

Mecanismos da doença: o papel da aldosterona na lesão renal e benefícios clínicos do seu bloqueio.

Dado que a hipertensão e a proteinúria são fatores que contribuem para a progressão da doença crônica renal, a terapia anti-hipertensiva eficaz ainda é uma etapa preliminar do tratamento. Com base nos estudos preliminares, o bloqueador da aldosterona parece ser promissor em reduzir a proteinúria e retardar a progressão da doença renal crônica.

Fármaco em estudo: espironolactona

Autoria: EL VECCHIO, L.; PROCACCIO, M.; VIGANÒ, S. *et al.* Mechanisms of Disease: the role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade. Nat Clin Pract Nephrol. v.3(1): p.42-9, 2007.

Resumo

A doença renal terminal representa uma ameaça social e econômica global. Muito se fez em décadas recentes para desenvolver tratamentos novos para esta doença, mas ainda estamos longe de controlá-la satisfatoriamente. Dado que a hipertensão e a proteinúria são fatores principais que contribuem para a progressão da doença crônica renal, a terapia anti-hipertensiva eficaz ainda é uma etapa preliminar do tratamento. É também bem estabelecido que alguns medicamentos anti-hipertensivos têm efeitos protetores no rim, sendo parcialmente independentes da redução da pressão sanguínea. Isto é particularmente verdadeiro para os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e para os bloqueadores do receptor de angiotensina II (ARBs). Certamente, os vários dados experimentais demonstram claramente que a ativação do sistema da renina-angiotensina (RAS) pode provocar a hipertensão intraglomerular e sistêmica, e contribuem assim para a lesão renal mediada hemodinamicamente. Além disso, a angiotensina II pode diretamente ou indiretamente induzir a proliferação de células mesangiais e tubulares. Tal proliferação pode conduzir à produção de matriz fibrose túbulo-intersticial.

Esta revisão destaca os estudos recentes que demonstram a contribuição da aldosterona na lesão renal e as implicações terapêuticas do bloqueio desta.

Novos conceitos na fisiopatologia da aldosterona

A aldosterona foi descoberta em 1952 por Simpson, Tait e Bush. Nas décadas seguintes, se provou que este mineralocorticoide é produzido na camada exterior da célula do córtex adrenal. A síntese de aldosterona é regulada predominantemente pela angiotensina II, junto com o hormônio adrenocorticotrófico e pelas concentrações plasmáticas de sódio e potássio. A aldosterona age primeiramente nas células epiteliais do duto coletor cortical no rim. Aqui, o hormônio se liga ao receptor intracelular de mineralocorticoide e induz a ativação de receptores nucleares. A transcrição de um número de genes se dá na seqüência, tendo por resultado a expressão e a atividade aumentadas da ATPase basolateral de Na⁺/K⁺. O efeito é a reabsorção aumentada do sódio e da água, e excreção de potássio.

Recentemente, muitos conceitos no que diz respeito à produção de aldosterona e seu papel patogênico mudaram, em resposta à emergência de novos dados. No contraste à vista tradicional da síntese e da função da aldosterona, diversos estudos indicaram que este hormônio é produzido não somente pelo córtex adrenal, mas também por outros órgãos tais como o coração, o rim e o cérebro.

Aldosterona e lesão renal: evidências experimentais

Na década passada, o conceito de que a aldosterona tem ações fisiopatológicas no rim emergiu progressivamente. O conceito é suportado pela evidência indireta, por exemplo, dos estudos avançados onde a adrenalectomia melhorou a taxa de filtração glomerular e o aspecto

histopatológico do rim. Em 1996, Greene e cols. forneceram a primeira evidência de que a aldosterona pôde contribuir aos danos renais em um modelo animal. Estes animais recebiam infusão de aldosterona para manter níveis muito elevados deste hormônio no plasma e quando tratados com os ARBs e de inibidores da ECA já não era possível impedir ou reverter a lesão renal.

A administração de espironolactona, um antagonista da aldosterona, teve um efeito sobre a proteinúria, mas nenhum efeito na gravidade da glomeruloesclerose. Em um trabalho recente, ratos nefrectomizados receberam três fármacos anti-hipertensivos (reserpina, hidralazina hidrocloreto, espironolactona sozinha em dose alta (200 mg/Kg/dia), os três medicamentos anti-hipertensivos mais a espironolactona ou os ARBs mais a espironolactona. Neste estudo, a espironolactona sozinha ou na combinação não afetou o curso da proteinúria, comparado com o tratamento anti-hipertensivo; entretanto, *o tratamento com espironolactona esteve associado com a regressão da glomeruloesclerose em 33%; esta porcentagem aumentou quando o tratamento anti-hipertensivo ou a losartana foram adicionados.*

A espironolactona pode impedir a lesão renal no nefropata diabético induzido pela estreptozotocina, em um modelo genético para estudar diabetes do tipo 2, na nefrotoxicidade induzida pela ciclosporina e na lesão induzida por radiação. As vias moleculares pelas quais a aldosterona promove a lesão renal ainda não foram totalmente elucidadas, mas, como no coração, os mecanismos envolvem provavelmente a indução e expressão de moléculas inflamatórias.

Tratamento com antagonistas da aldosterona em humanos

Em 1955, houve a primeira descrição de um caso de hiperaldosteronismo. Dez anos depois, relatou-se uma série de 145 casos provados afetados por esta doença; destes, 85% tinham proteinúria. Somente em tempos recentes teve-se a atenção focada no fato de que a aldosterona por si própria pode lesionar o rim. Os relatórios mais recentes indicam que os pacientes com hiperaldosteronismo têm hiperfiltração glomerular e proteinúria, que são revertidos após o bloqueio dos efeitos do excesso de aldosterona. O bloqueio da aldosterona reduz marcadamente a proteinúria (54%) nos pacientes com hiperaldosteronismo.

A tabela a seguir demonstra os principais trabalhos clínicos com pacientes que receberam espironolactona.

Study	Number of patients	Number of patients with diabetes	Mean baseline GFR (ml/min)	Mean baseline serum creatinine level (mg/dl) ^a	Spirolactone dose (mg/day)	Duration of treatment (months)	Number of patients with plasma potassium level 5.0–5.4 mmol/l	Number of patients with plasma potassium level ≥5.5 mmol/l	ARF
Chrysostomou <i>et al.</i> (2001) ⁵⁰	8	5	81 ± 48	NA	25	1	0	0	0
Sato <i>et al.</i> (2003) ⁵¹	13	13	NA	0.89 ± 0.30	25	6	0	0	0
Rachmani <i>et al.</i> (2004) ⁵⁶	46	46	NA	0.91 ± 0.03	100	12	7	0	0
Sato <i>et al.</i> (2005) ⁵²	32	17	NA	0.88 ± 0.25 ^b 0.87 ± 0.30 ^c	25	3	NA	0	0
Bianchi <i>et al.</i> (2005) ⁵³	42	0	56.8 ± 4.7	NA	25	2	0	5 ^d	0
Schjoedt <i>et al.</i> (2005) ⁵⁴	22	22	~80	NA	25	2+2 ^e	2	1	1 ^f
Schjoedt <i>et al.</i> (2006) ⁵⁵	20	20	~64	NA	25	2+2 ^e	1	0	0
Takebayashi <i>et al.</i> (2006) ⁵⁷	37	37	NA	0.74 ± 0.17	50	3	0	0	0

^aTo convert creatinine values from mg/dl to μmol/l, multiply by 88.4. ^bDiabetics. ^cNondiabetics. ^dPatients with GFR below 60 ml/min. ^eCrossover trial design. ^fReversible increase in plasma creatinine of 33%. Abbreviations: ARF, acute renal failure; GFR, glomerular filtration rate; NA, not applicable.

Tabela 1. Falha renal e nível da hipercalemia em pacientes com doença crônica renal tratados com espironolactona (dados originais)

Conclusão

Desde a década passada, o papel patogenético da aldosterona vem recebendo atenção crescente. Além dos dados obtidos no coração, cérebro e os vasos sanguíneos, evidências acumularam a respeito da contribuição da aldosterona sobre a lesão renal. Com base nos estudos experimentais e clínicos preliminares, o bloqueador da aldosterona parece ser promissor em reduzir a proteinúria e retardar a progressão da doença renal crônica.

Exemplificação da Fórmula

Espironolactona cápsula	
Espironolactona.....	25 mg
Excipiente qsp.....	1 cápsula
Mande.....cápsulas.	
Posologia: 1 cápsula ao dia ou a critério médico.	

A formulação contida neste artigo é apresentada como exemplificação, podendo ser modificada a critério médico.

Leitura Sugerida

1. Ahmad N et al. (2004) Do human vascular endothelial cells produce aldosterone? *Endocrinology* 145: 3626–3629
2. Brenner BM et al. (2001) Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861–869
3. Jafar TH et al. (2001) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 135: 73–87
4. Hatakeyama H et al. (1994) Vascular aldosterone: biosynthesis and a link to angiotensin II-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 269: 24316–24320
5. Lewis EJ et al. (2001) Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851–860
6. Silvestre JS et al. (1998) Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat: physiological regulation. *J Biol Chem* 273: 4883–4891
7. Simpson SA et al. (1952) Secretion of a salt-retaining hormone by the mammalian adrenal cortex. *Lancet* 2: 226–228
8. Takeda Y et al. (1996) Regulation of aldosterone synthase in human vascular endothelial cells by angiotensin II and adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2797–2800

Artigo Técnico Nefrologia é parte integrante do **SAP®**, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.