

Tratamento hipertensivo nefroprotetor: medicamento de escolha para pacientes com nefropatia diabética

Nephroprotective hypertension treatment: drug of choice for patients with diabetic nephropathy

Caio Cardoso Coelho¹ , Ana Clara Monteiro de Araújo¹ , Isis Chaves Souza Alves¹ ,
Taiane do Socorro Silva Natividade¹ , Anderson Bentes de Lima¹ 

Resumo Objetivo: Revisar a literatura científica, considerando os prós e contras das terapias farmacológicas anti-hipertensivas e suas indicações para efeito nefroprotetor em pacientes nefropatas. **Método:** Trata-se de um estudo de revisão integrativa elaborada de acordo com os cinco passos da revisão integrativa, propostos por Whittemore. O PubMed e a Biblioteca Virtual em Saúde foram consultados nas bases de dados SciELO, Medline e Lilacs. **Resultados:** As principais escolhas são o Captopril, como representante da IECA e a Losartana, como representante do BRA. Ambas apresentam alterações no SRAA, e no caso da IECA também há alteração no sistema cinina-caliceína. Esse mecanismo de ação leva aos efeitos adversos relatados na literatura, sendo a grande maioria considerado bem toleráveis. **Considerações finais:** Não há consenso na literatura quanto a melhor escolha entre as classes, entretanto os efeitos adversos podem ser considerados na escolha do fármaco e de acordo com a situação clínica apresentada.

Descritores: nefropatias; inibidores da enzima conversora de angiotensina; bloqueadores do receptor tipo 1 de angiotensina II; hipertensão.

Summary Purpose: To review the scientific literature, considering the pros and cons of pharmacological antihypertensives therapies and their indications for nephroprotective effect in nephropathic patients. **Methods:** This is an integrative review of literature elaborated according to the five phases of the integrative review, proposed by Whittemore; the PubMed and the Health Virtual Library were consulted using the databases SciELO, Medline and Lilacs. **Results:** The main choices are Captopril as ACEI representative and Losartana as ARB representative. Both have alterations in the RAAS, and in the case of ACEI there is also alteration in the kinin-kallikrein system. This mechanism of action leads to adverse effects reported in the literature, and the vast majority are considered well tolerable. **Conclusion:** There is no consensus in the literature regarding the best choice between medication classes, however adverse effects can be considered in the choice of drug and according to the clinical situation presented.

Keywords: kidney diseases; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin II type 1 receptor blockers; hypertension.

¹Universidade do Estado do Pará – UEPA, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS, Belém, PA, Brasil

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Recebido: Dezembro 16, 2019

Aceito: Maio 26, 2020

Trabalho realizado no Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS, Universidade do Estado do Pará – UEPA, Belém, PA, Brasil.

 Copyright Coelho et al. Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial. É caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos sistólicos ≥ 140 e/ou níveis pressóricos diastólicos ≥ 90 mmHg, a qual, frequentemente, associa-se a distúrbios metabólicos e alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo. Geralmente, a HAS é agravada pela presença de outros fatores de risco, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes mellitus¹.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 600 milhões de pessoas convivam com HAS, com crescimento global de 60% dos casos até 2025, causando cerca de 7,1 milhões de mortes anuais. No Brasil, atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos e contribui direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular².

A hipercolesterolemia colabora para a progressão da hipertensão arterial por meio da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), da redução da disponibilidade de óxido nítrico e da disfunção endotelial³. Outros mecanismos descritos relacionados ao dano renal são: sensibilidade ao sal, secreção de substâncias vasoativas e excesso de colesterol associado às membranas celulares⁴.

A presença de Nefropatia Diabética (ND) nos hipertensos, em geral, está associada a sobrecarga de volume e maior ativação do SRAA. Nesses pacientes, há necessidade de terapia combinada onde os bloqueadores do SRAA devem ser a preferência em associação com outros anti-hipertensivos. O uso de anti-hipertensivos nefroprotetores, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina II (IECA) ou bloqueadores do receptor tipo 1 de angiotensina II (BRA) previne a redução progressiva da função renal com maior eficiência em relação à outros agentes anti-hipertensivos⁵.

Os BRA atuam de forma seletiva por meio da inibição da atividade da angiotensina II sobre os receptores AT1, com efeitos vasculares semelhantes aos IECA. 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 IECA⁶.

Em pacientes com DM tipo II e nefropatia, a terapia ideal ainda é incerta. Os IECA e os bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) têm vantagem adicional ao reduzir a taxa de lesão renal, diminuindo a progressão de microalbuminúria para proteinúria clínica e retardando a taxa de declínio da filtração glomerular. Esse efeito é consistente com a redução da pressão intraglomerular provocada por essas drogas, diminuindo entre 35% e 45% a excreção renal de proteína.

Atualmente, há diversas publicações de caráter comparativo entre os efeitos nefroprotetores dos IECA e BRA, em termos de retardar a progressão da lesão renal no quadro de nefropatia diabética. Nesse contexto, a presente revisão integrativa tem por objetivo revisar a literatura científica, considerando os prós e contras das terapias farmacológicas e suas indicações para efeito nefroprotetor em pacientes nefropatas.

Método

Trata-se de um estudo de revisão integrativa elaborada de acordo com as cinco fases da revisão integrativa, propostos por Whitemore⁷. Sendo realizada em cinco etapas diferentes, sendo elas: (1) Identificação do problema; (2) Pesquisa de literatura; (3) Avaliação dos dados; (4) Análise e interpretação dos dados coletados; (5) Apresentação dos dados coletados.

A partir do aprofundamento teórico sobre o tema, definiu-se como questão da pesquisa a pergunta: "há, no tratamento hipertensivo, droga(s) de escolha nefropotetora(s) para nefropatas diabéticos?"

Assim, utilizando os descritores: "Hypertension"; "Diabetes"; "Diabetic nephropaty"; "Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors"; "Angiotensin II Type 1 Receptors Blockers", foram apresentados, entre 2015 e 2019, 12 artigos das bases de dados eletrônicas MEDLINE e LILACS. A estratégia de busca utilizada para a base de dados Medline (interface PUBMED) é demonstrada no Quadro 1, sendo todos os descritores referentes a MeSH Terms.

A análise e interpretação dos artigos, demonstrada na Figura 1, foi realizada em três etapas distintas: leitura e seleção dos títulos, resumos e artigos na íntegra, ansiando artigos que descrevessem os efeitos de BRA e IECA na redução do avanço das nefropatias diabéticas.

Além dos 6 artigos, que atenderam os critérios de inclusão, durante todo o desenvolvimento do estudo, foram feitas leituras constantes de artigos, incluindo revisões no PubMed e capítulos de livro para recuperação de referências cruzadas e adição de outros materiais e que, mesmo não identificados nas buscas, foram

Quadro 1. Estratégia para busca de estudos no National Library of Medicine (Medline)

#1 Search (hypertension) OR (hipertensão) OR (hipertensión)
#2 Search AND (diabetes) OR (diabetes) OR (diabetes)
#3 Search AND (diabetic nephropaty) OR (nefropatia diabética) OR (nefropatía diabética)
#4 Search AND (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) OR (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina) OR (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina)
#5 Search AND (Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers) OR (Bloqueadores do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II) OR (Bloqueadores del Receptor Tipo 1 de Angiotensina II)

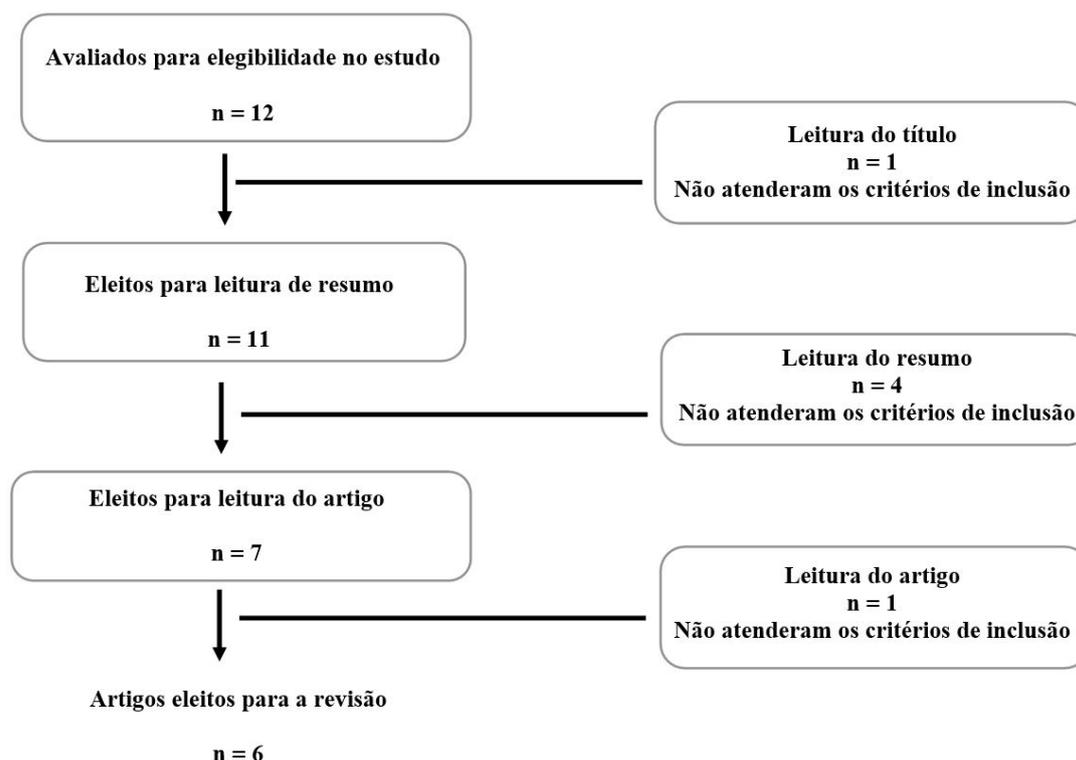


Figura 1. Estratégia para seleção de estudos; n= número de artigos.

relevantes ao propósito do estudo, tais como a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial e capítulos de livro de farmacologia, totalizando 23 artigos, 1 tese e 3 livros.

Resultados e discussão

Segundo a 7ª Diretriz de Hipertensão Arterial, o tratamento da HAS envolverá medidas não farmacológicas e farmacológicas¹. Dentre as últimas, a literatura relata um grande espectro de possibilidades medicamentosas e com diversos fins, não só endereçando os altos níveis pressóricos mas também prevenção de demais eventos cardiovasculares e proteção de órgãos alvo. Neste contexto, objetiva-se a redução dos níveis pressóricos de modo a reduzir a progressão da injúria renal, independente do fármaco utilizado. É importante ressaltar a importância da classificação da PA na escolha medicamentosa.

Diversas classes medicamentosas são usualmente associados ao IECA e BRA no tratamento da DRC. Nesta revisão daremos atenção às classes de fármacos que previnem eventos renais, associados ao retardo da história natural das nefropatias diabéticas, os IECA e os BRA¹.

Mecanismos de ação

Ambas as classes medicamentosas compõe parte dos vasodilatadores indiretos, tendo em vista que inibem sistemas vasoconstritores fisiológicos: o sistema simpático e o SRAA. Para o primeiro, a vasoconstrição é permitida a partir de receptores α_2 adrenérgicos e receptores de imidazolina I1⁸.

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA)

Nesta classe, o primeiro fármaco a ser comercializado foi o captopril, reconhecido um dos primeiros fármacos anti-hipertensivos bem sucedidos, apesar de sua ação curta. Justamente devido às limitações de sua meia-vida é necessário sua aplicação de duas a três vezes ao longo do dia, de forma a manter a concentração do fármaco em níveis desejáveis⁸.

Ao longo do tempo, outros medicamentos desta classe com meia-vida mais longa foram produzidos, sendo exemplos o Enalapril, Lisinoprol, Quinapril, Ramipril, entre outros. Entretanto, o Captopril segue utilizado na prática clínica dado ao seu sucesso terapêutico^{8,9}. Os IECA e suas características são representados na Tabela 1.

Sua ação é considerada excelente em hipertensos, em especial naqueles em que a renina está elevada. Ao aumentarem a capacitância dos vasos, reduzem a pressão arterial e por sua vez leva a redução da carga cardíaca nos locais vasculares sensíveis a enzima conversora de angiotensina, portanto, garante-se efeito nefroprotetor dado a seletividade desta classe e a manutenção adequada da pressão arterial. Esta eficácia terapêutica permite a redução da progressão da nefropatia diabética. Além deste efeito em nefropatias diabéticas, destaca-se seu uso na insuficiência cardíaca (IC), pós infarto agudo do miocárdio (IM), e na insuficiência renal crônica (IRC)^{8,9}.

Apresenta como efeitos adversos alterações que decorrem da própria inibição dos ciclos supracitados, tais como a hipotensão, tosse seca e angioedema. No tratamento da estenose bilateral grave da artéria renal, os IECA podem levar a insuficiência renal, complicação essa que é reversível assim que interrompido o tratamento com esta classe. Apesar de apresentar efeitos adversos, a maioria destes é considerado brando, o que facilita a adesão do paciente ao tratamento, porém, dentre estes efeitos o angioedema é considerado relativamente raro e potencialmente fatal^{8,9}.

Tabela 1. Características importantes dos IECA

FÁRMACO	FARMACOCINÉTICA	EFEITOS ADVERSOS	USOS	OBSERVAÇÕES IMPORTANTES
Captopril	Ação curta 2h	Tosse Hipotensão Proteinúria Distúrbios (paladar)	HAS IC Pós IAM	Eliminação renal principalmente.
Enalapril	Pró Fármaco 11h	Tosse Hipotensão Alterações renais	HAS IC Pós IM	São fármacos semelhantes o lisinopril, perindopril, ramipril, trandalopril. Alguns aprovados para uso, somente.

Fonte: Adaptado de Rang et al.⁸. IAM: infarto agudo do miocárdio. HAS: Hipertensão arterial sistêmica. IC: Insuficiência cardíaca.

Bloqueadores de Receptores de Angiotensina (BRA)

Os BRA, por sua vez, são os medicamentos denominados sartanas, exemplificados na Losartana, Valsartana, Candesartana, Irbesartana, Telmisartana, etc. Estes são os antagonistas não peptídicos dos receptores AT1 de angiotensina, ou seja, sua ação se dá por meio do relaxamento do músculo liso dado ao seu efeito de prevenção da ação da angiotensina II, o que promove como resultado final a vasodilatação, aumento da excreção renal de água e sal, redução do volume plasmático e diminuição da hipertrofia celular⁹. Os BRA e suas características são representados na Tabela 2.

Apesar de não serem da mesma classe dos IECA, comportam-se de forma semelhante, pois atuam no SRAA⁸.

Devido a presença de outras enzimas responsáveis pela formação da angiotensina II, tal como a quimase, os BRA poderiam ser mais eficazes em relação aos IECA, teoricamente, entretanto não há fortes evidências científicas disponíveis que suporte tal afirmação. Essa afirmação se dá especificamente devido a ação da IECA somente bloquear uma enzima conversora e também ao fato dos BRA não promoverem acúmulo de bradicinina^{8,9}.

O uso ainda é indicado, além da IC, para choque, doença vascular periférica, doença de Raynaud e hipertensão pulmonar. Nesta classe, entretanto, somente a losartana é reconhecida como tratamento para a nefropatia diabética⁸.

Além de que, de acordo com Heerspink e Gansevoort, a intervenção no SRAA em pacientes com nefropatia, seja diabética, seja não diabética, não confere renoproteção na ausência de redução da albuminúria. Esses achados sugerem que alvejar a albuminúria que confere renoproteção, visto que, durante os tratamentos renoprotetores, o nível residual de albuminúria permanece o marcador de risco mais forte da progressão da doença renal¹⁰.

Tabela 2. Características importantes dos BRA

FÁRMACO	FARMACOCINÉTICA	EFEITOS ADVERSOS	USOS	OBSERVAÇÕES IMPORTANTES
Valsartana	6h	Hipotensão Alterações renais reversíveis	HAS IC	Eliminação hepática principalmente.
Losartana	8h	Hipotensão Alterações renais reversíveis	HAS IC Nefropatia diabética	A irbesartana é similar, porém com meia vida de 10-15h.
Candesartana	5-10h	Hipotensão Alterações renais reversíveis	HAS IC	É administrada como pró-farmaco.

Fonte: Adaptado de Rang et al.⁸. HAS: Hipertensão arterial sistêmica, IC: Insuficiência cardíaca.

Efeitos adversos

Os IECA geralmente são bem tolerados, no entanto, mecanismos como a hiperresponsividade brônquica, o aumento do reflexo da tosse e as alterações nos níveis de prostaglandina, bradicinina e substância P levam a tosse seca, a qual é o principal, porém não mais grave, efeito adverso dessa classe¹¹.

Outro efeito dos IECA é a deterioração da função renal, mais frequente em pacientes com desidratação, insuficiência cardíaca, em uso de anti-inflamatórios e com doença micro e/ou macrovascular renal. O mecanismo deste agravamento a longo prazo é a diminuição do fluxo aferente da artéria renal, o que promove uma redução temporária na filtração glomerular, aumentando a produção local de angiotensina II. Em resposta, ocorre constrição da arteríola eferente, restabelecendo a pressão hidrostática no leito capilar glomerular mais proximal. Esses efeitos desaparecem após interrupção do tratamento com o IECA ou, em casos leves, espontaneamente. Outro efeito mais raro (0,1% a 0,2%) porém potencialmente grave, é o edema angioneurótico. Outros efeitos colaterais menos comuns incluem redução discreta da hemoglobina, alterações no paladar, leucopenia e angioedema intestinal¹².

Os bloqueadores do receptor AT1 apresentam bom perfil de tolerabilidade. Foram relatadas tontura e, raramente, reação de hipersensibilidade cutânea ("rash")¹.

Em indivíduos com insuficiência renal crônica, tanto IECA quanto BRA podem eventualmente agravar a hiperpotassemia. Em pacientes com hipertensão renovascular bilateral ou unilateral associada a rim único, podem promover redução da filtração glomerular com aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina. Seu uso em pacientes com função renal

reduzida pode causar aumento de até 30% da creatininemia, mas em longo prazo prepondera seu efeito nefroprotetor¹.

Relevância clínica

Associação

A presença de DM ou ND caracteriza o paciente de alto risco cardiovascular, estando indicado a terapêutica medicamentosa combinada. As combinações preferenciais são IECA ou BRA associados aos Antagonistas de Canais de Cálcio (ACC), em vista da neutralidade metabólica. Se houver a necessidade de um terceiro fármaco, dá-se preferência a um diurético tiazídico em baixas doses⁵.

Inibidores do SRAA combinados com ACC resultam em uma redução significativa da pressão arterial e melhora, pela ação simpaticolítica e venodilatadora dos IECA ou BRA, a tolerabilidade aos ACC, atenuando a taquicardia reflexa e o edema periférico causado pela ação arteriolodilatadora predominante dos ACC. O estudo ACCOMPLISH comparou desfechos clínicos, em pacientes hipertensos de alto risco, com as combinações de IECA e ACC vs. IECA e diurético. No grupo IECA e ACC ocorreu uma maior e significativa redução da PA com diminuição na incidência de desfechos combinados em 20%, em comparação ao IECA e diurético¹³.

A combinação de um BRA com um diurético aumenta a eficácia do bloqueio sobre o receptor AT1 devido ao fato de o diurético estimular a atividade plasmática da renina. Sendo assim, um não respondedor ao BRA poderá se tornar um respondedor em função dessa maior estimulação do SRAA. A pressão arterial se torna mais sensível à depleção de volume induzida pelo diurético. Cerca de 25% dos hipertensos têm níveis de renina e angiotensina aumentados, com consequente maior resposta ao antagonismo AT1. Além disso, os BRA atenuam os efeitos metabólicos adversos dos diuréticos sobre o metabolismo glicídico, lipídico, hipocalemia e hiperuricemia¹².

A associação entre IECA e BRA permanece contraindicada em muitos estudos, por exemplo, no VA NEPHRON-D, o qual verificou-se riscos importantes oriundos à essa associação, como de lesão renal aguda¹⁴. Posteriormente, os estudos de Albayrak et al.¹⁵ e Ruggenti et al.¹⁶ trouxeram a possibilidade da associação. O primeiro estudo, demonstrando fornecer proteção renal superior em comparação à monoterapia em pacientes com DN associado ao DM tipo 2¹⁵. E o segundo estudo, com o uso de doses inferiores ao que é clinicamente utilizado, na tentativa de não gerar efeitos colaterais importantes, onde não se verificou complicações ao comparar-se com a terapia somente com IECA ou somente com BRA¹⁶.

Ademais, em pacientes com ND na presença de microalbuminúria, a metanálise de Huang et al.¹⁷ conclui que as melhores associações para a redução desse marcador seriam de IECA-BRA com trandolapril+candesartana para pacientes diabéticos normotensos e de IECA-ACC com fosinopril+anlodipino para pacientes hipertensos e diabéticos com microalbuminúria. Apesar disso, o estudo relata menor seguridade das associações medicamentosas citadas em decorrência de seus efeitos adversos – como tosse seca e edema periférico – quando comparadas à monoterapia com IECA.

Outra combinação medicamentosa que tem sido recentemente sugerida é a de IECA/BRA com Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (SGLT2). Estudos recentes têm indicado que a combinação dessas drogas tem efeito renoprotetor mais satisfatório do que quando prescritas em monoterapia, apresentando efeito sinérgico de redução de eventos cardiovasculares e albuminúria quando utilizadas em associação. Entretanto, ensaios clínicos randomizados de larga escala ainda são necessários para comprovar os efeitos sugeridos¹⁸.

Mediante o exposto, a diretriz dos EUA aconselha o tratamento de pacientes não negros diabéticos com diuréticos tiazídicos, ACC, IECA ou BRA. Para pacientes negros com diabetes, recomenda diuréticos tiazídicos e ACC. Contudo, também recomenda que pacientes com idade > 18 anos com doença renal crônica recebam um bloqueador do sistema renina-angiotensina¹⁹.

Interações

Estudos farmacológicos demonstraram que os inibidores da ECA, incluindo o captopril, podem potencializar os efeitos da insulina e dos antidiabéticos orais na redução da glicose sanguínea, tal como a sulfonilureia. Embora muito rara, se esta interação ocorrer, pode ser necessário reduzir a dose do antidiabético durante o tratamento simultâneo com inibidores da ECA²⁰.

O uso de baixa-dosagem de aspirina foi recomendado de maneira formal para prevenção primária e secundária de DCV em pacientes com DM e ND. E apesar da aspirina inibir a atividade da enzima ciclooxigenase-1, resultando em inibição da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras, fazendo contraste com a ação dos IECA, que elevam os níveis de bradicinina, resultando em aumento na produção de prostaglandinas, uma revisão recente demonstrou que a administração de modo simultâneo da aspirina e IECA é farmacologicamente plausível mesmo com seus efeitos opostos nas prostaglandinas vasodilatadoras, entretanto, o uso de separadamente destas medicações pode ter melhor efeito clínico²¹.

O uso de IECA tem sido relacionado a redução de risco cardiovascular e da mortalidade. No geral, pode induzir hipercalemia, especialmente se não houver outro diurético prescrito. A associação com BRA tem sido demonstrada mais eficiente em acidentes vasculares cerebrais, infarto agudo do miocárdio e hospitalização.

Além disso, em diversos estudos, a exclusão de pacientes em ensaios clínicos decorreu, na maioria das vezes, de hipercalemia ou dano renal agudo, especialmente relacionados ao IECA²².

Ingestão de potássio em níveis moderados a altos, especialmente com substitutos do sal que contenham potássio, podem levar à hipercalemia em pacientes sob o uso de BRA. Os BRA podem produzir aumento no potássio sérico por meio da inibição na secreção de aldosterona induzida pela angiotensina II. Pacientes com diabetes, insuficiência cardíaca e/ou renal estão sob maior risco de desenvolver hipercalemia. O suco de uva e de lima pode influir na conversão do losartan em seu metabólito ativo E3174, pois se liga a enzima CYP3A4. O provável mecanismo é a inibição do metabolismo do CYP450 3^a4 em sua primeira passagem pela parede intestinal por certas substâncias presentes no suco de uva. O significado clínico desta observação pode depender da sensibilidade de cada paciente²³.

Farmacodinâmica e farmacocinética

O captopril foi o primeiro inibidor da ECA a ser comercializado, sendo um potente inibidor da enzima citada. O captopril é administrado via oral e sofre rápida absorção, possuindo biodisponibilidade de aproximadamente 75%. Essa biodisponibilidade pode ser reduzida em 25- 30% com alimentos, por isso sua administração deve ser realizada cerca de 1 hora antes da refeição⁹.

As concentrações plasmáticas máximas do captopril são atingidas após 1 hora de ingestão, sendo esse fármaco depurado rapidamente, com meia vida de aproximadamente 2 horas. A maior parte é eliminada na urina na forma de captopril (de 40-50%) e o restante na forma de dímeros de dissulfeto de captopril e dissulfeto de captopril-cisteína⁹.

Os IECA atuam sobre os SRAA e o sistema cinina-caliceína. A inibição da ECA diminui a formação do peptídeo ativo angiotensina II e o nível de aldosterona. O efeito esperado é 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. A redução da produção de tromboxano mediada pela angiotensina II sugere efeito antiplaquetário dos IECA. O bloqueio do mecanismo de auto-regulação do SRAA mediado pelos IECA leva ao aumento dos níveis de angiotensina I e renina. Este acréscimo pode resultar em formação de angiotensina, um peptídeo vasodilatador, ou na formação da angiotensina II por outra via que não a mediada pela ECA, o que sugere 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”. 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 E3⁶.

Já a losartana, principal representante da classe dos antagonistas não peptídicos dos receptores da angiotensina II e único medicamento dessa classe comprovadamente efetivo no tratamento da nefropatia diabética, apresenta cerca de 14% de uma dose oral convertidas em metabólito efetivo. Esse metabólito é o ácido 5-carboxílico, EXP 3174, que é mais potente do que o losartano como antagonista dos receptores AT1. O metabolismo da losartana, a EXP3174, e metabólitos inativos é mediado pelas CYP2C9 e CYP3A4⁹.

Ademais, as concentrações plasmáticas máximas de losartana e EXP3174 são alcançadas cerca de 1-3 horas após a administração oral do medicamento, respectivamente, e as meias vidas plasmáticas são, respectivamente, de 2,5 e de 6- 9 horas. A depuração desta substância ocorre por depuração renal e hepática. Além disso, a depuração plasmática da losartana é afetada por insuficiência hepática, mas não pela renal⁹.

Efeito terapêutico e efeito tóxico

Do ponto de vista terapêutico, além do controle glicêmico, a redução da pressão sistêmica é fator importante de proteção renal, em parte, pela diminuição da pressão intraglomerular, visando conter a proteinúria. A proteinúria é um achado laboratorial comum na ND e geralmente estão associados às condições específicas, tais como hipertensão, pressão sistólica elevada e principalmente a TFG reduzida, sendo que estes pacientes, provavelmente estarão sob o controle de um IECA ou BRA, visto que podem apresentar 50% de redução da proteinúria com o controle adequado^{14,24}.

Os inibidores da ECA, além dessa ação, apresentam outra adicional. A angiotensina II aumenta a resistência da arteríola eferente ou pós-glomerular. A dilatação da arteríola eferente irá facilitar a corrente

sanguínea a jusante no glomérulo, reduzindo a pressão intraglomerular, independentemente de qualquer mudança na pressão sistêmica^{9,25,26}.

O captopril, principal inibidor da ECA, atinge o seu efeito terapêutico para o tratamento da hipertensão em doses que variam de 6,25 -150 mg de 2-3 vezes/dia, sendo a dose inicial adequada para a terapia anti-hipertensiva de 6,25 mg, 3 vezes/dia, ou de 25 mg, 2 vezes/dia. A maioria dos pacientes não deve receber doses diárias superiores a 150 mg⁹. Já a toxicologia do captopril relacionada à superdose do medicamento inclui efeitos adversos como hipotensão leve e bradicardia. Hipercalcemia pode ocorrer mesmo em doses terapêuticas, especialmente em pacientes com alterações renais, principalmente se associados aos antagonistas da aldosterona⁴.

Quanto a losartana, este medicamento deve ser administrado via oral 1 ou 2 vezes/dia, até uma dose diária de 25 - 100 mg. Os antagonistas do receptores de angiotensina II são geralmente bem tolerados. Entretanto, quando combinados com outras drogas anti- hipertensivas, essa classe pode necessitar de ajuste de dose, tendo em vista um aumento do potencial de diminuição da pressão arterial, podendo gerar hipotensão²⁷.

Apesar da similaridade na redução da pressão arterial, Gismond publicou, em 2015, resultados que sugerem que pacientes com uso de IECA têm uma maior redução na proteína C reativa, um importante biomarcador inflamatório na aterosclerose, em relação aos que fizeram uso de BRA²⁶.

Aderência do paciente ao tratamento (ambulatorial)

A adesão ao tratamento é de suma importância no contexto da ND para o retardo da história natural da doença. A aderência pode ser prejudicada devido aos efeitos adversos relacionados aos medicamentos, especialmente em relação ao Captopril. O principal efeito adverso relacionado ao abandono do tratamento com Captopril é a tosse. Entretanto, os efeitos terapêuticos devem sobrepor-se aos efeitos adversos, de forma a garantir a aderência. Outro evento adverso relevante se dá por meio do angioedema, sendo este potencialmente fatal⁹.

Considerações finais

As principais escolhas de fármacos são o Captopril, como representante da IECA e a Losartana, como representante do BRA. Ambas apresentam alterações no SRAA, e no caso da IECA também há alteração no sistema cinina-caliceína. Esse mecanismo de ação leva aos efeitos adversos relatados na literatura, sendo a grande maioria considerado bem toleráveis. Desta forma, não há consenso na literatura quanto a melhor escolha entre as classes, entretanto os efeitos adversos podem ser considerados na escolha do fármaco e de acordo com a situação clínica apresentada.

Referências

1. Malachias MV, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT et al. 7ª Diretriz Brasileira de hipertensão arterial. Arq BRA Cardiol. 2016;107(3):1-103.
2. Malta DC, Gonçalves RPF, Machado ÍE, Freitas MIF, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. Rev Bras Epidemiol. 2018;21(Supl 1):1-15. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720180021.supl.1>.
3. Shen Y, Chang C, Zhang J, Jiang Y, Ni B, Wang Y. Prevalence and risk factors associated with hypertension and prehypertension in a working population at high altitude in China: a cross-sectional study. Environ Health Prev Med. 2017;22(1):19. <http://dx.doi.org/10.1186/s12199-017-0634-7>. PMID:29165123.
4. Silva MM, Bucharles SGE, Nazario AR, Riella MC. Doença renal do diabetes. In: Riella MC. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólitos. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. 1116 p.
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2017;71(6):1269-324. <http://dx.doi.org/10.1161/HYP.000000000000066>. PMID:29133354.
6. Silva BVD, Ferreira LN, Barros JBS, Santos RS, Reis AAS. Farmacoterapia de pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica na região Brasil central. Acta Biologica Brasiliensia. 2019;2(1):101-17.

7. Whittemore R. Analysis of integration in nursing science and practice. *J Nurs Scholarsh*. 2005;37(3):261-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1547-5069.2005.00045.x>. PMID:16235868.
8. Rang R, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil; 2015.
9. Hilal-Dandan R, Brunton L. Goodman and Gilman manual of pharmacology and therapeutics. 2. ed. Philadelphia: McGraw Hill Professional; 2013.
10. Heerspink HJL, Gansevoort RT. Albuminuria é um alvo terapêutico apropriado em pacientes com DRC: a visão profissional. *Revista Clínica da Sociedade Americana de Nefrologia*. 2015;10(6):1079-88.
11. Pereira ANP. Prevalência da tosse em pacientes com hipertensão arterial refratária em uso de Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina [Internet]. Salvador: Universidade Federal da Bahia. Repositório Institucional 2017. [citado em 2019 dez 16]. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/21346>
12. Gonzaga CC, Passarelli JR, Amodeo C. Interações medicamentosas: inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, inibidores diretos da renina. *Rev Bras Hipertens*. 2009;16(4):221-5.
13. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlöf B, Lefkowitz M, Manfreda S, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17(9):793-801. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061\(04\)00840-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061(04)00840-4). PMID:15363822.
14. Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, Whaley-Connell A, Palevsky PM, Reilly RF, et al. BP and Renal Outcomes in Diabetic Kidney Disease: the Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(12):2159-69. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02850315>. PMID:26482258.
15. Albayrak B, Çankaya E, Çetinkaya R, Cerrah S, Bilen Y. Os efeitos de combinações duplas e triplas de trandolapril, telmisartan e verapamil na proteinúria evidente em pacientes com nefropatia diabética. *Revista Saudita de Doenças Renais e Transplante*. 2016;27(3):512.
16. Ruggenenti P, Trillini M, Barlovic D, Cortinovis M, Pisani A, Parvanova A, et al. Effects of valsartan, benazepril and their combination in overt nephropathy of type 2 diabetes: a prospective, randomized, controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(5):1177-90. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13639>. PMID:30793466.
17. Huang R, Feng Y, Wang Y, Qin X, Melgiri ND, Sun Y, et al. Comparative efficacy and safety of antihypertensive agents for adult diabetic patients with microalbuminuric kidney disease: a network meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Jan;12(1):e0168582. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0168582>. PMID:28045910.
18. Zou H, Zhou B, Xu G. SGLT2 inhibitors: a novel choice for the combination therapy in diabetic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 May;16(1):65. <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0547-1>. PMID:28511711.
19. Stephan D, Gaertner S, Cordeanu EM. A critical appraisal of the guidelines from France, the UK, Europe and the USA for the management of hypertension in adults. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(8-9):453-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2015.05.006>. PMID:26113481.
20. Goshu M. Risk of hypoglycemia after concomitant use of antidiabetic, antihypertensive, and antihyperlipidemic medications: a database study. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(10):1324-31. <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.1147>. PMID:29762878.
21. Salvador GLO, Marmentini VM, Cosmo WR, Junior EL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality compared to angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(18):1914-24. <http://dx.doi.org/10.1177/2047487317728766>. PMID:28862020.
22. Gawrys J, Gawrys K, Szhidewicz-Krupska E, Derkacz A, Mochol J, Doroszko A. Interactions between the cyclooxygenase metabolic pathway and the renin-angiotensin-aldosterone systems: their effect on cardiovascular risk, from theory to the clinical practice. *Biomed Res Int*. 2018;7902081. <https://doi.org/10.1155/2018/7902081>.
23. Chen M, Zhou SY, Fabriaga E, Zhang PH, Zhou Q. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: an update review. *JFDA*. 2018;26(2):S61-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfda.2018.01.009>. PMID:29703387.
24. Bello BT, Amira CO. Pattern and predictors of urine protein excretion among patients with Type 2 diabetes attending a single tertiary Hospital in Lagos, Nigeria. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(6):1381-8. <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.220869>. PMID:29265051.
25. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953-2041. <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>. PMID:30234752.
26. Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Philadelphia: McGraw-Hill Education; 2018.
27. Gismondi RA, Oigman W, Bedirian R, Pozzobon CR, Ladeira MCB, Neves MF. Comparison of benazepril and losartan on endothelial function and vascular stiffness in patients with Type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(4):967-74. <http://dx.doi.org/10.1177/1470320315573681>. PMID:25784709.

Autor correspondente

Caio Cardoso Coelho
Universidade do Estado do Pará – UEPA
Trav. Perebebuí, 2623, Marco
CEP 66087-662, Belém, PA, Brasil
Tel.: +55 (91) 98552-0550
E-mail: caiocoelhoeupa@gmail.com

Informação sobre os autores

CCC, ACMA, ICSA e TSSN são graduandos de Medicina pela Universidade do Estado do Pará (UEPA).
ABL é doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal do Pará (UEPA); docente do Curso de Farmacologia da UEPA.

Contribuição dos autores

CCC: criou a ideia que originou o artigo, reviu literatura e apoiou na redação do artigo;

ACMA, ICSA e TSSN: reviram literatura e apoiaram na redação do artigo;

ABL: orientador do trabalho e apoiou na redação do artigo.

Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao Pará Research Medical Journal.