



## PRÁTICA CLÍNICA: NEFROPATIA DIABÉTICA E BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

**Eduardo Guimarães Camargo<sup>1</sup>**  
**Letícia Schwerz Weinert<sup>2</sup>**  
**Joel Lavinsky<sup>3</sup>**  
**Sandra Pinho Silveiro<sup>4</sup>**

1. Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
2. Médica Residente do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
3. Acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
4. Professora Adjunta do Departamento de Medicina Interna e do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,  
Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º andar, 90035-003, Porto Alegre, RS.  
Fone: 51 21018127  
E-mail: sandrasilveiro@terra.com.br.

### Introdução

A nefropatia diabética (ND) é a principal causa de doença renal em pacientes em programas de diálise<sup>1</sup>, e a sua presença aumenta, de forma independente, o risco de doença cardiovascular em indivíduos com diabetes melito (DM)<sup>2</sup>. De acordo com o nível de excreção urinária de albumina (EUA), a ND é classificada nos estágios de microalbuminúria ou nefropatia incipiente e macroalbuminúria ou nefropatia clínica (Tabela 1)<sup>3,4</sup>.

A ND é um diagnóstico freqüente. A incidência cumulativa de microalbuminúria em indivíduos com DM tipo 1 foi de 33%, em 18 anos, em estudo recente realizado na Dinamarca<sup>5</sup>. Em indivíduos com DM tipo 2, a incidência de microalbuminúria foi de 2% ao ano, e a prevalência, 10 anos após o diagnóstico, foi de 25%, no United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>6</sup> e de 30% em indivíduos brasileiros<sup>7</sup>. A nefropatia clínica é detectada em 15 a 40% dos indivíduos com DM tipo 1<sup>5,8</sup> e em 5 a 20% dos indivíduos com DM tipo 2<sup>6</sup>.

A obtenção de um controle glicêmico satisfatório (A1c <7%), tratamento da dislipidemia (LDL colesterol <100 mg/dl) e controle da pressão arterial sistêmica (<130/80 mmHg ou <125/75 mmHg se proteinúria), empregando medicamentos com efeito de bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), são estratégias comprovadamente efetivas para prevenir o desenvolvimento de microalbuminúria, retardar a progressão para nefropatia clínica e reduzir a mortalidade cardiovascular em indivíduos com DM tipo 1 e tipo 2. Os alvos recomendados para os níveis de albuminúria são de que se atinjam valores normais nos indivíduos com microalbuminúria e que a proteinúria seja reduzida a valores <500 mg/dia nos macroalbuminúricos<sup>9</sup>.

O objetivo deste artigo é revisar as evidências do benefício dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e dos bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) na prevenção e tratamento da ND (Tabela 2).

### INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA (IECA)

Os IECA atuam sobre os sistemas renina-angiotensina-aldosterona e cinina-caliceína. A inibição da ECA diminui a formação do peptídeo ativo angiotensina II e o nível de aldosterona. Em consequência, se observa diminuição do tônus vascular arterial, aumento da excreção renal de sódio e vasodilatação da arteríola eferente do glomérulo, com aumento do fluxo plasmático renal e diminuição da pressão glomerular<sup>11</sup>. A redução da produção de tromboxano mediada pela angiotensina II sugere que os IECA também teriam possível efeito antiplaquetário<sup>12</sup>.

Devido ao bloqueio do mecanismo de auto-regulação do SRAA com o uso dos IECA, há aumento dos níveis de angiotensina I e renina. Este acréscimo pode resultar em formação de angiotensina 1-7, um peptídeo vasodilatador, ou na formação da angiotensina II por outra via que não a mediada pela ECA<sup>13</sup>. Portanto, tem sido sugerido que, após um período prolongado de inibição da ECA, os níveis de angiotensina II e de aldosterona tendem a se elevar, caracterizando o chamado "fenômeno de escape da ECA"<sup>14</sup>.

A contribuição da inibição do sistema cinina-caliceína para os efeitos hemodinâmicos dos IECA tem sido estudada, sendo que o acúmulo de cininas poderia contribuir para seu efeito vasodilatador por meio do estímulo da liberação de óxido nítrico pelo endotélio vascular e pelo aumento da produção de prostaglandinas vasodilatadoras I2 e E3<sup>15</sup>.

### Prevenção primária da nefropatia diabética

A eficácia dos IECA na prevenção do surgimento de microalbuminúria em indivíduos com DM tem suscitado interesse crescente. O estudo EUCLID<sup>16</sup> avaliou a administração de lisinopril (10-20 mg/dia), para pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos, a qual não foi capaz de prevenir o surgimento da ND. No entanto, mais recentemente, o uso do perindopril (4 mg/dia), em indivíduos com DM tipo 1 normoalbuminúricos e sem hipertensão arterial, diminuiu a incidência de microalbuminúria quando comparado com o

placebo<sup>17</sup>.

Em indivíduos com DM tipo 2, estudos sugerem que os IECA podem diminuir o risco de surgimento da ND. Ravid et al<sup>18</sup> compararam os efeitos do enalapril (10 mg/dia) com placebo em 56 indivíduos com DM tipo 2 normoalbuminúricos e com PA  $\leq$ 140/90 mmHg acompanhados durante 6 anos. O surgimento de microalbuminúria foi, de maneira significativa, maior no grupo utilizando placebo (19% vs. 6,5%), resultando em uma redução de risco absoluto de 12,5% com o uso de enalapril.

No estudo MICRO-HOPE<sup>19</sup>, em pacientes DM 2, o uso de ramipril (10 mg/dia) reduziu o risco de desenvolver nefropatia clínica tanto nos pacientes normo como microalbuminúricos, além de reduzir de modo expressivo os níveis de EUA em relação ao placebo. Mais recentemente, o estudo BENEDICT<sup>20</sup> avaliou o uso de trandolapril (2 mg/dia), isolado ou associado ao verapamil de liberação prolongada, em 1204 indivíduos com DM tipo 2 normoalbuminúricos e com PA  $\geq$ 150/85 mmHg por um período de 3,6 anos. O surgimento de microalbuminúria foi semelhante entre os grupos que utilizaram o trandolapril isolado (5,7%) ou associado ao verapamil (6,0%), e menos freqüente do que naqueles que utilizaram apenas o verapamil (11,9%) ou o placebo (10,0%).

### Tratamento da microalbuminúria

Meta-análise de 12 estudos incluindo 698 pacientes com DM tipo 1 microalbuminúricos e normotensos mostrou que o tratamento com IECA (captopril 100 mg/dia; lisinopril 10-20 mg/dia; enalapril 10-20 mg/dia; perindopril 2-8 mg/dia; ramipril 1,25-5 mg/dia) diminui o risco de progressão para macroalbuminúria em 60% e aumenta as chances de regressão para normoalbuminúria<sup>21</sup>. Neste grupo de pacientes, a utilização de IECA reduziu a progressão para macroalbuminúria para cerca de um terço do que ocorreria sem tratamento, além de aumentar 3 vezes a chance de regressão para valores normais de EUA em 2 anos. Aqueles pacientes com níveis mais elevados de EUA tiveram o benefício maior, sugerindo que o dano não é irreversível.

Meta-análise recente mostrou que o uso de IECA, em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, diminui em 55% a progressão da micro para a macroalbuminúria e aumenta a taxa de regressão para normoalbuminúria em 3,4 vezes<sup>10</sup>. Além disso, o uso desta medicação reduziu de maneira significativa o risco de mortalidade por todas as causas, sobretudo cardiovascular, em 20%, quando comparado com placebo<sup>10</sup>.

Tem sido demonstrado que o tratamento da hipertensão arterial, independente do medicamento utilizado, é capaz de reduzir os níveis da EUA em indivíduos com DM tipo 1 e 2 microalbuminúricos<sup>22</sup>. No entanto, o efeito nefroprotetor exercido pelos IECA ocorre de forma independente da redução da pressão arterial<sup>21, 22</sup>.

### Tratamento da macroalbuminúria

Em pacientes com macroalbuminúria, o tratamento da hipertensão arterial tem um efeito benéfico sobre a EUA e sobre o declínio da Taxa de Filtração Glomerular (TFG<sup>23, 24, 25</sup>). Além disso, o uso de captopril (25 mg, 3 vezes ao dia), em indivíduos com DM tipo 1 com proteinúria  $\geq$ 500 mg/ 24h, reduziu a excreção urinária de proteína e a taxa de declínio da função renal quando comparado com placebo, independente

dos níveis pressóricos<sup>26</sup>.

Elevação de 30-35% da creatinina sérica pode ocorrer no início da terapia com IECA, em especial em indivíduos proteinúricos e com creatinina sérica  $>$ 1,4 mg/dl. Esta elevação é associada com maior preservação da função renal a longo prazo e a terapia não deve ser interrompida, já que os níveis ficam estáveis após 2 meses<sup>27</sup>. O nível de creatinina deve ser avaliado mensalmente nos 2-3 meses após o início do tratamento. Se houver elevação superior à esperada, estenose de artéria renal deve ser investigada. Hipercalemia pode ocorrer com mais freqüência em pacientes com TFG  $\leq$ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e, sobremaneira nestes casos, a monitorização do potássio sérico deve ser feita uma semana após a instituição da terapia ou do aumento da dose do IECA<sup>28</sup>. Se o nível de potássio sérico aumentar para valores  $\geq$ 5,5 mEq/l, a dose do IECA deve ser reduzida e nova dosagem deve ser realizada em uma semana. Resina sulfonato poliestireno de sódio, dieta com restrição de potássio e diurético podem ser utilizados no tratamento da hipercalemia aguda<sup>28</sup>. Se esta persistir, o IECA deve ser descontinuado.

Em contraposição aos estudos com IECA relatados, metanálise recente<sup>29</sup> ressalta que o manejo da hipertensão arterial é o objetivo mais importante para diminuir os desfechos relacionados com a função renal. Nesse sentido, não foi observada diferença na incidência de doença renal terminal, duplicação dos níveis séricos de creatinina ou outros parâmetros associados à função renal quando utilizados IECA, BRA ou outros medicamentos anti-hipertensivos. Entretanto, esta metanálise incluiu estudos realizados com pacientes diabéticos e não-diabéticos, e os estudos, quando analisados de maneira isolada, apresentam benefício dos IECA e BRA em comparação com os demais medicamentos. Também questionando o benefício dos IECA, Suissa et al não encontraram diminuição do risco de insuficiência renal terminal com o uso de IECA em pacientes diabéticos em tratamento anti-hipertensivo, mas sim aumento do risco a longo prazo. Entretanto, estes dados foram obtidos a partir de uma coorte populacional. A importância destes estudos reside no fato de que análises a longo prazo utilizando tais medicações são ainda necessárias<sup>30</sup>.

### BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA)

Os BRA atuam de forma seletiva por meio da inibição da atividade da angiotensina II sobre os receptores AT 1, com efeitos vasculares semelhantes aos IECA<sup>31</sup>. Porém, ao contrário dos IECA, os BRA não atuam sobre o sistema cinina-caliceína, e a ausência de acúmulo de cininas poderia ser responsável pela ausência de reações adversas como a tosse, comum aos IECA.

### Prevenção primária da nefropatia diabética

A possibilidade de prevenção do surgimento de microalbuminúria com o uso de BRA em pacientes com DM tem sido descrita. Como parte do estudo LIFE<sup>32</sup>, o efeito do uso do losartano (50-100 mg/dia) foi comparado com o de atenolol (50-100 mg/dia) em pacientes com DM tipo 2 hipertensos. O relato de albuminúria foi menor no grupo usando losartano (7%) do que naquele usando atenolol (13%), sugerindo que o uso do BRA poderia ter efeito benéfico na prevenção primária da ND.

## Tratamento da microalbuminúria

Os BRA são efetivos em reduzir o desenvolvimento de macroalbuminúria em pacientes com DM tipo 2 microalbuminúricos. No estudo IRMA, o uso de irbesartano (300 mg/dia), por 2 anos, reduziu em 70% o risco de progressão para ND clínica e diminuiu de modo expressivo a EUA (38%), em pacientes com DM tipo 2 hipertensos<sup>33</sup>.

No estudo MARVAL<sup>34</sup>, o uso de valsartano (80 mg/dia) produziu redução de 44% da EUA, significativamente superior à redução obtida com o uso de anlodipino (8%), e com o mesmo grau de redução da pressão arterial quando comparados os tratamentos. Neste estudo, percentual significativo de pacientes (29,9%) retornou para níveis de normoalbuminúria utilizando valsartano.

## Tratamento da macroalbuminúria

O uso de BRA em pacientes com DM tipo 2 macroalbuminúricos reduz a EUA e a taxa de declínio da taxa de filtração glomerular. O estudo RENAAL<sup>35</sup> comparou o uso de losartano (50-100 mg/dia) versus placebo, ambos em adição a terapia anti-hipertensiva sem IECA, em 1513 pacientes com DM tipo 2 hipertensos e macroalbuminúricos, por 3,4 anos. O uso de losartano reduziu significativamente a EUA (35%), a incidência de duplicação da creatinina sérica (25%) e a necessidade de diálise ou transplante renal (28%) quando comparado com o placebo. O efeito nefroprotetor do losartano foi evidenciado em todos os grupos étnicos avaliados (asiáticos, negros, hispânicos e brancos), e a albuminúria basal foi o preditor associado de modo mais forte com o desenvolvimento de doença renal terminal, seguida de creatinina e hemoglobina séricas basais<sup>36</sup>.

Lewis et al avaliaram o efeito nefroprotetor do irbesartano (300 mg/dia) comparado com o placebo ou anlodipino em pacientes com DM tipo 2 hipertensos e macroalbuminúricos<sup>37</sup>. A redução dos níveis pressóricos foi semelhante nos grupos do irbesartano e anlodipino, porém o uso de irbesartano reduziu de forma significativa a incidência de duplicação dos níveis de creatinina sérica (33% comparado com o placebo e 37% comparado com o anlodipino) e a necessidade de diálise ou transplante renal (23%).

O efeito nefroprotetor dos BRA parece ser um benefício de classe e independente da redução da pressão arterial (PA)<sup>34,37,38</sup>.

## BLOQUEIO DUPLO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Como descrito, os IECA reduzem a formação da angiotensina II através do bloqueio da enzima responsável pela conversão da angiotensina I. Durante esta inibição, a manutenção da geração de angiotensina II pode ser explicada pelo bloqueio incompleto da ECA ou pela produção por uma via independente<sup>13,14</sup>. Como os BRA atuam bloqueando a ação da angiotensina II sobre os receptores AT 1, o tratamento combinado com os IECA poderia oferecer um bloqueio sinérgico do sistema renina-angiotensina.

O estudo CALM demonstrou o benefício do uso de candesartano (16 mg/dia) associado ao lisinopril (20 mg/dia) sobre a EUA e a pressão arterial, em 67 indivíduos com DM tipo 2 microalbuminúricos e hipertensos, por período de 12 semanas<sup>39</sup>. Neste estudo, o uso da terapia combinada reduziu a pressão arterial 8 mmHg a mais do que os agentes usados de forma isolada. Em relação aos valores do início

do tratamento, houve uma redução adicional significativa da EUA no grupo do tratamento combinado (50%) quando comparado com o uso isolado do candesartano (24%) e do lisinopril (39%).

Jacobsen et al<sup>40</sup> também demonstraram efeito favorável da adição de irbesartano (300 mg/dia) à terapia com IECA (captopril 100 mg/dia ou enalapril /lisinopril 20 mg/dia), em 21 indivíduos com DM tipo 1 hipertensos e com EUA >1,0 g/dia, por um período de 8 semanas. Quando comparado com placebo, a adição de irbesartano reduziu de forma significativa a EUA (37%) e a pressão arterial (8 mmHg da pressão arterial sistólica e 5 mmHg da pressão arterial diastólica). De maneira semelhante, o uso combinado de candesartano (8 mg/dia) e lisinopril (20 mg/dia) ou enalapril (20 mg/dia), por 2 meses, resultou em redução significativa da EUA (24%) e diminuição de 10 mmHg da pressão arterial sistólica, em 18 indivíduos com DM tipo 2 com as mesmas características<sup>41</sup>.

O efeito da adição do BRA à terapia com doses máximas recomendadas de IECA foi descrito em dois estudos. O uso de candesartano (16 mg/dia) em 20 indivíduos com DM tipo 2 utilizando enalapril (40 mg/dia), lisinopril (40 mg/dia) ou captopril (150 mg/dia) e EUA >300 mg/24 horas e PA >135/85 mmHg resultou em uma redução significativa da EUA (28%), quando comparado ao uso isolado dos IECA, sem modificação expressiva dos níveis de PA e TFG<sup>42</sup>. Resultado semelhante foi observado em estudo com 24 indivíduos com DM tipo 1, com EUA e PA semelhantes aos indivíduos do estudo anterior<sup>43</sup>. O uso de irbesartano (300 mg/dia) associado a enalapril (40 mg/dia) ou lisinopril (40 mg/dia) resultou em redução de 25% da EUA e 8 mmHg da PA sistólica quando comparado à adição de placebo.

Em relação aos efeitos adversos, a terapia de bloqueio duplo do SRA tem demonstrado tolerância comparável à monoterapia com IECA<sup>44</sup>. Em indivíduos com DM macroalbuminúricos, o nível sérico de potássio aumentou cerca de 0,3 mEq/l, independente da dose utilizada de IECA e BRA. Este acréscimo tem pouca relevância clínica, exceto nos casos com TFG inferior a 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, quando alguns indivíduos poderiam necessitar tratamento para hipercalemia. De forma semelhante à monoterapia, a dosagem de potássio e creatinina séricos deverá ser realizada em 1 a 2 semanas após início da terapia e repetida periodicamente naqueles indivíduos com função renal alterada.

Como o sistema renina-angiotensina é um potente regulador do volume vascular e da homeostase pressórica, o uso concomitante de IECA e BRA deve ser cauteloso em indivíduos com sinais de depleção hídrica.

## COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA DO IECA E BRA NA NEFROPATIA DIABÉTICA

Um estudo comparou o efeito do uso de losartano (50-100 mg/dia) e enalapril (5-20 mg/dia) sobre a pressão arterial e função renal de 92 pacientes com DM tipo 2 microalbuminúricos e hipertensos, por um período de 52 semanas<sup>45</sup>. Ambas as medicações reduziram de modo significativo e de forma semelhante a pressão arterial, a EUA e a taxa de declínio da função renal. Relação significativa entre redução da pressão arterial e diminuição da EUA foi observada em ambos os tratamentos. O uso de enalapril foi associado com uma incidência significativamente maior de tosse e aumento do ácido úrico comparado com o losartano.

O estudo CALM<sup>39</sup> comparou os efeitos do lisinopril (20 mg/dia) e do candesartan (16 mg/dia) sobre a EUA e pressão arterial em pacientes com DM tipo 2, com microalbuminúria e hipertensão, por um período de 24 semanas. Os resultados demonstraram que as medicações são também eficazes na redução da pressão arterial e da EUA. Como descrito antes, neste estudo o uso combinado de lisinopril e candesartano foi, de maneira expressiva, mais efetivo na redução da pressão arterial e da EUA. Em relação aos efeitos colaterais, não houve diferenças entre os grupos.

Recentemente, o estudo DETAIL<sup>46</sup> comparou os efeitos do telmisartano (80 mg/dia) e do enalapril (20 mg/dia), em 250 pacientes com DM tipo 2 com pressão arterial > 150/80 mmHg e microalbuminúria, por um período de 5 anos. Não foi observada diferença com significado entre os tratamentos em relação à medida da TFG e à EUA.

Quanto ao aparecimento de eventos adversos, elevações da creatinina e do potássio séricos não ocorrem de forma significativa, sendo similar entre ambas as medicações. Tosse ocorre de forma relativamente freqüente nos pacientes que usam IECA, com uma incidência de até 14%. O surgimento de tosse não tem sido associado ao uso dos BRA<sup>39,45,46</sup>.

Assim, embora os benefícios e efeitos adversos dos IECA e BRA na nefropatia diabética sejam, de maneira aparente, similares, possíveis diferenças entre estas medicações em nefroproteção e mortalidade ainda carecem de maior investigação<sup>47</sup>.

## INTERAÇÃO GENÓTIPO E RESPOSTA TERAPÊUTICA BLOQUEIO SRAA

A alta concordância de ND entre familiares levou à investigação de fatores hereditários como determinantes desta complicação. A presença (inserção=I) ou ausência (deleção=D) da seqüência 287 nos pares de bases no íntron 16 do gene da ECA está entre os polimorfismos mais estudados. A interferência deste polimorfismo na pressão arterial parece ser muito discreta, enquanto a evidência da relação do alelo D com a progressão mais rápida da ND vem crescendo<sup>48</sup>.

Em pacientes com DM 2, o genótipo DD é associado ao declínio mais rápido da perda de função renal e à taxa de mortalidade mais elevada quando há nefropatia estabelecida<sup>49</sup>. Em uma população chinesa com DM tipo 2, o genótipo DD também foi associado a risco mais elevado de eventos renais, porém, não houve diferença na mortalidade ou eventos cardiovasculares<sup>50</sup>. Por outro lado, não se verifica associação deste polimorfismo com a EUA, embora a freqüência do alelo D seja mais elevada em pacientes com DM 2 micro ou macroalbuminúria do que em normoalbuminúricos normotensos<sup>51</sup>.

Em pacientes com DM 1 nefropatas também foi evidenciada perda mais acelerada da TFG, maior aumento da EUA e desenvolvimento de retinopatia e hipertensão em associação ao alelo D<sup>52,53</sup>. Da mesma forma, há tendência para proteção da função renal quando os pacientes apresentam o polimorfismo homocigoto I<sup>54</sup>. Entretanto, alguns estudos divergem quanto a esses achados<sup>55</sup>.

Em relação a esse polimorfismo e a resposta terapêutica aos IECA, observações recentes em pacientes com DM 1 mostram que o homocigoto D obtém menor benefício a longo prazo com o uso da droga na progressão da ND, em relação aos II e ID<sup>52,55</sup>. Por outro lado, os BRA apresentam efeito nefroprotetor semelhante em pacientes com DM 1 de forma

independente do genótipo<sup>56</sup>.

Em pacientes com DM tipo 2, também o bloqueio do SRAA apresenta menor benefício em reduzir mortalidade e desfechos renais naqueles com genótipo DD<sup>50</sup>. Dessa forma, a importância da detecção dos diferentes genótipos para o gene da ECA reside na identificação dos pacientes com pior prognóstico, quando o uso de IECA é insuficiente para bloquear o SRAA e nos quais o tratamento deve ser mais precoce e agressivo, incluindo IECA em doses altas e também BRA<sup>49,52,57</sup>.

## INTERAÇÃO ASPIRINA E BLOQUEIO SRAA

O uso de baixa-dosagem de aspirina (75-162 mg/dia) é recomendado de maneira formal para prevenção primária e secundária de doença cardiovascular em pacientes com DM e ND<sup>58</sup>. Entretanto, estudos recentes têm sugerido que pacientes com DM poderiam ser menos responsivos à terapia com aspirina, e, assim, necessitariam de doses mais elevadas (>150 mg/dia) para obter benefício cardiovascular<sup>59,60</sup>. Dessa maneira, a possibilidade do desenvolvimento de nefrite intersticial e os efeitos inibitórios sobre a produção de prostaglandinas vasodilatadoras renais, decorrentes do uso de aspirina, poderiam ter efeito deletério sobre a função renal<sup>61</sup>. Entretanto, o uso de aspirina nas doses recomendadas para prevenção de doença cardiovascular não parece interferir na função renal de indivíduos com DM<sup>62</sup>.

Como os pacientes com DM e nefropatia devem receber de modo simultâneo aspirina e IECA, e como uma interação entre esses medicamentos é farmacologicamente plausível por seus efeitos opostos nas prostaglandinas vasodilatadoras, tem sido analisada a questão da interação entre ambos. A aspirina inibe a atividade da enzima ciclooxigenase-1, resultando em inibição da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras. Em contraste, os IECA elevam os níveis de bradicinina, resultando em aumento na produção de prostaglandinas. Face a esses efeitos contrários, surgiu a hipótese de que a aspirina poderia reduzir o benefício cardiovascular dos IECA<sup>63,64,65</sup>. Entretanto, uma revisão sistemática de seis grandes estudos com IECA para prevenção de doença cardiovascular, totalizando 22060 pacientes, confirmou o benefício desta medicação e não mostrou uma interação desfavorável com a aspirina<sup>15</sup>. Em relação a interferência da aspirina sobre os efeitos antiproteínúricos dos IECA, estudo recente demonstra que a aspirina não acarreta perda desses efeitos<sup>66</sup>.

Em relação à interação entre aspirina e BRA, a análise de um subgrupo de pacientes do estudo LIFE<sup>67</sup> mostrou maior redução de eventos cardiovasculares no grupo utilizando losartano associado à aspirina quando comparado com aqueles que não usaram o agente antiplaquetário, sugerindo, portanto, interação benéfica entre as medicações.

## ANTAGONISTAS DA ALDOSTERONA

A aldosterona, produto final do SRAA, tem sido relacionada como mediador de dano cardiovascular e renal. Ambos BRA e IECA diminuem o nível de aldosterona circulantes, porém seu efeito deletério pode não estar completamente suprimido. Desta forma, recente estudo demonstrou que, em pacientes com DM tipo 2, com nefropatia diabética e hipertensão, já em uso de diuréticos e IECA e/ou BRA em doses máximas, a introdução de espironolactona (25 mg/dia) por 8 semanas acarretou benefícios adicionais, pela redução da EUA e

da pressão arterial<sup>68</sup>. O efeito na EUA foi independente da redução da pressão arterial. O uso desta medicação foi bem tolerado, embora o nível sérico de potássio deva ser monitorizado.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona tem sido um dos alvos principais no manejo da nefropatia diabética. As evidências atuais apontam para benefício de seu uso na prevenção primária, progressão da nefropatia incipiente e da nefropatia clínica. Além disso, a mortalidade geral, incluindo doença cardiovascular, é reduzida com o uso destas medicações. O efeito nefroprotetor de IECA e de BRA tem sido considerado como efeito de classe, independente de seu efeito anti-hipertensivo, e sugere-se que tais medicações devam ser utilizadas em pacientes diabéticos, hipertensos ou não. Para reduções da albuminúria ou pressão arterial, quando um agente isolado não é totalmente eficaz, pode-se utilizar bloqueio duplo ou triplo do SRAA, com o uso combinado de IECA, BRA e espironolactona. Os

alvos recomendados para os níveis de albuminúria são de que se atinjam de modo ideal valores normais nos indivíduos com microalbuminúria e que a proteinúria seja reduzida a valores <500 mg/dia nos macroalbuminúricos. O controle da pressão arterial deve ser rigoroso nestes pacientes, e deve ser atingido, além do bloqueio do SRAA, com o uso de outras medicações, como antagonistas do cálcio, beta-bloqueadores e diuréticos. Os níveis de pressão arterial recomendados são de que se atinjam valores <130/80 mmHg ou se presença de proteinúria >1g ou creatinina elevada, recomenda-se que a pressão seja 125/75 mmHg ou menos. Quanto à escolha da categoria IECA vs. BRA, de forma geral os benefícios foram equivalentes independente do tipo de DM e grau de albuminúria. No entanto, recomenda-se que, para pacientes com DM 1 micro ou macroalbuminúricos, seja utilizado de preferência um representante dos IECA, enquanto, para os pacientes DM 2 macroalbuminúricos, seja empregado de início um BRA, e nos microalbuminúricos os efeitos são semelhantes.

**Tabela 1 – Classificação da Nefropatia Diabética de acordo com a excreção urinária de albumina.**

	Excreção Urinária de Albumina			
	Amostra (mg/g creatinina)	(mg/l)	Coleta 24h (mg/24h)	Coleta tempo marcado (µg/min)
Microalbuminúria	30-299	17-170	30-299	20-199
Macroalbuminúria	≥300	≥170	≥300	≥200

(Ref 3) American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27 (Suppl 1):S79-S83.

(Ref 4) Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR et al. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997; 20: 516-19.<sup>4</sup>

**Tabela 2. Representantes dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e dos bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA).**

Medicamento	Dosagem diária	Intervalo (h)
<b>INIBIDORES DA ECA</b>		
Benazepril	10-40 mg	12-24
Captopril	25-100 mg	12
Enalapril	2,5-40 mg	12-24
Fosinopril	10-40 mg	24
Lisinopril	10-40 mg	24
Perindopril	4-8 mg	12-24
Quinapril	10-40 mg	24
Ramipril	2,5-20 mg	24
Trandolapril	1-4 mg	24
<b>BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA</b>		
Candesartano	8-32 mg	24
Irbesartano	150-300 mg	24
Losartano	25-100 mg	12-24
Telmisartano	20-80 mg	24
Valsartano	80-320 mg	24

(Ref 69) Chobanian et al. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.

## Referências Bibliográficas:

1. US Renal Data System: USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005.
2. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 60:1093-1100.
3. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27 (Suppl 1):S79-S83.
4. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR et al. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997; 20: 516-19.
5. Hovind P, Tarnow L, Rossing P et al. Predictors of the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1: inception cohort study. *Br Med J* 2004;328:1105-1108.
6. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 64. *Kidney Int* 2003;63:225-232.
7. Murussi M, Baglio P, Gross JL, Silveiro SP. Risk factors for microalbuminuria and macroalbuminuria in type 2 diabetic patients: A 9-year follow-up study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1101-1103.
8. Wong Ty, Shankar A, Klein R et al. Retinal vessel diameters and the incidence of gross proteinuria and renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:179-184.
9. Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005;28:164-176.
10. Strippoli GFM, Craig m, Deeks JJ et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *Br Med J* 2004;329(7470):828.
11. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998;97:1411-1420.
12. Luscher TF, Bartron M: Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997;20:S2:3-10.
13. Hollenberg NK, Fischer NDL, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of renin system. *Hypertension* 1998;32:387-392.
14. Nussberger J, Brunner DB, Waeber B et al. Plasma angiotensin under sustained converting enzyme inhibition with enalapril in normal humans. *J Hypertens* 1985;S3:269-270.
15. Teo KK, Yusuf S, Pfeiffer M et al. The ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme-inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360:1037-1043.
16. The EUCLID study group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normo or microalbuminuria. *Lancet* 1997;349:1787-1792.
17. Kventny J, Gregersen G, Pedersen S: Randomized placebo-controlled trial of perindopril in normotensive, normoalbuminuric patients with type 1 diabetes mellitus. *Q J Med* 2001;94:89-94.
18. Ravid M, Brosh D, Levi Z et al. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Int Med* 1998;128:982-988.
19. Gestein HC, Yusuf S, Mann JFE et al. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MI-CRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
20. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-1951.
21. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370-379.
22. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Int Med* 2003;254:45-66.
23. Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial antihypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 1976;36:383-388.
24. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM et al. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983;1:1175-1179.
25. Rossing P, Hommel E, Smidt UM et al. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia* 1994;37:511-516.
26. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
27. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685-693.

28. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004;351:585-592.
29. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-2033.
30. Suissa S, Hutchinson T, Brophy JM et al. ACE-inhibitor use and the long term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int* 2006;69:913-919.
31. Parving HH, Andersen S, Jacobsen P et al. Angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: renal and cardiovascular end points. *Semin Nephrol* 2004;24:147-157.
32. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-1010.
33. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of nephropathy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.
34. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-678.
35. 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;345:861-869.
36. de Zeeuw D, Ramjit D, Zhang Z et al. Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: A post hoc analysis of RENAAL. *Kidney Int* 2006;69:1675-1682.
37. 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;345:851-860.
38. Parving HH, Andersen S, Jacobsen P et al. Angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: renal and cardiovascular end points. *Semin Nephrol* 2004;24:147-157.
39. 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. *Br Med J* 2000;321:1440-1444.
40. Jacobsen P, Andersen S, Kasper R et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1019-1024.
41. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR et al. Dual blockade of renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2002;25:95-100.
42. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszer L et al. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended dose of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 2003;26:2268-2274.
43. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibitor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1874-1880.
44. Jacobsen P, Rossing K, Parving HH. Single versus dual blockade of the renin-angiotensin system (angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor blockers) in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:319-324.
45. Lacourciere Y, Bélanger A, Godin C et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int* 2000;58:762-769.
46. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. The Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-1961.
47. Burnier M, Zanchi A. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: a key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. *J Hypertens* 2006;24:11-25.
48. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A et al. ACE polymorphisms. *Circ Res* 2006;98:1123-1133.
49. Fava S, Azzopardi J, Ellard S, Hattersley AT. ACE gene polymorphism as a prognostic indicator in patients with type 2 diabetes and established renal disease. *Diabetes Care* 2001;24:2115-2120.
50. So WY, Ma RCW, Ozaki R, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition in type 2, diabetic patients – interaction with ACE insertion/deletion polymorphism. *Kidney Int* 2006;69:1438-1443.
51. Hadjadj S, Gallois Y, Alhenc-Gelas F et al. DIABHYCAR Study Group. Angiotensin-I-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and high urinary albumin concentration in French Type 2 diabetes patients. *Diabet Med* 2003;20:677-82.
52. Parving HH, Jacobsen P, Tarnow L et al. Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene on progression of diabetic nephropathy during inhibition of angiotensin converting enzyme: observational follow up study. *Br Med J* 1996;313:591-594.
53. Azevedo MJ, Dalmáz CA, Caramori MLA et al. ACE and PC-1 gene polymorphisms in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. A 10-year prospective study. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2002;16:255-262

54. Tarnow L, Gluud C, HH Parving. Diabetic nephropathy and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1125-1130.
55. Penno G, Chaturvedi N, Talmud P et al. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients. *Diabetes* 1998;47:1507-1511.
56. Andersen S, Tarnow L, Cambien F et al. Long-term renoprotective effects of losartan in diabetic nephropathy: interaction with ACE insertion/deletion genotype? *Diabetes Care* 2003;26:1501-1506.
57. Jacobsen PK, Tarnow L and Parving HH. Time to consider ACE insertion/deletion genotypes and individual renoprotective treatment in diabetic nephropathy? *Kidney Int* 2006;69:1293-1295.
58. American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27 (Supl 1): S72-S73.
59. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264-3272.
60. Watala C, Golanski J, Pluta J et al. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004;123:101-103.
61. Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med* 1991;115:165-172.
62. Gaede P, Hansen HP, Parving HH et al. Impact of low-dose acetylsalicylic acid on kidney function in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:539-542.
63. Pitt B, Yusuf S. The SOLVD Investigators. Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD): subgroup results. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:215A.
64. Spaulding C, Charbonnier B, Chohen-Solal A et al. Acute hemodynamic interaction of aspirin and ticlopidine with enalapril: results of a double-blind, randomized comparative trial. *Circulation* 1998;98:757-765.
65. Peterson JG, Topol E, Sapp SK et al. Evaluation of the effects of aspirin combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2000;109:371-377.
66. Camargo EG, Weinert LS, Lavinsky J, Gross JL, Silveiro SP. Low-dose aspirin does not affect the antiproteinuric effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in microalbuminuric type 2 diabetes mellitus patients. A randomized, double-blind, crossover study. *Diabetologia* 2006; 42nd EASD.
67. Fossum E, Moan A, Kjeldsen SE et al. For The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. The effect of losartan versus atenolol on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension taking aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:770-775.
68. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM et al. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005;28:2106-2112.
69. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.