

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

O papel dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e dos antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA) na nefropatia diabética.

Marvin da Silva Oliveira, Abril de 2011

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Pólo III, Ciências da Saúde - Azinhaga de Santa Comba, Celas-3000-518 Coimbra - Portugal

Email: marvinsoliveira@gmail.com

Agradecimentos

À Prof. Doutora Manuela Carvalheiro pela orientação e revisão científica, pela disponibilidade constante, sugestões pertinentes e acima de tudo pela coordenação e encorajamento deste trabalho.

A todos aqueles que de uma forma ou de outra contribuíram para este trabalho e para o meu percurso até à data.

Resumo

Introdução:

A nefropatia diabética é um processo patológico consequente do estado crónico de hiperglicémia por que passam os doentes diabéticos. Através de diferentes mecanismos vão ocorrendo ao longo do tempo alterações irreversíveis na estrutura do glomérulo renal que a longo prazo levam à insuficiência renal crónica.

Dentro das várias estratégias existentes para diminuir a incidência e a progressão desta complicação da diabetes mellitus, o recurso aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e aos antagonistas dos receptores da angiotensina II já é há muito utilizado e tem sido objecto de estudo com resultados muito satisfatórios.

Objectivo:

Este trabalho pretende rever tanto os efeitos destes dois grupos de fármacos, a sua eficácia e segurança, tal como o melhor meio de utilização dentro das diferentes associações de agentes que são utilizadas de modo a potenciar os benefícios renais em doentes diabéticos.

Desenvolvimento:

O efeito principal dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e dos antagonistas dos receptores da angiotensina II consiste na diminuição da tensão arterial conseguida através da inibição do eixo renina-angiotensina-aldosterona. São inibidos tanto os efeitos vasoconstritores da angiotensina II tal como a libertação de aldosterona que é responsável por aumentar a reabsorção de sódio a nível do nefrónio. A diminuição da pressão arterial daí resultante, juntamente com a redução na pressão intraglomerular produzida, leva

tanto ao abrandamento da lesão renal crónica tal como à diminuição da filtração de albumina no glomérulo, que é lesiva para a membrana basal por si só.

Através de estudos comparativos de diferentes agentes com grupos placebo procura-se extrair conclusões quanto à sua interferência no processo patológico, utilizando medidas de avaliação tal como a detecção de albumina na urina, de taxas de filtração glomerular, os níveis de tensão arterial ao longo do tratamento e ainda o tempo de evolução entre os diferentes estadios da doença.

Conclusão:

Ambos os grupos são ferramentas imprescindíveis na prevenção e tratamento da nefropatia diabética. Eles revelaram que comparativamente a outros fármacos têm uma capacidade maior em reduzir a progressão da lesão renal ao atrasar a instalação tanto da microalbuminúria, da macroalbuminúria e mais tarde mesmo da insuficiência renal crónica. Existem diferentes vantagens e desvantagens em usar estes agentes em diferentes associações tendo de se estudar o tipo de doente que se está a tratar para que beneficie do melhor tratamento possível.

Palavras-chave: Nefropatia diabética; Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; Antagonistas dos receptores da angiotensina II; Albuminúria.

Abstract

Introduction:

The diabetic nephropathy is a pathological process resulting from a chronic state of hyperglycemia which diabetic patients suffer. Due to different mechanisms irreversible changes will occur in the glomerular structure that will eventually lead to chronic renal failure.

Among the different strategies to diminish the incidence and progression of this diabetic complication, the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers is very common and has been studied with very satisfying results.

Objective:

This work aims to review the effects of these two groups of pharmacological agents, their efficiency and security, as well as the best way of combining them with other agents to achieve the best renal outcomes in diabetic patients.

Development:

The main effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers is the lowering of arterial pressure achieved by the inhibition of the rennin-angiotensin-aldosterone system. Not only are the vasoconstrictor effects of angiotensin II blocked but also the releasing of aldosterone which is responsible for renal sodium reabsorption. These actions lead to lower blood pressure levels and lower intraglomerular pressure that will slow the rate of albumin excretion and progression of renal damage.

Using comparative studies of these agents with placebo groups many conclusions can be drawn of their interference in the pathological process, by measuring albumin in the urine,

the glomerular filtration rate, blood pressure levels and the time of progression through the different stages of the disease.

Conclusion:

Both groups are key elements in the prevention and treatment of diabetic nephropathy. In comparison to other agents they have a more efficient capacity to decrease the progression of renal damage by slowing the incidence of microalbuminuria, macroalbuminuria and even chronic renal failure. There are both advantages and disadvantages by combining these agents with other groups depending on the kind of patient that is being treated.

Key-words: Diabetic nephropathy; Angiotensin converting enzyme inhibitors; angiotensin II receptor blockers; Albuminuria.

ÍNDICE

RESUMO	2
ABSTRACT	4
MÉTODOS	7
1. INTRODUÇÃO	
a. A nefropatia diabética	7
b. História natural e sua avaliação	8
c. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs)	9
2. OBJECTIVOS NO TRATAMENTO DA NEFROPATIA DIABÉTICA	
a. Intervenção na albuminúria	10
b. Redução da tensão arterial e outras intervenções	12
3. IECAs	
a. Efeitos terapêuticos	14
b. Efeitos secundários	16
4. ARAs	
a. Efeitos terapêuticos	18
b. Efeitos secundários	20
5. MONOTERAPIA E ASSOCIAÇÕES	
a. Monoterapia com IECA ou ARA	21
b. Associação de IECA com ARA	23
c. Associação de IECA ou ARA com outros agentes	25
6. RECOMENDAÇÕES	
a. Diferenças terapêuticas entre a diabetes mellitus tipo 1 e 2	27
b. Objectivos terapêuticos	28
7. CONCLUSÕES	29
8. BIBLIOGRAFIA	32

MÉTODOS

Para a revisão do tema "O papel dos IECAs e dos ARAs na nefropatia diabética" foi realizada uma pesquisa de artigos através das bases de dados disponíveis, usando as palavras-chave: "Diabetic nephropathy", "Angiotensin converting enzyme inhibitor", "Angiotensin II receptor blocker", "Treatment of diabetic nephropathy" e "Side effects of ACE inhibitors and ARBs" na área referente ao título. A pesquisa restringiu-se a artigos em inglês, publicados até Março de 2011. Foram analisados os resumos de todos os artigos científicos e de revisão referentes ao tema, bem como de alguns artigos que constavam nas referências dos artigos obtidos. Os artigos foram seleccionados manualmente de acordo com a sua pertinência em relação ao tema. Depois de um estudo de cada um dos trabalhos escolhidos, foram incluídos nesta revisão um total de 64 artigos, tanto científicos como de revisão.

1. INTRODUÇÃO

a. A nefropatia diabética

A nefropatia diabética é uma complicação microvascular da diabetes mellitus onde ocorre uma diminuição progressiva da função renal nestes doentes, sendo causa importante de insuficiência renal crónica. Patologicamente ocorrem três alterações histológicas principais nos glomérulos: a expansão mesangial, o espessamento da membrana basal e a esclerose glomerular (Fioretto *et al.*, 1992. Adler, 2004). Esta complicação pode ocorrer tanto na diabetes do tipo 1 como na do tipo 2. Em caucasianos a prevalência de doença renal crónica é geralmente mais baixa nos doentes do tipo 2. Mas os estudos têm sugerido que apesar de existirem alguns mecanismos diferentes a actuarem entre estes dois tipos, o risco de desenvolver patologia renal é semelhante, mesmo em termos de tempo de evolução, desde o

início da diabetes até ao surgimento de proteinúria (Cowie *et al.*, 1989. Biesenbach *et al.*, 1994. Ritz e Orth, 1999. Bakris, 2010).

b. História natural e sua avaliação

A evolução da patologia renal em doentes diabéticos é muito estudada, conhecida e mesmo previsível na sua história natural. Numa fase pré-clínica, inicia-se um processo de hiperfiltração e hipertrofia renal mas com uma taxa de excreção de albumina normal. Após um estado de normoalbuminúria de tempo variável, desenvolve-se uma microalbuminúria que marca o início da lesão renal ainda não detectável por um teste Combur. A evolução do processo patológico, principalmente na ausência de uma intervenção terapêutica adequada, leva à instalação de uma macroalbuminúria, marcando o início da fase clínica da doença. Inicia-se uma diminuição mais acentuada da taxa de filtração glomerular e aumento da pressão arterial e estão frequentemente presentes outras lesões tais como retinopatia ou mesmo doença cardiovascular. Com o desenvolvimento da proteinúria e a diminuição da TFG o doente entra na última fase da doença quando ocorre insuficiência renal crónica.

Nas duas últimas décadas existiram dois estudos de grande relevo, o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), que marcaram a mudança de paradigma quanto à conduta terapêutica dos doentes com diabetes tipo 1 e 2, respectivamente. Mesmo os estudos posteriores dez anos após a publicação mostram que o controlo glicémico precoce e rigoroso nestes doentes, a manutenção de pressões arteriais baixas e um perfil lipídico favorável levam a significativas melhorias no prognóstico do desenvolvimento da patologia renal, quer em termos de evolução da albuminúria, quer no aparecimento da insuficiência renal crónica do estadio final (Fioretto *et al.*, 2008. Boer *et al.*, 2011. Murray *et al.*, 2011).

A microalbuminúria foi definida como 30 a 300 mg de albumina numa colecção urinária das 24 horas, enquanto que albuminúria clínica, proteinúria ou macroalbuminúria foi definido arbitrariamente como uma excreção de 300 mg ou mais por cada 24 horas (American Diabetes Association, 2005). Existem outros métodos de avaliação da albuminúria tais como o uso de uma amostra de curta duração (ug/min) ou o quociente albumina/creatinina expressa em ug/mg (Tabela 1).

Tabela 1 – Definição e métodos de avaliação da albuminúria. *Adaptado de Basi Seema, Lewis Julia B (2006). Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcomes. J Kidney Dis 47:927-946.*

Definição	Método de avaliação			
	Combur	Albumina na Urina das 24h (mg/24h)	Amostra de curta duração (ug/min)	Quociente albumina/creatinina em urina da manhã ou amostra aleatória (ug/mg)
Normal	Negativo	< 30	< 20	< 30
Microalbuminúria	Negativo	30 – 300	20 – 200	30 – 300
Macroalbuminúria	Positivo	> 300	> 200	> 300

c. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs)

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um sistema hormonal com forte influência na regulação do equilíbrio da volémia e da tensão arterial. A renina é libertada pelo córtex renal e actua sobre o angiotensinogénio formando a angiotensina I. Sobre a acção da enzima de conversão da angiotensina ela é convertida no vasoconstritor arterial chamado

angiotensina II. Esta, para além da vasoconstrição, tem uma acção de retenção sódica e também de libertação de aldosterona na glândula supra-renal (Figura 1).

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), de que são exemplo o captopril, ramipril,trandolapril e enalapril, inibem como o nome indica esta mesma enzima, impedindo a hidrólise da angiotensina I para a angiotensina II e interferem ainda no metabolismo da bradicinina, aumentando a sua actividade vasodilatadora.

Os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA) são bloqueadores mais selectivos deste sistema do que os IECAs pois não interferem com a bradicinina e por existirem outras enzimas para além da enzima de conversão da angiotensina com a capacidade de hidrolisar a angiotensina I. São exemplo deste grupo os agentes losartan, valsartan, telmisartan e irbesartan.

Ambos os grupos reduzem a pressão arterial tanto pela diminuição da resistência periférica tal como pela redução na reabsorção de sódio no glomérulo. São particularmente importantes na terapêutica da nefropatia diabética pela capacidade em diminuir ainda a microalbuminúria e assim atrasar a progressão da doença, como se observará neste estudo de revisão (Cooper, 2004).

2. OBJECTIVOS NO TRATAMENTO DA NEFROPATIA DIABÉTICA

a. Intervenção na albuminúria

Como já foi referido, o processo de comprometimento renal progride por diversas fases, desde a lesão incipiente passando pela microalbuminúria, macroalbuminúria e terminando na insuficiência renal crónica.

A microalbuminúria é um forte preditor do desenvolvimento de proteinúria em doentes diabéticos. Estudos já antigos demonstraram a forte relação entre esta e a evolução da nefropatia diabética. Num estudo de Mogensen e Christensen foram examinados doentes com diabetes mellitus do tipo 1 entre 1969 e 1976 e reavaliados em 1983 e descobriu-se que 86% dos doentes que apresentavam uma excreção de albumina de 15 ug/min ou mais progrediram para proteinúria clínica, enquanto que nenhum dos doentes com valores inferiores a desenvolveram (Mogensen e Christensen, 1984).

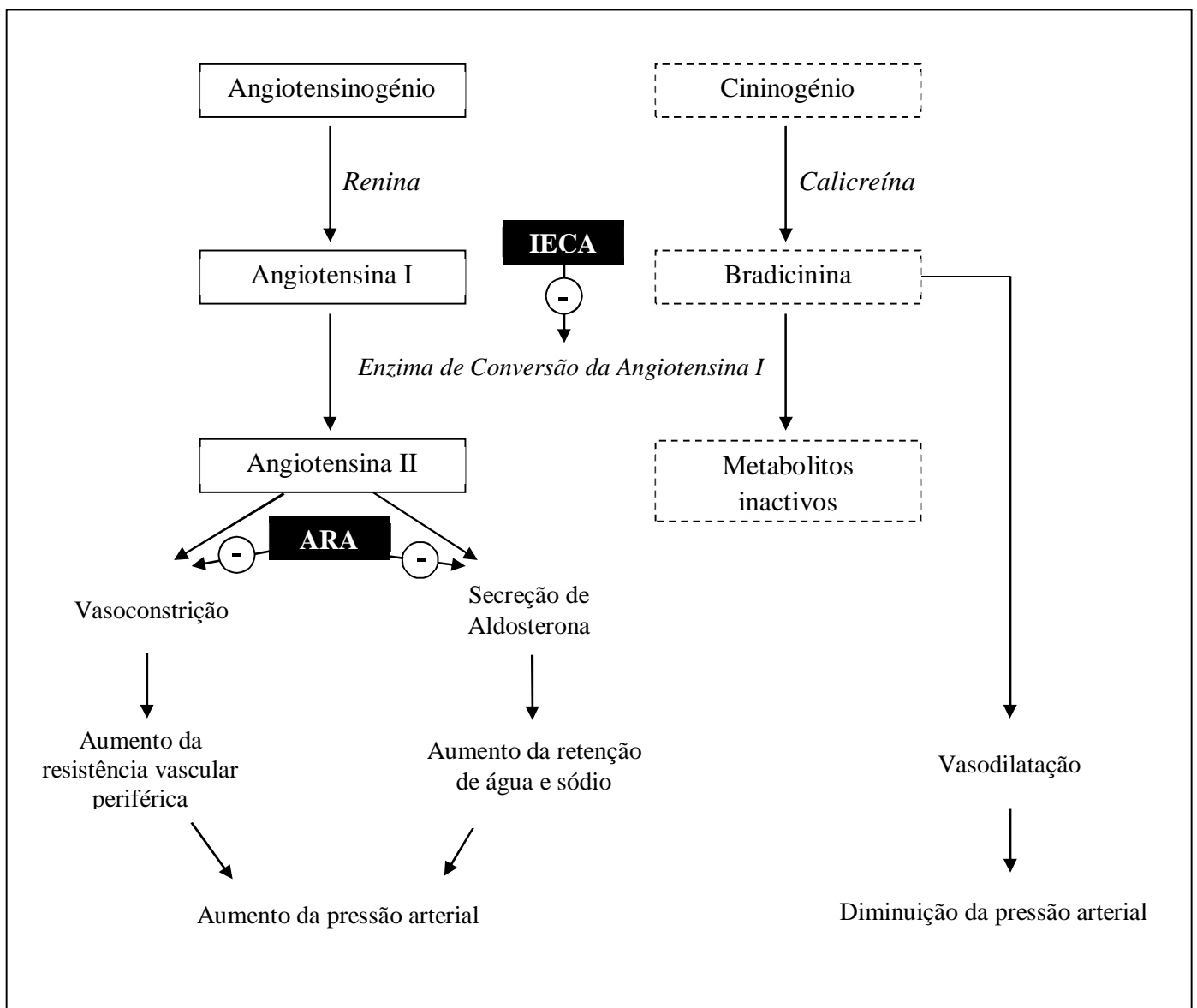


Figura 1 – Locais de acção dos IECA e dos ARA e suas interferências nas diferentes acções do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

Do mesmo modo, nos doentes diabéticos tipo 2 a presença de microalbuminúria predizia que doentes iriam ter diminuições da taxa de filtração glomerular maiores, apesar de a associação não ser tão evidente. Estas diminuições foram por exemplo observadas num estudo de 108 doentes com diabetes tipo 2 onde num seguimento de 4 anos se observou uma diminuição média da taxa de filtração glomerular de 0,4% por ano nos doentes com microalbuminúria e de 1,8% nos com proteinúria. Durante o mesmo estudo 11 doentes em 74 evoluíram de micro para macroalbuminúria e um doente desenvolveu insuficiência renal crónica. Em 34 doentes já com macroalbuminúria presente, 35% desenvolveram insuficiência renal crónica (Nosadini *et al.*, 2003).

Outro estudo demonstrou ainda que a regressão à normoalbuminúria estava associada à menor perda de taxa de filtração glomerular (em média de 2,3 ml/min/ano) comparada à perda de 3,7 ml/min/ano em doentes com microalbuminúria e de 5,4 ml/min/ano nos com evolução para macroalbuminúria (Gaede *et al.*, 2004).

Existe portanto um risco marcado em doentes com microalbuminúria para evoluírem para macroalbuminúria num intervalo relativamente curto, e após este estadio os doentes ficam em alto risco para desenvolverem insuficiência renal. Outros estudos como o RENAAL e o IDNT mostraram ainda uma forte relação entre a proteinúria e o aumento da mortalidade em doentes com diabetes tipo 2. Observou-se que a sua presença era o factor de risco principal para o aumento dos níveis séricos de creatinina e de insuficiência renal, bem como para a mortalidade cardiovascular (Basi e Lewis, 2006).

Quanto aos limites estabelecidos para diagnosticar a presença de lesão glomerular e a necessidade de iniciar terapêutica, existem indícios de que o valor de 30 mg/dia como início de microalbuminúria poderá ser já demasiado elevado, pois doentes com excreções entre as

20,1 – 30 mg/dia já apresentam um declínio acelerado da taxa de filtração, havendo autores que sugerem baixar esse limiar para os 20 mg/dia (Rachmani *et al.*, 2000).

Na terapêutica da nefropatia diabética procura-se não apenas impedir ou atrasar o desenvolvimento da microalbuminúria e mais tarde a progressão desta para macroalbuminúria e insuficiência renal, mas também regredir a excreção de albumina nos doentes que já a apresentam elevada. Discute-se mais adiante o efeito dos IECA e dos ARA no cumprimento destes objectivos.

b. Redução da Tensão arterial e Outras intervenções

A pressão arterial é um importante factor de risco na doença renal e na patologia micro e macro-vascular em geral, sendo a obtenção de valores reduzidos de tensão prioridade no tratamento da nefropatia (Mogensen, 1995).

Cerca de 40% de diabéticos do tipo 1 e 70% dos diabéticos do tipo 2 que apresentam normoalbuminúria têm pressões arteriais superiores a 140/90 mmHg (Tarnow *et al.*, 1994).

Neste artigo de revisão será observado nos diferentes estudos de larga escala em como pressões arteriais reduzidas estão associadas a prognósticos renais mais favoráveis. Os doentes com maiores reduções de microalbuminúria são os que normalmente se encontram dentro dos escalões de pressão arterial sistólica mais baixos (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998).

Estabeleceram-se portanto certos objectivos terapêuticos no que se refere à tensão arterial que visam diminuir a progressão da doença renal e que são discutidos com maior pormenor no final deste trabalho.

Entre outras intervenções terapêuticas que são necessárias de se adoptar mas onde os IECA e ARA não têm acção, encontram-se o controlo glicémico precoce e a restrição da ingestão proteica e da ingestão de sal. Quanto mais precoce for o controlo glicémico rigoroso mais o processo patológico se atrasa, dado ser a hiperglicemia o factor causal do desenvolvimento patológico. O controlo da ingestão de proteínas é especialmente importante numa fase da doença onde já se instalou a proteinúria, fase esta onde a lesão renal se deve fundamentalmente por esse mesmo mecanismo. A restrição salina ajuda a controlar os valores da pressão arterial potenciando a terapêutica com os IECA ou ARA (Bakris *et al.*, 2010).

3. IECAs

a. Efeitos terapêuticos

O benefício foi bem demonstrado já há muitos anos num grande ensaio em doentes diabéticos tipo 1 já com proteinúria. Quatrocentos e nove doentes com proteinúria instalada e creatinina sérica menor que 2,5 mg/dl foram aleatoriamente medicados com captopril ou placebo. Outros fármacos antihipertensivos foram usados para controlar a tensão arterial em ambos os grupos exceptuando outros IECAs ou bloqueadores da entrada de cálcio. Após 4 anos de estudo, onde as pressões arteriais se mantiveram equivalentes, os doentes que tomavam captopril tiveram um menor aumento do nível de creatinina e uma menor probabilidade de desenvolverem insuficiência renal. Este benefício foi mais marcado nos doentes com creatinina inicial maior que 1,5 mg/dl com uma taxa de subida de 0,6 mg/dl/ano comparado com uma subida de 1,4 mg/dl/ano no grupo placebo. Nos doentes com níveis de creatinina inferiores a 1,5 mg/dl não foi possível demonstrar a melhoria pois a taxa de progressão da creatinina era muito baixa com subidas apenas de 0,1 a 0,2 mg/dl por ano (Hebert *et al.*, 1994).

Quanto à regressão da albuminúria, existem muitos doentes com diabetes tipo 1 que usufruem de um efeito antiproteinúrico na terapêutica com IECAs. No mesmo ensaio acima descrito em 108 doentes com proteinúria clínica foi dado aleatoriamente captopril a 40 destes. Em 7,7 anos, seis doentes mantiveram os mesmos níveis estáveis em média de 1g/24h e uma concentração plasmática de creatinina constante de 1,6 mg/dl (Wilmer *et al.*, 1999).

Noutro estudo, entre 126 pacientes diabéticos tipo 1 com proteinúria detectável, 28 entraram em remissão – definida como albuminúria menor que 600 mg/24h durante o mínimo de um ano – após tratamento com IECAs (21 doentes) e não IECAs (7 doentes). Foram seguidos em média por nove anos após a instalação da proteinúria. Nos doentes que não entraram em remissão o declínio da taxa de filtração glomerular foi muito mais acentuado (7,5 ml/min/ano comparado com 3,8 ml/min/ano). Num seguimento subsequente o grupo de remissão tinha um risco menor de recorrer a diálise, transplante ou mesmo de morte (Hovind *et al.*, 2001 e 2004).

O controlo agressivo da tensão arterial está fortemente relacionado com este tipo de remissão, no qual os IECAs têm um papel de relevo pela sua eficácia (Hovind *et al.*, 2001).

Na terapêutica em doentes com diabetes mellitus tipo 2, o ensaio ADVANCE comparou o uso de uma combinação fixa de perindopril-indapamida com placebo em mais de 11000 doentes. Estes apresentavam uma creatinina plasmática média de 1,0 mg/dl e 26% apresentavam microalbuminúria. Em termos de benefícios renais, após um seguimento de 4,3 anos, os doentes tratados com perindopril-indapamida apresentavam significativas diferenças quanto ao grupo placebo: uma pressão arterial média menor em 5,6/2,2 mmHg e uma redução na taxa de incidência de microalbuminúria (23,6% comparado com 19,6) e na progressão da micro e macroalbuminúria (de Galan *et al.*, 2009). Mas neste estudo não houve modo de se

determinar o grau da natureza dos benefícios, se da utilização em particular do IECA, se da diminuição da tensão arterial (Kaplan, 2007).

Em relação à prevenção do aparecimento inicial da nefropatia nos doentes diabéticos os estudos não mostram resultados concordantes (Hall Phillip M, 2006). No estudo EUCLID (Eurodiab Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes) com doentes diabéticos do tipo 1 não se demonstrou qualquer diferença no aparecimento de microalbuminúria em doentes tratados com lisinopril comparados ao placebo (The ECULID study group, 1997). Noutro estudo (BENEDICT) de 1,204 doentes diabéticos do tipo 2, hipertensos e com normoalbuminúria, comparou-se os efeitos de trandolapril isolado, trandolapril com verapamil, verapamil isolado e placebo, sobre o aparecimento de microalbuminúria. Tanto o trandolapril isolado como em combinação demonstrou ser muito mais eficaz na prevenção do que o verapamil isolado ou o placebo (Ruggenti *et al.*, 2004). Este benefício ocorreu mesmo com a tensão arterial controlada e semelhante em todos os grupos, sugerindo uma protecção do IECA com uma origem para além da diminuição da tensão. No estudo MICRO-HOPE já não se encontraram diferenças no desenvolvimento de microalbuminúria entre os grupos que receberam ramipril ou placebo (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000). Em geral os estudos apontam para uma maior prevenção em doentes com diabetes mellitus do tipo 2, sugerindo ainda que um IECA será provavelmente um agente mais eficaz por se pensar haver uma protecção para além do controlo tensional.

b. Efeitos secundários

Os efeitos secundários que geralmente ocorrem são primariamente causados directa ou indirectamente pela formação reduzida de angiotensina II, tais como hipotensão, insuficiência

renal aguda, hipercaliémia e problemas na gravidez. Outras reacções podem ocorrer por aumento das cininas incluindo tosse, angioedema e reacções anafilácticas (Kaplan *et al.*, 2010). Durante o tratamento com um IECA deve-se estar atento ao aparecimento de qualquer um destes efeitos nos doentes que podem pôr o seu bem-estar em risco.

Hipotensão – Pode manifestar-se por fraqueza, tonturas ou síncope resultantes de uma diminuição excessiva da pressão arterial. No estudo ONTARGET ocorreu hipotensão que necessitou interrupção do tratamento em 1,7% dos 8576 doentes que receberam ramipril e/ou telmisartan (Yusuf *et al.*, 2008). O risco pode ser diminuído se se iniciar o tratamento com uma dose mais baixa como 2,5 mg de enalapril duas vezes por dia.

Insuficiência renal aguda – Pode ocorrer um declínio da função renal que normalmente é leve mas que se pode tornar severa. É principalmente observada em doentes com estenose bilateral da artéria renal, nefrosclerose hipertensiva, insuficiência cardíaca congestiva, doença poliquística renal ou insuficiência renal crónica. Ocorreu em 0,7% dos doentes que no estudo ONTARGET receberam ramipril e que teve de levar à interrupção do tratamento (Yusuf *et al.*, 2008). A subida dos níveis de creatinina sérica pode ocorrer logo nos primeiros dias de tratamento, por isso deve-se avaliar a função renal poucos dias após iniciação de um IECA se houver estenose da artéria renal ou factores de risco. Deve-se parar a terapêutica caso a creatininémia atinja 30% do valor de base nas primeiras 6 a 8 semanas ou se a hipercaliémia não for possível de manter sob valores normais (Kaplan e Rose, 2010).

Hipercaliémia – A angiotensina II e a elevação sérica da concentração do potássio são os factores mais importantes na libertação de aldosterona, hormona cujo estímulo é o principal meio de excreção urinária do potássio. O bloqueio da angiotensina II reduz a sua libertação diminuindo a eficácia desta excreção. A incidência de hipercaliémia (definida como uma concentração sérica de potássio superior a 5,5 meq/L) é estimada em 3,3% dos doentes

(Yusuf *et al.*, 2008). Os níveis podem elevar-se mais em doentes diabéticos, com insuficiência renal, com o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio ou de AINEs ou em doentes mais idosos (Reardon *et al.*, 1998). O uso de doses mais baixas também pode revelar-se útil, diminuindo o risco da subida do potássio mas mantendo algum benefício do IECA (Keilani *et al.*, 1999).

Tosse – Uma tosse seca já foi descrita entre 5 a 20% de doentes tratados com um IECA (Israili e Hall, 1992). Os melhores dados foram retirados de uma meta-análise de 29 ensaios onde a tosse ocorreu em 9,9% do mesmo tipo de doentes (Matchar *et al.*, 2008). Uma tosse que obrigasse a interrupção do estudo ONTARGET ocorreu em 4,2 de todos que receberam ramipril (Yusuf *et al.*, 2008). Este efeito é muito menos comum com ARAs. O uso de baclofeno ou aspirina podem diminuir esta incidência (Dicpinigaitis, 1996. Tenenbaum *et al.*, 2000) mas muitas vezes apenas a diminuição da dose ou a sua interrupção podem levar à resolução da tosse. Existe um elevado risco de ela recorrer com a readministração do IECA (Goldberg *et al.*, 1995).

Angioedema e reacções anafiláticas – Angioedema é uma complicação rara mas potencialmente fatal na administração de IECAs. Foi observada em 0,3% dos doentes tratados no ensaio ONTARET (Yusuf *et al.*, 2008).

4. ARAs

a. Efeitos terapêuticos

Ocorreram dois ensaios importantes que destacaram o efeito renoprotector dos ARAs em doentes diabéticos do tipo 2 com nefropatia. Estes compararam o seu efeito com grupos placebo mas não com os IECAs.

No Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT), 1715 doentes hipertensos com nefropatia (creatinina sérica média de 1,9 mg/dl) por diabetes tipo 2 foram aleatoriamente medicados com irbesartan (300 mg/dia), amlodipina (10 mg/dia) ou placebo. Aos 2,6 anos de seguimento, os doentes com irbesartan estavam associados a uma incidência menor de 23% e de 20% tanto na duplicação da creatinina plasmática como no desenvolvimento de insuficiência renal, em comparação com o grupo da amlodipina e do placebo, respectivamente. Estes benefícios estavam independentes das diferenças das magnitudes da pressão arterial entre os grupos. (Edmund *et al.*, 2001. Pohl *et al.*, 2005).

No estudo RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) 1513 doentes diabéticos do tipo 2 com nefropatia (creatinina sérica média de 1,7 mg/dl) foram aleatoriamente medicados com losartan (50 a 100 mg uma vez por dia) ou placebo, adicionando outros anti-hipertensores nos dois grupos (excepto IECAs). Em comparação com o grupo placebo, o losartan reduziu a duplicação do nível de creatinina plasmática em 25% e a insuficiência renal em 28%, num seguimento médio de 3,4 anos. Novamente estas diferenças não foram associadas às diferenças nos níveis de pressão sanguínea entre os grupos (Brenner *et al.*, 2001).

Estudos posteriores adicionais sobre o RENAAL revelaram ainda outros factores relevantes. Cada aumento de 10 mmHg na pressão arterial sistólica estava associado a um aumento de risco de insuficiência renal ou morte de 6,7% (Bakris *et al.*, 2005); A diminuição da albuminúria nos primeiros 6 meses relacionava-se com uma diminuição do risco cardiovascular subsequente (diminuição de 18% do risco para cada 50% de decréscimo na taxa de excreção de albumina) (Zeeuw *et al.*, 2004); Dentro de todas as classes de pressões arteriais atingidas, uma redução maior da albuminúria estava sempre relacionada com risco progressivamente menor de desenvolver insuficiência renal (Eijkelkamp *et al.*, 2007);

b. Efeitos secundários

Os ARA são normalmente bem tolerados (Burnier *et al.*, 2000). Os efeitos secundários são geralmente semelhantes aos observados nos IECAs (como a hipercaliémia e a insuficiência renal aguda por exemplo). A incidência de alguns efeitos como a disfunção renal ou a síncope também é semelhante, mas nos ARAs é mais raro que ocorra tanto a tosse como o angioedema embora os sintomas de hipotensão sejam mais frequentes.

Tosse com ARAs – A incidência é menor comparativamente aos IECAs. Esta diferença foi bem demonstrada na meta-análise realizada em 2008 sobre 29 ensaios que compararam directamente a sua incidência entre os ARAs e os IECAs. Concluiu-se que este efeito se encontrou em 3,2% e em 9,9% dos doentes, respectivamente (Matchar *et al.*, 2008). O estudo ONTARGET demonstrou valores semelhantes com doentes que tiveram de abandonar o estudo devido à tosse em 1,1% com telmisartan comparados com 4,2% dos que tomavam ramipril (Yusuf *et al.*, 2008). Em doentes com história de tosse na toma de IECA existe um benefício em mudar para um ARA. Num estudo randomizado de 135 doentes que apresentaram este efeito com IECA, estes tinham uma recorrência em 67% na nova toma, em oposição a 19% nos doentes que começaram a usar antes um ARA (Lacourcière *et al.*, 1994).

Angioedema – A protecção de efeitos que se pensam ser mediados pela cininas não é absoluta. Angioedema (caracterizado por inchaço das mãos, língua, faringe, pálpebras e obstrução laríngea) já foi observado com losartan e valsartan (Rijnsoever *et al.*, 1998. Irons e Kumar, 2003). O risco de surgir com ARAs é menor que com um IECA. No estudo ONTARGET supra-citado verificou-se uma incidência de 0,1% comparativamente a 0,3%, respectivamente. A sua fisiopatologia com os ARAs ainda é pouco conhecida.

Hipotensão – É mais comum do que nos IECAs. A magnitude deste efeito foi demonstrado no mesmo estudo ONTARGET onde os doentes tiveram de o interromper pela sua gravidade. Ocorreu com telmisartan em 2,7% enquanto só foi observada em 1,7% nos com ramipril.

5. MONOTERAPIA E ASSOCIAÇÕES

a. Monoterapia com IECA e ARA

Está já estabelecido que o uso tanto de um IECA como de um ARA em conjunto com uma dieta de restrição proteica conseguem diminuir albuminúria em doentes diabéticos com micro e também com macroalbuminúria.

O estudo DETAIL foi um ensaio randomizado que comparou o efeito de enalapril com o de telmisartan em 250 doentes diabéticos do tipo 2 com nefropatia num estadio precoce (82% com microalbuminúria e 18% com macroalbuminúria até 1,4 mg/dia) e uma TFG de aproximadamente 93 ml/min por 1,73 m². Aos cinco anos do estudo observou-se um declínio da TFG ligeiramente menor no grupo com enalapril que não é muito significativo (14,9 opostos a 17,9 ml/min por 1,73m² no telmisartan) (Figura 2). Em ambos os grupos observaram-se taxas semelhantes nas alterações da TFG, pressão arterial, creatinina sérica, insuficiência renal, acidentes cardiovasculares e mortalidade (Barnett *et al.*, 2004).

Duas das limitações deste estudo são que apenas 168 doentes dos 250 que o iniciaram completaram-no e em apenas 18% deles se observava macroalbuminúria. Mas os resultados são consistentes com a conclusão de que os ARAs e os IECAs têm uma eficácia muito semelhante em doentes diabéticos com microalbuminúria. Apesar da renoproteção conferida por estes dois grupos de agentes os doentes diabéticos, em especial os com nefropatia já

avançada, têm uma progressão contínua para a insuficiência renal crónica mesmo com o tratamento apesar de esta progressão ser mais lenta.

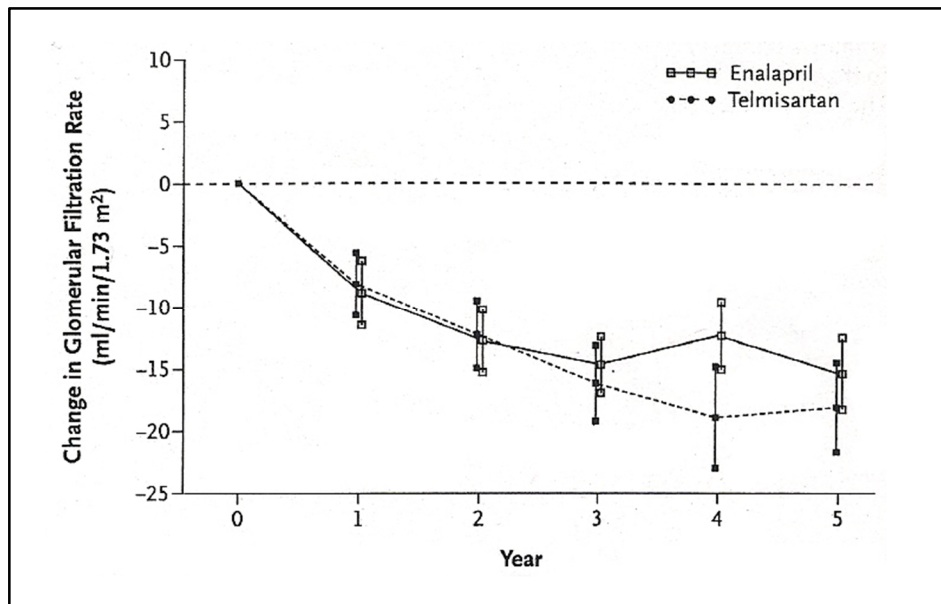


Figura 2 – Mudanças na taxa de filtração glomerular. *Dados de Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. (2004). Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Eng J Med 351:1952.*

Este ensaio DETAIL foi assim importante para equivaler a eficácia dos ARA à dos IECA. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina I começaram a ser estudados mais precocemente e principalmente em doentes com diabetes mellitus do tipo 1. Os ARA foram até hoje mais estudados em doentes diabéticos do tipo 2 onde se observa claramente a sua grande utilidade.

Quanto aos efeitos secundários as suas principais diferenças podem-se resumir sucintamente pelos resultados do estudo ONTARGET (Yusuf *et al.*, 2008) que são os dados comparativos mais fiáveis entre os dois grupos (ramipril e telmisartan). São referidos os

efeitos que pela severidade obrigaram aos doentes a interromper o tratamento. Entre ambos os fármacos observaram-se respectivamente incidências semelhantes de hipercaleiémia (potássio sérico maior que 5,5 meq/L - 3,3% e 3,4%), insuficiência renal aguda (duplicação da creatinina sérica – 1,9% e 2,0%) e síncope (0,2% em ambos). A necessidade de descontinuar a toma do fármaco a longo prazo era ligeiramente menor com o telmisartan que com o ramipril (23% oposto a 24,5%). O ramipril foi associado a tosse com maior frequência (4,2% comparado a 1,1% com telmisartan) tal como a angioedema (2,6% comparado a 1,7%). Telmisartan foi associado a uma incidência maior de hipotensão sintomática (2,6% comparado a 1,7% com ramipril).

Uma grande vantagem em haver ambos os grupos com eficácia tão semelhante surge no caso de haver efeitos secundários com um deles, onde se pode recorrer ao outro (como é exemplo a tosse supra-citada).

b. Associação de IECA com ARA

O efeito superior da combinação de IECAs e ARAs na terapêutica da nefropatia diabética em relação à sua utilização individual já foi estabelecida tanto para a diabetes do tipo 1 como do tipo 2. Não existem porém ainda provas de que o uso desta combinação seja mais eficaz do que a monoterapia na diminuição da progressão da doença.

Num estudo randomizado, durante 8 semanas de tratamento, adicionou-se irbesartan (300 mg uma vez por dia) e noutra grupo placebo, em 24 doentes com diabetes tipo 1 que já tomavam enalapril (40 mg uma vez por dia). Mediu-se a albuminúria, a pressão arterial das 24h e a taxa de filtração glomerular no fim de cada período de tratamento. O bloqueio duplo com irbesartan e enalapril resultou numa diminuição da albuminúria de 25% e uma diminuição da pressão arterial sistólica de 8 mmHg e diastólica de 4 mmHg em comparação

com o grupo IECA com placebo. A TFG e os níveis séricos de potássio mantiveram-se semelhantes em ambos os grupos (Jacobsen *et al.*, 2003).

Em 2000, noutro estudo importante, comparou-se os efeitos da combinação de candesartan e lisinopril em doentes diabéticos tipo 2, hipertensos e com microalbuminúria (ensaio CALM). Em 199 doentes (controlados com placebo), após 12 semanas de monoterapia com candesartan (16 mg uma vez por dia) ou lisinopril (20 mg uma vez por dia), seguiram-se outras 12 onde se efectuou a associação dos destes dois fármacos num grupo. Os resultados após as 24 semanas revelaram na associação uma diminuição da pressão arterial de 16,3 mmHg em comparação com a de 10,4 mmHg no grupo de candesartan e de 10,7 mmHg no grupo lisinopril. Também ocorreu uma maior diminuição no quociente albumina/creatinina da urina no grupo da associação (50%) ao comparar-se com o cadesartan (24%) e o lisinopril (39%) (Mogensen *et al.*, 2000).

Em 2005 continuava a questionar-se sobre os efeitos clínicos, a persistência do efeito, e a segurança e tolerabilidade a longo prazo desta combinação e realizou-se um novo ensaio sobre a associação cadesartan com lisinopril (ensaio CALM II). Comparou-se num período de 12 meses (e não apenas de 12 semanas) as diferenças em 75 doentes hipertensos e diabéticos (tipo 1 e 2) distribuídos entre grupos tratados com lisinopril (20 mg) a que se adicionou nova dose de lisinopril (20mg) ou candesartan (16 mg). Os resultados neste estudo revelaram diminuições das pressões em ambos os grupos mas sem diferenças que fossem significativas. Quanto aos níveis da taxa de excreção de albumina, estes mantiveram-se estáveis ao longo de todo o período de follow-up em ambos os grupos e também não se registaram diferenças relevantes entre eles (redução média de 0,42 mg/mmol na associação comparada a 0,16 mg/mmol no grupo lisinopril) (Figura 3) (Andersen *et al.*, 2005).

No estudo CALM ainda se verificou uma eficácia muito semelhante entre o IECA e o ARA em monoterapia.

Quanto aos efeitos secundários, os resultados do estudo ONTARGET (Yusuf *et al.*, 2008) mostraram claramente o aumento do risco de efeitos secundários nos doentes que tomam um IECA associado a um ARA. Neste ensaio a comparação dos efeitos de ramipril com telmisartan comparados com o uso isolado de ramipril demonstrou um aumento significativo nos seguintes efeitos secundários, que foram graves o suficiente para descontinuar o tratamento: sintomas de hipotensão (4,8% opostos a 1,7%), síncope (0,3% opostos a 0,2%), disfunção renal (1,1% opostos a 0,7%), hipercalemia (5,7% opostos a 3,3) e um aumento da mortalidade (12,5% opostos a 11,8%). O mesmo tipo de resultados foram observados numa meta-análise de 4 ensaios randomizados que compararam 17,337 doentes com insuficiência cardíaca que receberam um IECA isolado ou combinado com um ARA (Phillips *et al.*, 2007).

c. Associação de IECA ou ARA com outros agentes

Entre outros agentes anti-hipertensores apenas o diltiazem e o verapamil parecem ser tão eficazes como os IECAs em diminuir a proteinúria em doentes diabéticos (Bohlen *et al.*, 1994). Os efeitos do verapamil podem ainda ser cumulativos com os produzidos pelos IECA. Isto foi demonstrado num estudo de 30 doentes onde lisinopril ou verapamil tomados isoladamente reduziam a albuminúria de 5,8 para 2,7 g/dia. Usando metade da dose de ambos os agentes (16 mg e 187 mg respectivamente) em combinação conseguiu-se uma diminuição de 6,8 para 1,7 g/dia (Bakris *et al.*, 1992). A diminuição das doses também levou à menor incidência de efeitos secundários. Uma eficácia semelhante foi também estudada entre verapamil e trandolapril (Bakris *et al.*, 1998).

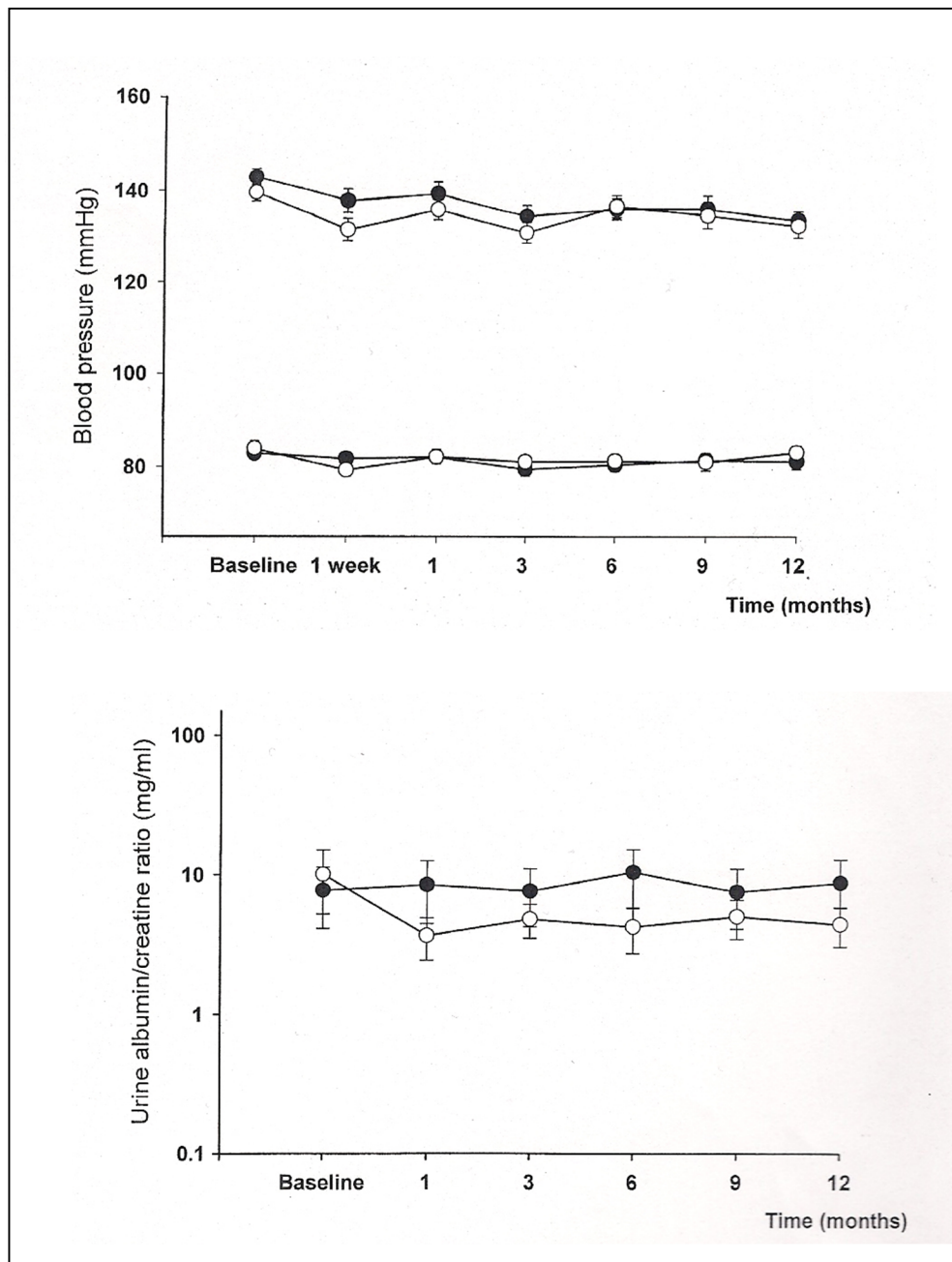


Figura 3 – Registo da pressão arterial (sistólica e diastólica) e quociente albumina/creatinina desde início do estudo até ao follow-up (círculos pretos = bloqueio duplo; círculos brancos = lisinopril). Dados de Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, et al. (2005) Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes. *Diabetes Care* 28:271-7.

Quanto a estes agentes bloqueadores da entrada de cálcio não-diidropiridinas (diltiazem e verapamil) pensa-se que estes podem provocar não apenas uma diminuição da pressão intraglomerular mas também uma diminuição da sua hipertrofia. Mas estas observações ainda não são de confiança clínica. Em muitos estudos esta classe ainda não foi devidamente testada. Nos bloqueadores diidropiridinas (amlodipina ou nifedipina) ocorre um efeito variável na excreção proteica em diferentes estudos, desde o aumento, diminuição ou mesmo sem alteração da mesma (Griffin *et al.*, 1999).

Os bloqueadores-beta também apresentam uma resposta variável, mas na generalidade a diminuição da proteinúria não é tão acentuada como nos agentes que interferem no sistema renin-angiotensina-aldosterona (Bohlen *et al.*, 1994. Nielsen *et al.*, 1994). Em doentes que já estão a ser tratados com outros agentes tal como um bloqueador-beta ou uma tiazida, adicionar um IECA também diminuirá a excreção de albumina (Pedersen *et al.*, 1992).

De notar que a associação de vários agentes será quase sempre necessária pelo menos para conseguir atingir os níveis desejados de pressão arterial.

6. RECOMENDAÇÕES DE USO DE IECAS E ARAS

a. Diferenças terapêuticas entre a diabetes mellitus tipo 1 e 2

Em doentes com diabetes mellitus do tipo 1, para além do controlo glicémico e lipídico deve-se tratar estes doentes com um IECA caso as suas tensões arteriais sejam superiores a 130/80 mmHg. Nos doentes com pressões inferiores que não recebem IECA o quociente albumina/creatinina deve ser avaliada a cada 6 a 12 meses e deve-se iniciar um IECA caso se verifique um aumento da excreção de albumina ou aumento da pressão arterial. Se os doentes já manifestarem uma macroalbuminúria recomenda-se o uso de um IECA ou de

um ARA independentemente de a pressão ser maior que 130/80 mmHg (Gross *et al.*, 2005. K/DOQI clinical practice guidelines, 2004).

Avaliar a presença de microalbuminúria não é tão útil na diabetes do tipo 2 por esta não se tão preditiva da progressão da nefropatia. Em muitos casos a microalbuminúria já está presente no momento de diagnóstico, provavelmente por atraso do mesmo. Após se ter instalado uma macroalbuminúria, o ritmo de progressão já se torna mais semelhante à do tipo 1 podendo-se atingir uma insuficiência renal em poucos anos caso não haja uma intervenção agressiva (Biesenbach *et al.*, 1994). A terapêutica inicial ideal tanto pode passar por um IECA como por um ARA. Os estudos recentes sobre os ARAs nos diabéticos tipo 2 mostraram níveis de eficácia equivalentes aos IECA com uma redução de certos efeitos secundários (Barnett *et al.*, 2004). Como se procura atingir valores de pressão arterial menores que 130/80 mmHg quase todos os doentes necessitarão de mais agentes para atingir esse fim (K/DOQI clinical practice guidelines, 2004). Tanto o Diltiazem como o Verapamil podem produzir uma redução adicional da excreção proteica mas os diuréticos da ansa poderão ser necessários em doentes que apresentem edemas ou insuficiência renal. A combinação de IECA com ARA não é recomendada dado não haverem dados que confirmem o seu benefício a longo prazo na função renal mas o risco de efeitos adversos ser maior (Yusuf *et al.*, 2008).

b. Objectivos terapêuticos

O objectivo geral no uso de um IECA ou de um ARA num doente com diabetes e uma albuminúria é reduzir a sua pressão arterial para níveis inferiores a 130/80 mmHg e tentar assim reduzir o valor da excreção proteica (K/DOQI clinical practice guidelines, 2004. Lewis *et al.*, 1999). Ao conseguir-se estabelecer uma diminuição da pressão intraglomerular espera-se uma reversão da proteinúria que estará correlacionada com a eficácia da protecção renal (de Zeeuw *et al.*, 2004). Quase todos os doentes necessitam de mais que um agente

farmacológico para conseguir atingir este objectivo. Para maximizar o efeito dos IECA a ingestão salina também deve ser restringida a menos que 90meq/dia (Bakris, 2000).

Ainda não foi esclarecido se a pressão a que a resposta antiproteinúrica é máxima representa a pressão óptima para a protecção glomerular. Em doentes diabéticos observa-se que os que atingem a remissão da albuminúria têm as pressões diastólicas mais baixas (76 mmHg opostos a 85 mmHg nos que não tiveram remissão) (Rossing *et al.*, 1994).

É de realçar a relação da pressão arterial com do risco total de complicações da diabetes que o ensaio UKPDS observou: por cada 10 mmHg de redução da pressão sistólica ocorria uma diminuição de 12% do risco destas (Adler *et al.*, 2000).

7. CONCLUSÕES

Existe um risco marcado de doentes com microalbuminúria evoluírem para macroalbuminúria e de seguida desenvolverem insuficiência renal, num espaço de tempo relativamente curto. Na evolução da nefropatia diabética a microalbuminúria é um forte preditor do desenvolvimento de proteinúria e de insuficiência crónica e a regressão à normoalbuminúria está associada à menor perda de taxa de filtração glomerular.

O benefício dos IECA está comprovado em doentes diabéticos do tipo 1 já com proteinúria instalada, resultando num menor aumento do nível de creatinina e uma menor probabilidade de desenvolverem insuficiência renal. Existem também muitos doentes com diabetes tipo 1 que usufruem de um efeito antiproteinúrico na terapêutica com IECAs. Entrar em remissão relaciona-se com um melhor prognóstico. Em doentes diabéticos tipo 2, observa-se uma redução na taxa de incidência de microalbuminúria e no progresso da micro e macroalbuminúria. Quanto à prevenção do aparecimento inicial da nefropatia não existem

resultados concordantes. Os estudos apontam em geral para uma maior prevenção em doentes com diabetes mellitus do tipo 2.

Entre os efeitos secundários provocados por este grupo deve-se estar atento à hipotensão, insuficiência renal aguda, hipercaliémia, angioedema e reacções anafiláticas. Existem diferentes medidas a tomar consoante a gravidade destes efeitos e consoante as patologias associadas.

Em diabéticos do tipo 2 vários estudos já confirmam uma marcada redução tanto na incidência da duplicação da creatinina plasmática como no desenvolvimento de insuficiência renal nos doentes que fizeram terapia com ARAs.

Tanto os IECAs como os ARAs apresentam efeitos secundários semelhantes, com algumas diferenças entre eles. Observam-se incidências semelhantes de hipercaliémia, insuficiência renal aguda e síncope. Os IECAs são associados com maior frequência a tosse e a angioedema. Os ARAs têm uma incidência maior de hipotensão sintomática. Outra vantagem da semelhante eficácia entre os dois grupos é se surgir intolerância a um deles se poder prescrever o outro (como com a tosse por exemplo).

Na comparação do efeito entre IECAs e ARAs em doentes diabéticos do tipo 2 observa-se um declínio da TFG muito semelhante tal como taxas idênticas nas alterações da pressão arterial, creatinina sérica, insuficiência renal, acidentes cardiovasculares e mortalidade. Concluiu-se que ambos têm uma eficácia equivalente em doentes diabéticos com microalbuminúria. Nos últimos anos os ARA foram mais estudados em doentes diabéticos do tipo 2 onde se observou a sua grande utilidade.

O efeito superior da combinação de IECAs e ARAs já foi estabelecido tanto para a diabetes do tipo 1 como do tipo 2. Não existem porém ainda provas de que o uso desta combinação seja mais eficaz do que a monoterapia na diminuição da progressão da doença,

numa perspectiva de terapêutica a longo prazo. O aumento do risco de efeitos secundários nos doentes que tomam um IECA associado a um ARA está também comprovado e é em geral o motivo que leva a contra-indicar esta associação.

Quanto à associação de outros antihipertensores, apenas o diltiazem e o verapamil parecem ser tão eficazes como os IECAs em diminuir a proteinúria. Os bloqueadores-beta também apresentam uma resposta variável, mas na generalidade a diminuição não é tão acentuada. Para manter os níveis ideais de pressão arterial nos doentes, é quase sempre necessário a utilização de mais de um grupo de agentes.

Apesar da renoproteção conferida por estes agentes os doentes diabéticos têm uma progressão contínua para a insuficiência renal crónica mesmo com o tratamento, apesar de esta progressão ser mais lenta.

8. BIBLIOGRAFIA

- Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. (2000). Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321:412.
- Adler S (2004). Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics. *Kidney Int. Nov*;66(5):2095-106.
- American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes [published erratum in *Diabetes Care* 28:990 (2005)]. *Diabetes Care* 28:S4-S36.
- Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, et al. (2005). Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes. *Diabetes Care* 28:271-7.
- Bakris GL (2010). Overview of diabetic nephropathy. 21 de Maio de 2010. Disponível em Uptodate.com.
- Bakris GL (2010). Treatment of diabetic nephropathy. 14 de Junho de 2010. Disponível em Uptodate.com.
- Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R (1992). Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: Importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 41:912.
- Bakris GL, Weir MR, Dequattro V, McMahon FG (1998). Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 54:1283.
- Bakris GL (2000). Salt intake and its impact on hypertension. *Cardiovasc Rev Rep* 21:176.
- Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensins-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 351:1952.

- Basi Seema, Lewis Julia B (2006). Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcomes. *Am J Kidney Dis* 47:927-946.
- Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J (1994). Similar rate of progression in the predialysis phase in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 9:1097-102.
- Boer IH, Rue TC, MS, Cleary PA, et al. (2011). The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term Renal Outcomes of Patients With Type 1 Diabetes Mellitus and Microalbuminuria An Analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Cohort. *Arch Intern Med* 171(5):412-420.
- Bohlen L, de Courten M, Weidmann P (1994). Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 7:84S.
- Brenner Bm, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. (2001). Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 345:861.
- Cooper ME (2004). The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and its vascular complications. *Am J Hypertens*. Nov;17(11 Pt 2):16S-20S; quiz A2-4.
- Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, et al. (1989). Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. *N Engl J Med*. Oct 19;321(16):1074-9
- de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. (2009). Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 20:883.

- de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. (2004). Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 65:2309.
- de Zeeuw, Remuzzi G, Parving HH, et al. (2007). Albuminuria, a therapeutic target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post-hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 18:1540.
- Dicipinigaitis PV (1996). Use of baclofen to suppress cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Pharmacother* 30:1242.
- Fioretto P, Caramori ML, Mauer M. (2008). The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. The Camillo Golgi Lecture 2007. *Diabetologia* 51(8):1347-55.
- Fioretto P, Steffes MW, Brown DM, et al. (1992). An overview of renal pathology in insulin-dependent diabetes mellitus in relationship to altered glomerular hemodynamics. *Am J Kidney Dis*. Dec;20(6):549-58.
- Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS (1995). Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 75:793.
- Griffin KA, Picken MM, Bakris GL, Bidani AK (1999). Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int* 55:1849.
- Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. (2005). Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Care* 28:164.

- Hall Phillip M (2006). Prevention of Progression in Diabetic Nephropathy. *Diabetes Spectrum*, volume 19, number 1.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000). Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355:253-259.
- Hebert LA, Bain RP, Verme D, et al. (1994). Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. Collaborative Study Group. *Kidney Int.* Dec;46(6):1688-93.
- Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. (2004). Improved survival in patients obtaining remission of nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 66:1180.
- Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. (2001). Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* 60:277.
- Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. (2001). Remission of nephrotic-range albuminuria in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 24:1972.
- Irons BK, Kumar A. Valsartan-induced angioedema (2003). *Ann Pharmacother* 37:1024.
- Israili ZH, Hall WD (1992). Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 117:234.
- Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH (2003). Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 63:1874-1880.
- K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease (2004). *Am J Kidney Dis* 43:S1.

- Kaplan NM, Rose BD. Major side effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. 7 de Outubro de 2010. Disponível em Uptodate.com.
- Kaplan NM (2007). Vascular outcome in type 2 diabetes: na ADVANCE?. *Lancet* 370:804.
- Keilani T, Danesh FR, Schlueter WA, et al. (1999). A subdepressor low dose of ramipril lowers urinary protein excretion without increasing plasma potassium. *Am J Kidney Dis* 33:450.
- Lacourcière Y, Brunner H, Irwin R, et al. (1994). Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. Losartan Cough Study Group. *J Hypertens* 12:1387.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. (2001). Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *New Engl J Med* 345:851.
- Lewis JB, Berl T, Bain RP, et al. (1999). Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 34:809.
- Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. (2008). Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Int Med* 148:16.
- Mogensen BE (1995). Diabetic renal disease: the quest for normotension – and beyond. *Diabetic Med* 12:756-69.
- Mogensen CE, Christensen CK (1984). Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 311:89-93.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. (2000). Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension,

microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 321:1440.

- Murray P, Chune GW, Raghavan VA (2010). Legacy Effects from DCCT and UKPDS: What They Mean and Implications for Future Diabetes Trials. *Curr Atheroscler Rep* 12:432–439.
- Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, et al. (1994). Impact of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 43:1108.
- Nosadini R, Tonolo G (2003). Blood glucose and lipid control as risk factors in the progression of renal damage in type 2 diabetes. *J Nephrol* 16:S42-S47.
- Pedersen MM, Hansen KW, Schmitz A et al. (1992). Effects of angiotensin converting enzyme inhibition supplementary to beta blockers and diuretics in early diabetic nephropathy. *Kidney Int* 41:883.
- Peter Gaede, Lise Tarnow, Pernille Vedel, et al. (2004). Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 19:2784-2788.
- Phillips CO, Kashani A, Ko DK, et al. (2007). Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 167:1930.
- Pohl MA, Blumenthal S, Cordinier DJ, et al. (2005). Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 16:3027.

- Rachmani R, Levi Z, Lidar M, Salvachevski I, Half-onn E, Ravid M (2000). Considerations about the treshhold value of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: lessons from na 8-year follow-up study of 599 patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 49:187-194.
- Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Feenstra J (1998). Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* 158:2063.
- Ritz E, Orth SR (1999). Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. Oct 7;341(15):1127-33.
- Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH (1994). Reduction in albuminuria predicts diminished progression in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 45:S145.
- Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators (2004). Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 317:1941-1951.
- Tarnow L, Rossing P, Gall MA, et al. (1994). Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care*. Nov;17(11):1247-51.
- Tenenbaum A, Grossman E, Shemesh J, et al. (2000). Intermediate but not low doses of aspirin can suppress angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *Am J Hypertens* 13:776.
- The EUCLID Study Group (1997).: Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 349:1787-1792.

- UK Prospective Diabetes Study Group (1998). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* Sep 12; 317(7160): 703-13.
- Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ, et al. (1999). Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up fo patients in the captopril study. *Am J Kidney Dis* 34:308.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. (2008). Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Eng J Med* 358:1547.