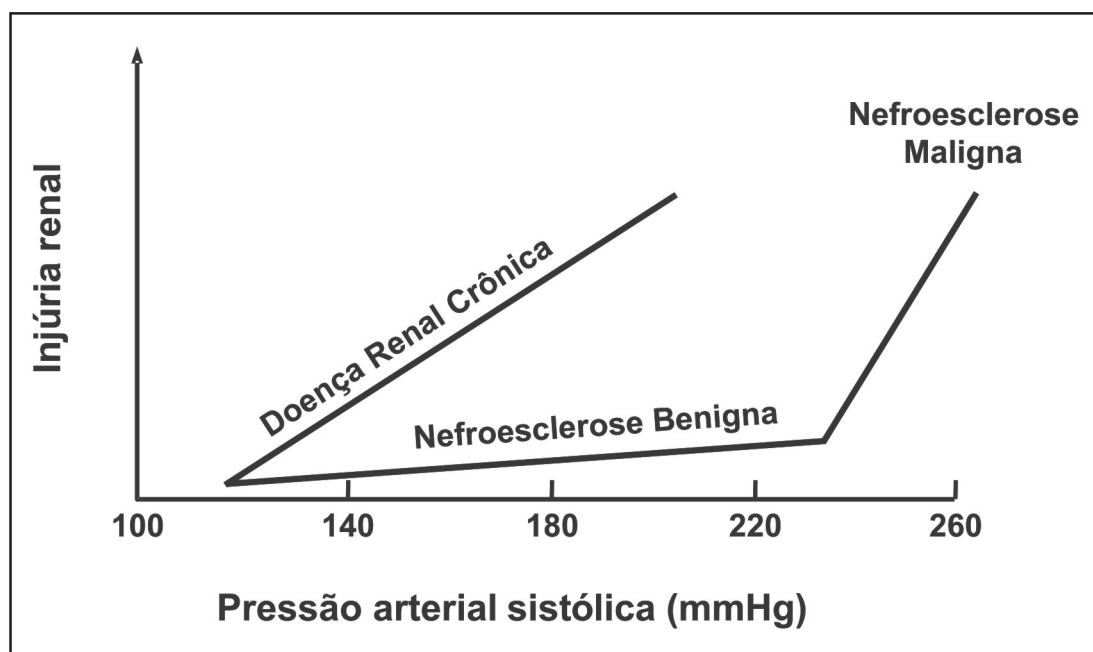


Figura 2. Pressão arterial sistólica vs. injúria renal na doença renal crônica e na hipertensão.

subjacentes e correlatos à doença renal e à doença cardiovascular. Dados do “The International Nifedipine GITS Study – Intervention as a Goal in Hypertension Treatment” (INSIGHT) revelam que a presença de proteinúria é condicionador de risco cardiovascular inclusive superior ao diabetes ou à presença de infarto prévio do miocárdio²⁴.

Além dos fatores até então mencionados, há que se salientar que tabagismo, dislipidemia, hiperuricemia e obesidade, assim como anemia e calcifilaxia, estas habitualmente presentes em estágios mais avançados de doença renal, são fatores de risco potenciais na progressão da lesão renal, e deverão ser controlados juntamente com a hipertensão²⁶.

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

As informações referentes ao papel da hipertensão e dos fatores de risco correlacionados sobre os desfechos renais e cardiovasculares só serão relevantes se as intervenções para se reduzir os níveis pressóricos, bem como as taxas de albuminúria/proteinúria, incluindo-se nesse contexto o bloqueio adequado do sistema renina-angiotensina-aldosterona, assim como o controle do diabetes e de outros fatores de risco, tiverem impacto mensurável na redução dos desfechos cardiovasculares e renais, como descrito a seguir.

Metas pressóricas

A obtenção de alvos pressóricos mais estreitos para o portador de doença renal crônica tem sido recomendação de diversas diretrizes, que consideram a doença renal como situação de risco elevado para doença cardiovascular, tal qual o diabetes e a doença cardíaca.

Embora os dados de literatura sejam escassos no que tange às metas pressóricas a serem alcançadas na população com doença renal, visando-se à prevenção dos desfechos cardiovasculares, as metas pressóricas mais estreitas estabelecidas e obtidas por meio dos estudos em populações gerais de alto risco foram aplicadas à doença renal²⁷⁻²⁹.

Por outro lado, os estudos que avaliaram a relação entre pressão arterial e risco futuro de desfecho renal, como já visto, estabelecem uma relação contínua, a partir de níveis pressóricos tão baixos quanto inferiores a 130/85 mmHg², sendo particularmente preditivo o componente sistólico da pressão arterial.

Além disso, demonstra-se que o risco é progressivamente maior, em cada faixa pressórica, para os pacientes que apresentam proteinúria numa faixa superior a 1,0 g/dia, conforme pode ser observado em estudo de meta-análise recente¹⁸ (Fig. 3).

Para se corroborar a ligação causal, os estudos de tratamento anti-hipertensivo demonstraram proteção maior em relação à progressão da perda de

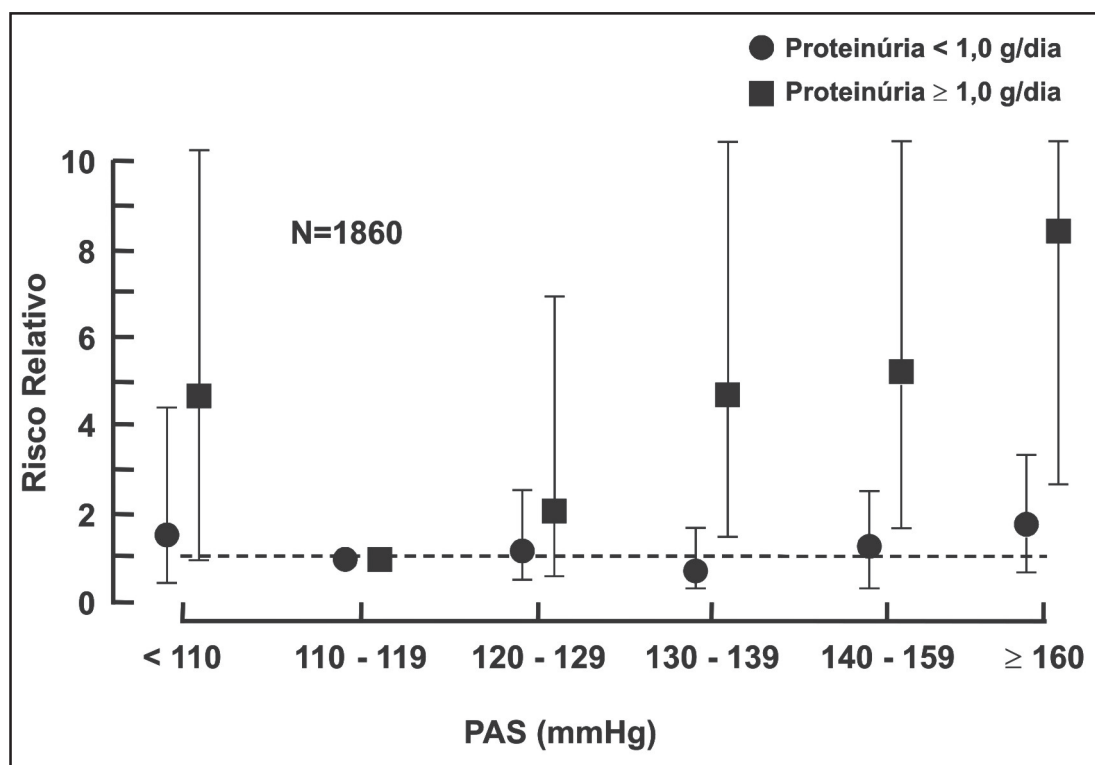


Figura 3. Risco relativo de progressão de doença renal não-diabética de acordo com a pressão arterial sistólica (PAS) e a proteinúria: meta-análise.¹⁸

n = número de pacientes.

taxa de filtração glomerular para os pacientes não-diabéticos que tiveram seus alvos pressóricos controlados a níveis mais estreitos (pressão arterial 130/80 mmHg), mostrando-se vantagem particular naqueles indivíduos com proteinúria mais acentuada, conforme observado no estudo MDRD³⁰.

Quando analisados vários estudos em meta-análise, incluindo-se pacientes diabéticos e não-diabéticos, evidencia-se claramente a vantagem em se obter níveis de pressão arterial mais estreitos, quando se avalia o desfecho de perda na taxa de filtração glomerular¹³ (Fig. 4).

Redução albuminúria/proteinúria

A relação entre as perdas de albumina e proteína e os desfechos renais e cardiovasculares, conforme já descrito, é bem demonstrada.

Por outro lado, também foram demonstradas, em populações de portadores de diabetes dos tipos 1 e 2 com microalbuminúria e proteinúria, as vantagens em se obter a redução desses parâmetros, particularmente mediante o uso de drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona, em relação à progressão da nefropatia e da doença renal terminal.¹⁴⁻¹⁷

Os estudos que avaliaram desfechos renais em populações de pacientes não-diabéticos demonstraram, por sua vez, que o controle precoce e mais intenso da proteinúria clínica com os inibidores da enzima de conversão, particularmente para os indivíduos com proteinúria superior a 1,0 g/24 horas¹⁸ (Fig. 3), apresentou vantagens sobre a taxa de progressão na doença renal¹⁸⁻²⁰. Além disso, está claro que quanto maior o controle pressórico maior será a redução da proteinúria (MDRD)³⁰.

Como alvo terapêutico, ainda espera-se que os níveis basais de proteinúria decaiam em torno de 60% ou que ao menos os níveis terapêuticos situem-se numa faixa inferior a 500-1.000 mg/dia.³¹

Dados recentes têm ainda demonstrado paralelismo independente entre redução das taxas de proteinúria/albuminúria e redução do risco cardiovascular em populações diabéticas e não-diabéticas, o que fortalece as proposições causais anteriores.^{29,32,33} Ressalta-se, nesse contexto, a necessidade de não somente se estratificar adequadamente os pacientes por meio da avaliação inicial de órgãos-alvo, como também acompanhar a reversão dessas lesões, independentemente da obtenção das metas pressóricas. No contexto clínico-

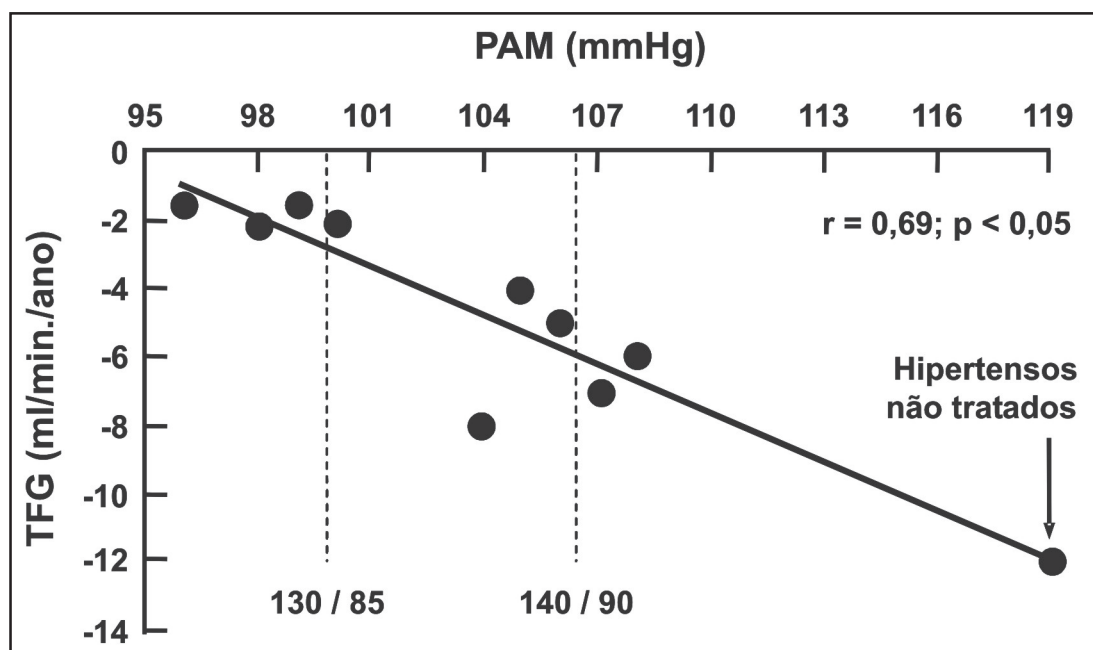


Figura 4. Meta-análise: controle pressórico mais rigoroso diminui o declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) na doença renal diabética e não-diabética.¹³

co, estaremos de acordo com proposições recentes: “tratando o rim para proteger o coração”.

Bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona

O benefício em se bloquear o sistema renina-angiotensina-aldosterona, favorecendo a proteção renal, foi bem demonstrado com os inibidores da enzima de conversão e com bloqueadores dos receptores de angiotensina, em populações de pacientes diabéticos com microalbuminúria e proteinúria, com e sem hipertensão³⁴.

Tais efeitos são derivados do potencial favorável dessas drogas em relação à hemodinâmica glomerular, ao bloqueio da angiotensina II local, sabidamente facilitadora dos processos de inflamação e fibrogênese, e à redução das taxas de micro/proteinúria quando comparadas às demais drogas.

Em meta-análise incluindo populações de diabéticos e não-diabéticos, fica bem salientada a vantagem dos inibidores da enzima de conversão sobre os demais anti-hipertensivos em relação à redução da proteinúria clínica, independentemente do controle da pressão arterial³⁵.

Vale ressaltar, no entanto, que a participação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, como mediador da lesão renal, será menor na ausência de hipertensão, o que fortalece mais propriamente o controle pressórico de per si que o bloqueio

do sistema.

A importância do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona em populações não-diabéticas com proteinúria também foi demonstrada em alguns estudos, entre eles o estudo “African American Study of Kidney Disease and Hypertension” (AASK), que demonstrou a superioridade do ramipril em relação aos antagonistas dos canais de cálcio e betabloqueadores sobre os desfechos renais em uma população de negros americanos²⁰. Tais resultados já haviam sido apontados no estudo “Ramipril Efficacy In Nephropathy” (REIN), porém favoráveis em particular a pacientes com níveis de proteinúria superiores a 3,0 g/dia.¹⁹

Em meta-análise subsequente (“ACE Inhibition In Progressive Renal Disease”—AIPRD), os benefícios dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina em relação à redução de risco para os desfechos renais (risco relativo de 0,70, 0,55-0,88) foram demonstrados para pacientes com proteinúria acima de 1,0 g/dia.¹⁸

Além disso, estudo chinês recente demonstrou benefícios claros do uso de benazepril em relação a desfechos renais em indivíduos com doença renal mais grave (taxa de filtração glomerular < 30 ml/min).³⁶

Em todos esses estudos, demonstra-se que quanto maior a dose terapêutica maiores os bene-

fícios renais, salientando-se a dissociação das doses anti-hipertensivas e de proteção renal³⁷.

No que concerne ao uso dos bloqueadores dos receptores da angiotensina II, alguns estudos apontam eficácia protetora similar à dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina em relação ao acometimento renal em pacientes não-diabéticos. O uso dessas drogas em associação com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina também foi testado, demonstrando-se superioridade na associação de doses menores de ambos os grupos em comparação a doses maiores de cada grupo individualmente.³⁸

Além dos benefícios quanto aos desfechos renais, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II têm, reconhecidamente, seu papel na proteção cardiovascular em pacientes de alto risco^{27-29,33,34,39}, o que faz com que sejam as drogas indicadas também com esse propósito para as populações de pacientes com doença renal.

Terapia combinada

A obtenção de alvos pressóricos preconizados, mediante terapia anti-hipertensiva, nem sempre é tarefa fácil, particularmente em populações de mais alto risco, como é o caso dos pacientes com doença renal crônica sabidamente condicionadora de mecanismos de retenção hidrossalina, que, por sua vez, conferem resistência aos esquemas terapêuticos empregados.

De acordo com dados obtidos no tratamento com pacientes renais, diabéticos ou não, duas a três drogas anti-hipertensivas habitualmente serão necessárias para se atingir níveis pressóricos adequados.

De acordo com diretrizes recentes, níveis pressóricos superiores a 20 mmHg (pressão arterial sistólica) e 10 mmHg (pressão arterial diastólica) em relação às metas estabelecidas, ou seja, superiores a 150/90 mmHg, no paciente com doença renal já serão suficientes para o emprego da terapia combinada com dois anti-hipertensivos^{9,40}.

De forma geral, opta-se, inicialmente, por diuréticos tiazídicos; caso haja perda maior da função renal (taxa de filtração glomerular < 30 ml/min), os diuréticos de alça serão empregados. Tais drogas, pelo seu potencial de redução do volume intravascular, são reconhecidamente sinérgicas para com os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona⁴¹.

Os antagonistas dos canais de cálcio não diidropiridínicos, isolados ou combinados às drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona, têm demonstrado papel antiproteinúrico na doença renal diabética, constituindo, assim, opção de tratamento combinado nessa situação e na doença renal não-diabética, particularmente quando as metas de redução na proteinúria não são alcançadas (proteinúria > 500-1.000 mg/24 horas)⁴².

Os antagonistas diidropiridínicos, por sua vez, demonstraram ser menos eficazes na proteção renal, em populações de renais diabéticos e não-diabéticos, e, portanto, não devem ser utilizados isoladamente nessas situações¹³.

Como já previamente mencionado, existem vantagens potenciais na associação de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina II em relação à proteinúria em diabéticos e não-diabéticos³⁸.

Desse modo, e de acordo com diretrizes re-

Tabela 3. Hipertensão e anti-hipertensivos na doença renal crônica, segundo a “National Kidney Foundation”⁷

Tipo	Meta da PA (mmHg)	Droga de escolha	Associação
Diabética	< 130/80	IECA ou BRA II	Diuréticos preferidos: BB ou ACC
Não-diabética, com proteinúria > 200 mg/g	< 130/80	IECA ou BRA II	Diuréticos preferidos: BB ou ACC
Não-diabética, com proteinúria < 200 mg/g	< 130/80	Nenhuma	Diuréticos preferidos: IECA, BRA II, BB ou ACC

PA = pressão arterial; IECA = inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA II = bloqueadores dos receptores da angiotensina II; BB = betabloqueadores; ACC = antagonistas dos canais de cálcio.

centes, entre elas a da “National Kidney Foundation” (Tab. 3), as propostas atuais para o tratamento da doença renal devem ter como meta a obtenção de níveis pressóricos mais estreitos, com utilização inicial de drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona para pacientes proteinúricos ou com microalbuminúria em faixa superior a 200 mg/g. Na maioria dos casos, a associação de uma segunda ou de uma terceira droga se fará necessária, e, nesse caso, o uso de diurético ou droga bloqueadora dos canais de cálcio será adequado para manter o sinergismo com as primeiras⁴³.

Monitoramento

O emprego de drogas inibidoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona para pacientes portadores de doença renal deve ser acompanhado com mensuração dos níveis pressóricos, da taxa de filtração glomerular e dos níveis séricos de potássio.

O declínio da taxa de filtração glomerular esperado com o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona é de 15% a 30%. Reduções superiores a 30% e 50% requerem, respectivamente, diminuição e descontinuação do esquema empregado⁴⁴.

Além disso, a obtenção de alvos pressóricos inferiores a 120 mmHg (pressão arterial sistólica) bem como níveis de potássio superiores a 4,5 mEq/l requerem intervalo de reavaliação inferior a quatro semanas.

O uso em pacientes com disfunção renal mais grave (creatinina superior a 3,0 mg/dl) deve ser acompanhado de monitorização mais rigorosa da função renal, esperando-se aumentos não-progressivos de até 30% nos valores basais de creatinina⁴⁴.

Especial cuidado deverá ser reservado para os pacientes potencialmente com depleção volumétrica, eventuais portadores de doença renovascular bilateral ou em rim único ou aqueles em uso de associação de fármacos hipercalêmiantes.

Controle de outros fatores de risco

O controle de outros fatores de risco concomitantes à hipertensão também terá impacto sobre a redução dos desfechos, particularmente o controle glicêmico.

Dados do “Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT), do “United Kingdom Prospective Diabetes Study” (UKPDS) e do Steno 2^{45,46}

bem demonstraram a importância do estrito controle da glicemia (hemoglobina glicada), mediante terapêutica mais intensiva, sobre a redução dos desfechos renais em portadores de diabetes dos tipos 1 e 2.

Além disso, mediante controle intensivo do diabetes aliado a controle tanto pressórico como lipídico, foi obtida redução da progressão da doença microvascular como um todo: 61% na doença renal, 58% na retinopatia e 63% na neuropatia⁴⁶.

De acordo com a “American Diabetes Association” (ADA), os níveis glicêmicos alvo deverão se situar na faixa de 80-120 (pré-prandial) e 100-140 (“bedtime”), acompanhados de HbA1 inferior a 7%⁴⁷.

Conjuntamente ao controle da hipertensão e do diabetes, o controle da obesidade e da dislipidemia e o abandono do tabagismo, sabidamente implicados no risco cardiovascular, têm sido preconizados como estratégicos na proteção renal, sendo os alvos preconizados (lipoproteína de baixa densidade [LDL] 100 mg/dl)⁴⁸ similares aos das populações de alto risco definidas no “National Cholesterol Evaluation Program for Adult Treatment Panel III” (ATP III)⁴⁹.

Além dos fatores clássicos descritos, o reconhecimento das alterações no metabolismo de cálcio e fósforo, que aparecem precocemente no decorso da doença renal, parece estar vinculado diretamente à progressão da doença e ao risco cardiovascular desses pacientes. Medidas estratégicas, como reposição da vitamina D na sua forma ativa, visando-se à correção dos níveis séricos de cálcio e à redução do paratormônio, parecem reduzir os níveis pressóricos e os desfechos cardiovasculares relacionados⁵⁰.

HIPERTENSÃO NO TRANSPLANTE RENAL

Cerca de 80% a 90% dos pacientes submetidos a transplante são portadores de hipertensão, particularmente aqueles em uso de ciclosporina e tacrolimo. De acordo com estudos retrospectivos recentes, a hipertensão, por sua vez, mostra-se diretamente relacionada ao declínio da função renal no paciente submetidos a transplante, particularmente naqueles com níveis pressóricos acima de 140/90 mmHg^{51,52}.

É também consenso que muitos dos pacientes submetidos a transplante, por serem portadores de rim único e por apresentarem quadros de rejeição

aguda/crônica e toxicidade por drogas, apresentam taxa de filtração glomerular inferior a 60 ml/min e/ou indícios de lesão renal, sendo, portanto, considerados portadores de doença renal crônica. Os que assim não se encaixarem deverão ser encarados como de risco potencial para progressão de doença renal, já que eventualmente as lesões intersticiais e vasculares determinadas pela rejeição ou pelo uso de drogas imunossupressoras não são identificadas pelos métodos diagnósticos habituais, a não ser por biópsia.

Há que se considerar, ainda, as manifestações pós-transplante de recidiva da doença de base e a glomerulopatia associada ao transplante, condições que também impõem prejuízos à reserva renal, que, por sua vez, serão perpetuados pelos mesmos fatores identificados para o paciente com doença renal crônica, em particular o diabetes, a hipertensão e a proteinúria.

O controle dos níveis pressóricos no paciente submetido a transplante renal está relacionado à preservação da taxa de filtração glomerular e à redução do risco cardiovascular inerente ao paciente transplantado⁵³. De acordo com diretrizes recentes, estabelece-se como meta pressórica níveis inferiores a 130/80 mmHg⁴³.

Existe a opção de livre escolha dentre os anti-hipertensivos de primeira linha para o paciente submetido a transplante, já que não se demonstrou, até o momento, superioridade de uma droga em relação a outra no que concerne à proteção renal.

O uso dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina (inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II), que teoricamente seriam vantajosos em termos de nefroproteção, pode vir acompanhado de efeitos indesejáveis para o paciente submetido a transplante, com hipercalemia, anemia e diminuição da taxa de filtração glomerular⁵⁴.

Os antagonistas dos canais de cálcio, por sua vez, demonstraram boa eficácia terapêutica, além de, a curto prazo, promoverem melhora da taxa de filtração glomerular, fenômeno este que parece vinculado à vasodilatação no território de arteríola aferente, em que habitualmente podem preponderar fenômenos de vasoconstrição mediados pelos inibidores de calcineurina (tacrolimo; ciclosporina)⁵⁵.

De qualquer modo, para o paciente submetido a transplante renal valem os princípios da terapia anti-hipertensiva combinada (incluindo-se diuréticos e betabloqueadores), assim como o monito-

ramento e o controle de outros fatores de risco preconizados para o tratamento da doença renal crônica.

HIPERTENSÃO NA DIÁLISE

A hipertensão ocorre em cerca de 50% a 60% dos pacientes em hemodiálise e em cerca de 30% dos pacientes sob diálise peritoneal, o que, de certa forma, contrasta com os 80% de prevalência nos pacientes em tratamento conservador com insuficiência renal avançada.⁵⁶

Assim como no paciente renal crônico não-dialítico, a hipertensão não-controlada parece relacionar-se diretamente à morbidade e à mortalidade cardiovasculares nesses pacientes, particularmente quando considerado o componente sistólico da pressão⁵⁷. Os dados só não são mais contundentes nesse aspecto em decorrência da presença de outros fatores de risco cardiovascular potencialmente confundidores nas análises de risco. Além disso, uma parcela dos pacientes com níveis pressóricos mais baixos, potencialmente mais doentes do ponto de vista cardíaco, também se encontra sob maior risco, o que gera um fenômeno tipo “curva U”⁵⁸.

Melhor sobrevida tem sido observada naqueles pacientes sob maior controle pressórico⁵⁹. No entanto, até o momento, não se estabeleceu um nível de pressão determinado para pacientes em diálise, a partir do qual os pacientes estariam sob menor risco cardiovascular. Dados do estudo “Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis patients” (CREED) indicam maior número de eventos com níveis de pressão sistólica pré-diálise superiores a 150 mmHg⁶⁰.

De forma geral, tem sido consenso atingir-se as metas de pré- e pós-diálise inferiores a 140/90 mmHg e 130/80 mmHg, respectivamente, visando-se também, no período interdialítico, a alvos pressóricos à MAPA inferiores a 135/85 mmHg no período diurno e a 120/80 mmHg no período noturno⁶¹.

A obtenção do controle da hipertensão no paciente sob diálise envolve critérios rigorosos de mensuração pressórica, incluindo intervalo interdialítico, e de manobras que visam à correção de fatores geradores de hipertensão nesses pacientes, entre eles a hipervolemia, o excesso de sódio, a ativação neuro-hormonal (simpática e sistema renina-angiotensina-aldosterona) e a apnéia do sono⁶².

Desse modo, novos modos dialíticos que vi-

sam à retirada mais contínua e prolongada do volume intravascular, à semelhança da diálise peritoneal, têm sido preconizados, tais como: extensão do tempo de diálise, maior frequência do número de sessões ou realização de sessões noturnas diárias. Além disso, formas descalonadas de ajuste de sódio no banho de diálise parecem ter repercussão favorável em relação à sede e ao ganho de peso interdialítico^{57,61}.

No geral, cerca de 30% dos pacientes sob diálise necessitarão de drogas anti-hipertensivas para o ajuste pressórico, independentemente da obtenção do peso seco. Até o momento, não se mostrou nenhum benefício de uma droga em relação a outra quanto à redução de eventos cardiovasculares. Dados isolados demonstram uma vantagem dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina em relação à mortalidade, particularmente em pacientes mais idosos, e outros demonstram van-

tagens dos betabloqueadores.^{57,63}

De forma geral, têm sido preconizados o bloqueio do sistema renina-angiotensina (inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II) e/ou o bloqueio simpático (betabloqueadores, antagonistas de ação central). No entanto, estudos em populações sob diálise demonstram que os antagonistas dos canais de cálcio são as drogas mais empregadas no paciente dialítico, o que também vai de encontro à vasoconstrição determinada pelo acúmulo de sódio e cálcio na parede dos vasos desses pacientes⁶¹.

A terapia combinada, visando-se à obtenção de metas e respeitando-se o intervalo e as doses das drogas, aliada ao bom senso e ao manuseio clínico-dialítico certamente serão os alicerces para a melhor qualidade do tratamento e para a melhor proteção cardiovascular do paciente dialítico.

HYPERTENSION TREATMENT IN CHRONIC RENAL DISEASE

ROSA EC
Tratamento
da hipertensão
na doença
renal crônica

EDUARDO CANTONI ROSA
AGOSTINHO TAVARES
ARTUR BELTRAME RIBEIRO

Hypertension is a high prevalent condition in chronic renal disease and both are coadjuvants in a cause-effect relationship, which is also synergic towards cardiorenal risk.

Hypertension control, despite not ideal in this population, as so as microalbuminuria/proteinuria reduction and blockade of the renin angiotensin system, are fundamental tools in terms of cardiovascular and renal protection. Combined antihypertensive therapy, in general with two or three drugs, particularly including a renin angiotensin system blocker, has been recommended in order to obtain a more strict blood pressure control and proteinuria regression in diabetic and non diabetic patients. Traditional and renal disease related cardiovascular risk factors, like as diabetes, dislipidemia, calcium-phosphate disturbances, must also be controlled together, since are contributors to cardiorenal disease. Hypertension is also highly prevalent in transplanted and dialysis patients, and its control provides allograft protection as so as cardiovascular events reduction in this populations. Although not yet established, advised therapeutic blood pressure goals are beyond 130-140/80-90 mmHg. Particular attention is recommended in the pre and post dialysis time, as so as in the interdialytic period. Until now, all first line antihypertensive drugs may be equally employed, although there is a general preference for calcium channel blockers in these populations and a not formal recommendation for the use of renin angiotensin system blockers in dialysis patients. Also, new dialytic methods have been employed in order to improve water and salt balance in dialytic patients.

Key words: hypertension, chronic renal disease, dialysis, cardiovascular risk, antihypertensive therapy.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;1:66-80)
RSCESP (72594)-1640

REFERÊNCIAS

1. United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Am J Kid Dis. 2003;42 (Suppl 5):S1-S224.
2. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end stage renal disease in men. N Engl J Med. 1996;334:13-8.
3. Perneger TV, Nieto J, Whelton PK, Klag MJ, Comstock GW, Szklo M. A prospective study of blood pressure and serum creatinine. Results from the "Clue" study and the ARIC study. JAMA. 1993;269:488-93.
4. Effects of diet and antihypertensive therapy on creatinine clearance and serum creatinine concentration in the Modification of Diet in Renal Disease Study. J Am Soc Nephrol. 1996;7:556-66.
5. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the U.S. population. Am J Kidney Dis. 2003;41(Suppl

- 2):S29-S40.
6. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):969-76.
7. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-S266.
8. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB. 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(6):461-70.
9. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia, fevereiro 2006.
10. Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage. Implications for therapy. *Hypertension*. 2004;44:595-601.
11. Rosario RF, Wesson DE. Primary hypertension and nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15:130-4.
12. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension*. 2002;39:316-22.
13. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*. 2000 Sep;36(3):646-61.
14. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 45:870-8.
15. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA*. 1994;271:275-9.
16. Zarella MT, Ribeiro AB. The role of angiotensin II antagonism in type 2 diabetes mellitus: a review of renoprotection studies. *Clin Ther*. 2002 Jul;24(7):1019-34.
17. de Zeeuw D, Ramjit D, Zhang Z, Ribeiro AB, Kurokawa K, Lash JP, et al. Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of RENAAL. *Kidney Int*. 2006;69(9):1675-82.
18. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al., for the AIRPD Study Group. 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*. 2003;139:244-52.
19. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997;349:1857-63.
20. African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs. amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomised controlled trial. *JAMA*. 2001;285:2719-28.
21. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(8):1992-7.
22. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al., HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286(4):421-6.
23. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al., LIFE substudy. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens*. 2004;22(9):1805-11.
24. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med*. 2004;164(22):2459-64.
25. Zarella MT. Microalbuminuria: cardiovascular and renal risk factors underestimated in clinical practice. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):313-21.
26. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, Ejaz A, Mu W, Roncal C, et al. Essential hypertension, progressive renal disease and uric acid: a pathogenic link? *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1909-19.
27. Hansson L, Zanchetti A, Carnethers SG, Dahlof B, Elenfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.

28. Adler AL, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br Med J*. 2001;321:412-29.
29. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 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.
30. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med*. 1995;123:754-62.
31. Bakris GL, Textor SC. Hypertension. The American Society of Nephrology: Nephrology Self-Assessment Program. *J Am Soc Nephrol*. 2005;4:75-109.
32. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*. 2004;110(8):921-7.
33. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005 Feb;45(2):198-202.
34. Ribeiro AB, Gavras H. Angiotensin II antagonists: clinical experience in the treatment of hypertension, prevention of cardiovascular outcomes and renal protection in diabetic nephropathy and proteinuria. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):327-33.
35. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant*. 1995 Nov;10(11):1963-74.
36. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2006;354(2):131-40.
37. Andersen S, Brochner-Mortensen J, Parving HH, Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care*. 2003 Dec;26(12):3296-302.
38. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:117-24.
39. Ribeiro AB. Angiotensin II antagonists – therapeutic benefits spanning the cardiovascular disease continuum from hypertension to heart failure and diabetic nephropathy. *Curr Med Res Opin*. 2006 Jan;22(1):1-16.
40. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
41. Segura J, Praga M, Campo C, Rodicio JL, Ruilope LM. Combination is better than monotherapy with ACE inhibitor or angiotensin receptor antagonist at recommended doses. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2003;4:43-7.
42. Smith AC, Toto R, Bakris GL. Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Kidney Int*. 1998;54:889-96.
43. Kohlmann O Jr, Oigman W, Mion D Jr, Rocha JC, Gomes MA, Salgado N, et al. The “LOTHAR” study: evaluation of efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and losartan in the treatment of essential hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2006 Jan;86(1):39-51.
44. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (Suppl 1):S65-S223.
45. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 33: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:837-53.
46. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
47. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus, Position Statement. Clinical Practice Recommendations 2001. *Diabetes Care*. 2001;24:S33-S43.
48. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines on managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney*

- Disease. 2003;41(Suppl 3):S1-S77.
49. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATPIII). JAMA. 2001;285(19):2486-97.
50. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003;42(Suppl 3):S1-S91.
51. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. Kidney Int. 1998;53:217-22.
52. Brazy PC, Pirsch JD, Belzer FO. Factors affecting renal allograft function in long-term recipients. Am J Kidney Dis. 1992;19:558-66.
53. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. JAMA. 2000;283:633-8.
54. Stigant CE, Cohen J, Vivera M, Zaltzman JS. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. Am J Kidney Dis. 2000;35:58-63.
55. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. Curr Opin Crit Care. 2001;7:384-9.
56. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, Coyne DW. Prevalence, treatment and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. Am J Med. 2003;115:291.
57. Santos SFF, Peixoto AJ. Hypertension in dialysis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2005;14:11-8.
58. Zager PG, Nikolic J, Brown RH. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. Kidney Int. 1998;54:561-9.
59. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. Kidney Int. 2000;58:2147.
60. Zoccali C. Arterial pressure components and cardiovascular risk in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2003;18:249-52.
61. Henrich WL, Mailloux LU. Hypertension in dialysis patients. In: 2007 Up To Date. www.uptodate.com
62. de Oliveira Rodrigues CJ, Marson O, Tufic S, Kohlmann O Jr, Guimaraes SM, et al. Relationship among end-stage renal disease, hypertension, and sleep apnea in nondiabetic dialysis patients. Am J Hypertens. 2005;18(2 Pt 1):152-7.
63. Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2002;40:1023-9.