DUPLA INIBIÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA NO TRATAMENTO DA NEFROPATIA DIABÉTICA: A ASSOCIAÇÃO SERÁ BENÉFICA?

DOUBLE INHIBITION OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN THE TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY: IS IT HELPFUL OR HARMFUL?

Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med. 2013; 369 (20):1892-903.

Introdução

A nefropatia diabética é a principal causa de doença renal terminal (DRT) nos Estados Unidos. As pessoas com diabetes e proteinúria estão sob alto risco de progressão para DRT. O bloqueio do sistema renina-angiotensina diminui a progressão da doença renal proteinúrica. A associação terapêutica de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) a um antagonista dos receptores da angiotensina II (ARA-II) resulta numa maior redução da proteinúria do que a monoterapia isolada. No estudo *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET), um estudo randomizado de associação terapêutica *versus* monoterapia em pessoas com risco cardiovascular aumentado, não foram observados benefícios cardiovasculares ou renais com a associação terapêutica, e houve um aumento do risco de hipercalémia e lesão renal aguda necessitando de diálise. O presente estudo foi desenhado para testar a segurança e eficácia da associação terapêutica combinada de um IECA e um ARA II quando comparado com o ARA II em monoterapia em retardar a progressão para nefropatia diabética proteinúrica.

Métodos

Foi realizado um estudo multicêntrico, duplamente cego, randomizado e controlado (*Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - VA NEPHRON-D) desenhado para testar a eficácia da associação terapêutica de losartan (ARA) com lisinopril (IECA), em comparação com o tratamento padrão com losartan isoladamente, em retardar a progressão da doença renal diabética proteinúrica. Foi fornecido losartan (dose de 100 mg por dia) a pacientes com diabetes tipo 2, com uma relação de albumina para creatinina urinária de pelo menos 300, e uma taxa de filtração glomerular (TFG) de 30,0-89,9 ml por minuto por 1,73m^2 de superfície corporal; em seguida foram distribuídos aleatoriamente para receber o lisinopril (numa dose de 10 a 40 mg por dia) ou placebo. O *endpoint* primário foi a primeira ocorrência de uma mudança na estimativa da TFG (um declínio de ≥ 30 ml por minuto se a TFG estimada inicial fosse de ≥ 60 ml por minuto ou uma queda de ≥ 50% se o valor inicial estimado de TFG era <60 ml por minuto), DRT, ou morte. O *endpoint* secundário era a primeira ocorrência de um declínio na TFG estimada ou DRT. O *endpoint* terciário incluiu eventos cardiovasculares (enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva), queda abrupta na TFG estimada, e a mudança da albuminúria em 1 ano. Os *outcomes* de segurança foram: todas as causas de mortalidade, efeitos adversos graves, hipercalémia e insuficiência renal aguda.

Resultados

Entre 1448 pacientes aleatoriamente randomizados com um seguimento médio de 2,2 anos, verificaram-se 152 (21,0%) eventos de *endpoint* primário no grupo da monoterapia e 132 (18,2%) no grupo de associação terapêutica (razão de risco com terapêutica de associação, 0,88, intervalo de confiança de 95% [IC], 0,70 a 1,12, P = 0,30). Verificaram-se 101 (14,0%) eventos de *endpoint* secundário no grupo da monoterapia e 77 (10,6%) no grupo de associação terapêutica. A tendência para um benefício da terapêutica de associação em relação ao *endpoint* secundário (relação de risco, 0,78, IC 95%, 0,58-1,05, P = 0,10) diminuiu com o tempo (P = 0,02 para o teste da não proporcionalidade). Não ocorreu nenhum benefício em relação à mortalidade (razão de risco para morte, 1,04; CI, 0,73-1,49 95%, P = 0,75) ou eventos cardiovasculares. A associação terapêutica aumentou o risco de hipercaliémia (6,3 eventos por 100 pessoas-ano *versus* 2,6 eventos por 100 pessoas-ano com a monoterapia; P <0,001) e lesão renal aguda (12,2 vs 6,7 eventos por 100 pessoas-ano, p <0,001). O estudo foi interrompido precocemente por questões de se-

gurança devido ao aumento da taxa de eventos adversos graves (hipercalémia e lesão renal aguda) no grupo da associação terapêutica comparado com o grupo em monoterapia.

Discussão

A associação terapêutica de um IECA e ARA II, quando comparado com o ARA II em monoterapia, foi associada a risco acrescido de eventos adversos graves (lesão renal aguda e hipercalémia). O risco mais elevado de lesão renal aguda com o tratamento combinado é evidente até os 42 meses de *follow-up*. A terapêutica combinada não apresentou um benefício significativo no que diz respeito ao *endpoint* primário (progressão da doença renal ou morte), mortalidade ou doença cardiovascular. Para o *endpoint* secundário, houve uma tendência geral para um risco menor na associação terapêutica do que na monoterapia. No entanto, pelo teste da não-proporcionalidade, este risco diminui e torna-se similar aos 42 meses *follow-up*. Os resultados deste estudo são concordantes com aqueles dos estudos ONTARGET e *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints* (ALTITUDE), que mostraram um aumento de dano e nenhum benefício cardiovascular ou renal com associações terapêuticas que bloqueiem o sistema renina-angiotensina. Os pacientes neste ensaio representam uma população de alto risco com proteinúria residual, apesar da utilização de um ARA-II em dose máxima. O aumento significativo no risco (mais 17 eventos adversos graves por 100 pessoas-ano no grupo associação *versus* monoterapia) ofuscou uma tendência não significativa em ganhos nos *endpoints* primário e secundários. O risco de hipercaliémia foi duas vezes mais elevado no grupo de associação terapêutica do que no grupo em monoterapia. O estudo sugere que pode haver um ponto além do qual um maior bloqueio do sistema renina-angiotensina é inseguro e sem benefício adicional. Tal como nos estudos ONTARGET e ALTITUDE, neste estudo a associação terapêutica diminuiu a albuminúria, sem retardar a progressão a longo prazo.

Conclusão

Os resultados deste estudo demonstram que a associação terapêutica de um IECA e um ARA-II em pacientes com nefropatia diabética proteinúrica não proporciona um benefício clínico e foi associada a um aumento do risco de eventos adversos.

Comentário

Segundo a norma de orientação clínica da Direção-Geral da Saúde número 005/2011, «Prevenção e Avaliação da Nefropatia Diabética», na diabetes, o padrão da terapêutica anti-hipertensora é a utilização de fármacos que bloqueiem o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): os IECA e os ARA-II.[1] É também referido que na DM tipo 2 com HTA e normoalbuminúria, a inibição do SRAA atrasa o aparecimento da microalbuminúria e que os ARA-II demonstraram reduzir a evolução da micro para a macroalbuminúria e para a doença renal crónica (DRC). É também descrito que a utilização destes fármacos exige a vigilância da creatininémia e da caliémia, pelos riscos de insuficiência renal aguda e hipercaliémia, o que veio a acontecer no estudo apresentado.

Tal como referido no editorial que acompanha o artigo, foi formulada a hipótese de que a interrupção de mais do que uma etapa no SRAA (com associações terapêuticas) poderia aumentar a protecção renal.[2-3] Deste modo foi descrito que uma maior redução da pressão arterial e da albuminúria ocorria com diferentes estratégias de duplo bloqueio do SRAA.[4]

Previamente, os estudos ONTARGET e ALTITUDE demonstraram a falha na protecção renal e cardiovascular com associações terapêuticas.[5-6]

Este estudo, de Fried et al,[2] é concordante com os anteriores. Os resultados deste estudo também demonstram que uma melhoria da pressão arterial e da albuminúria não se traduz em redução de riscos, porque, em contraste com os estudos em monoterapia, os efeitos protectores já não compensam o risco elevado de efeitos adversos graves (hipercalémia e lesão renal aguda). O estudo foi inclusivamente suspenso prematuramente devido a estes efeitos adversos graves.

Foi publicada em Março de 2013 uma revisão sistemática acerca da utilização de associações terapêuticas no tratamento da nefropatia diabética.[7] A

revisão conclui que os IECA e os ARA-II são a base do tratamento da nefropatia diabética. No entanto, a associação terapêutica de um IECA e um ARA-II não tem mais eficácia do que a monoterapia com um IECA ou ARA-II, e que pode aumentar o risco de hipercalémia ou lesão renal aguda. O estudo de Fried et al não se encontra incluído nesta revisão pois esta foi publicada previamente; porém, complementa e dá mais robustez a esta revisão.

Deste modo, no tratamento da nefropatia diabética, com a evidência actualmente existente, a associação terapêutica de um IECA e ARA-II não tem maior eficácia do que a monoterapia e pode aumentar o risco eventos adversos sem benefícios clínicos evidentes.

Rui Miguel Costa
Médico Interno de Medicina Geral e Familiar, USF S. Félix da Marinha, Gaia

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Direção-Geral da Saúde. Prevenção e Avaliação da Nefropatia Diabética.– Norma no 005/2011 de 31/01/2011. Lisboa: DGS; 2011.
2. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W,et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med. 2013; 369 (20):1892-903.
3. de Zeeuw D. The end of dual therapy with renin-angiotensin-aldosterone system blockade? N Engl J Med. 2013; 369 (20):1960--62.
4. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. Ann Intern Med. 2008; 148 (1):30-48.
5. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008; 358 (15):1547--59.
6. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012; 367 (23):2204-13.
7. Vivian E, Mannebach C. Therapeutic approaches to slowing the progression of diabetic nephropathy – is less best? Drugs Context. 2013; 212249.

CONFLITOS DE INTERESSE

O autor declara não ter conflito de interesses.