

Bloqueio do sistema renina angiotensina em diálise peritoneal

Blockage of the renin-angiotensin system in peritoneal dialysis

Autores

Hugo Abensur¹

¹ Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O bloqueio do sistema renina angiotensina (SRA) em diálise peritoneal teria três potenciais benefícios: reduzir mortalidade cardiovascular, preservar a função renal residual e a integridade da membrana peritoneal.

Não existem estudos que analisam a questão do efeito específico do bloqueio do SRA na mortalidade de pacientes em programa de diálise peritoneal. Mas existem evidências do benefício do bloqueio do SRA em pacientes com doença renal crônica e em programa de hemodiálise.^{1,2} Já Wong *et al.*,³ mostraram que a atividade da enzima de conversão de angiotensina em 49 pacientes diabéticos em programa de diálise peritoneal correlacionou-se com a presença de macroangiopatia e mortalidade.

A preservação da função renal residual é um determinante importante da sobrevida de pacientes em programa de diálise peritoneal.⁴ O bloqueio do SRA é uma arma terapêutica importante para evitar a progressão da doença renal crônica.⁴⁻⁶ Um grande estudo observacional envolvendo mais de 1000 pacientes em programa de diálise peritoneal mostrou que nos pacientes em uso de inibidores de enzima de conversão da angiotensina o desenvolvimento de anúria foi retardado.⁷ Li e cols.⁸ mostraram que o ramipril protegeu a função renal residual de pacientes em programa de diálise peritoneal. As diretrizes americanas de diálise peritoneal de 2006 recomendam o uso de inibidores da enzima de conversão e bloqueadores de receptores de angiotensina 2 para preservar a função renal residual de pacientes em programa de

diálise peritoneal.⁹ Porém, alguns autores não conseguiram demonstrar o benefício de bloquear o SRA em termos de preservação da função renal residual em diálise peritoneal.^{10,11}

Ao longo do tempo em programa de diálise peritoneal, a membrana peritoneal sofre as seguintes alterações: espessamento, perda da camada mesotelial, neoangiogênese e fibrose. Estas alterações são causadas pela própria uremia, por insultos decorrentes de episódios de peritonites, pela bioincompatibilidade da solução de diálise e pela presença do cateter de diálise peritoneal. A elevada concentração de glicose na solução de diálise tem sido apontada como a principal agressora da membrana peritoneal. Estes insultos estimulam a produção de citocinas inflamatórias, como interleucina-6, fator de transformação e crescimento (TGF β), fator de crescimento vascular e endotelial (VEGF), entre outros.¹² Acredita-se que ocorra uma transformação das células mesoteliais em células mesenquimais que, então, infiltrariam a camada submesotelial e produziriam diversas citocinas que gerariam a proliferação vascular e fibrose.¹³ Estas alterações histopatológicas correlacionam-se com o advento do padrão de transporte rápido, caracterizado pela acelerada absorção de glicose da solução de diálise intraperitoneal, dissipação precoce do gradiente osmótico e menor ultrafiltração. A via final deste processo inflamatório é a peritonite esclerosante, que, na sua forma mais grave, associa-se com quadros de oclusão intestinal e é chamada de esclerose peritoneal encapsulante.¹⁴

Data de submissão: 07/10/2013.

Data de aprovação: 08/10/2013.

Correspondência para:

Hugo Abensur.
Hospital das clínicas da faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
AV. Macuco, nº 58, apto 11. São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04523-000.
E-mail: sabensur@usp.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20130040

Para a profilaxia e tratamento das lesões peritoneais, têm sido estudadas diversas medidas, como: emprego de soluções de diálise mais biocompatíveis, agentes antioxidantes como a n-acetilcisteína,¹⁵ agentes anti-fibróticos como o tamoxifeno,¹⁶ imunossupressores,¹⁶ corticoides, entre outras. A ativação do SRA está associada com fibrose, principalmente pelo aumento de produção de TGF β . Existem evidências experimentais de que o bloqueio do SRA em diálise peritoneal possa proteger a membrana peritoneal.¹⁷⁻²¹ Em humanos, os resultados do bloqueio do SRA são controversos, sendo que alguns estudos apontam para proteção²²⁻²⁵ e outros não.²⁶⁻²⁸

Neste número do *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, o artigo de Schuinski *et al.*²⁹ estuda esta questão com o emprego de captopril por gavagem em um modelo de infusão de glicose hipertônica em ratos Wistar. Os autores não conseguiram demonstrar uma nítida proteção das alterações histológicas peritoneais com emprego do captopril, mas houve tendência não significativa do ponto de vista estatístico de proteção. Talvez um número maior de animais ou um tempo maior de observação fosse necessário para uma maior compreensão deste tema.

Apesar de ainda não completamente elucidado o papel do bloqueio do SRA em diálise peritoneal, o seu emprego é recomendado pelas possibilidades de proteção cardiovascular, diminuir o ritmo de perda da função renal residual e de proteger a membrana peritoneal.

REFERÊNCIAS

- McCullough PA, Sandberg KR, Yee J, Hudson MP. Mortality benefit of angiotensin-converting enzyme inhibitors after cardiac events in patients with end-stage renal disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002;3:188-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.3317/jraas.2002.040>
- Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, Beberashvili I, Sharist M, Averbukh Z, et al. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1023-9. PMID: 12407648 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.36340>
- Wong TY, Szeto CC, Chow KM, Chan JC, Li PK. Prognostic role of serum ACE activity on outcome of type 2 diabetic patients on chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1054-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.32789>
- Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN; CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2158-62.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM19931113292004>
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:556-64.
- Li PK, Chow KM, Wong TY, Leung CB, Szeto CC. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 2003;139:105-12. PMID: 12859160 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00010>
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006;48:S1-S322.
- Johnson DW, Mudge DW, Sturtevant JM, Hawley CM, Campbell SB, Isbel NM, et al. Predictors of decline of residual renal function in new peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003;23:276-83. PMID: 12938830
- Margetts PJ, Bonniaud P, Liu L, Hoff CM, Holmes CJ, West-Mays JA, et al. Transient overexpression of TGF- β 1 induces epithelial mesenchymal transition in the rodent peritoneum. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:425-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004060436>
- Pecoits-Filho R, Araújo MR, Lindholm B, Stenvinkel P, Abensur H, Romão JE Jr, et al. Plasma and dialysate IL-6 and VEGF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1480-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.8.1480>
- Selgas R, Bajo A, Jiménez-Heffernan JA, Sánchez-Tomero JA, Del Peso G, Aguilera A, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition of the mesothelial cell--its role in the response of the peritoneum to dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:ii2-7.
- Cestari AT, Conti ML, Prats JA, Sato Junior H, Abensur H. Sclerosing encapsulating peritonitis after peritoneal dialysis. *J Bras Nefrol* 2013;35:65-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/01012800.20130010>
- Bui DS, Seguro AC, Shimitzu MH, Schliemann I, Martini D, Romão JE Jr, et al. N-Acetylcysteine protects the peritoneum from the injury induced by hypertonic dialysis solution. *J Nephrol* 2012;25:90-5.
- Huddam B, Azak A, Koçak G, Başaran M, Voyvoda N, Duranay M. Additive effectiveness of everolimus plus tamoxifen therapy in treatment of encapsulating peritoneal sclerosis. *Ren Fail* 2012;34:387-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2011.647338>
- Duman S, Günel AI, Sen S, Asçi G, Ozkahya M, Terzioğlu E, et al. Does enalapril prevent peritoneal fibrosis induced by hypertonic (3.86%) peritoneal dialysis solution? *Perit Dial Int* 2001;21:219-24.
- Duman S, Wiczorowska-Tobis K, Styszynski A, Kwiatkowska B, Breborowicz A, Oreopoulos DG. Intraperitoneal enalapril ameliorates morphologic changes induced by hypertonic peritoneal dialysis solutions in rat peritoneum. *Adv Perit Dial* 2004;20:31-6.
- van Westrhenen R, Dragt CAM, Kunne C, Zweers MM, Krediet RT. Lisinopril protects against the development of fibrosis during chronic peritoneal exposure to dialysis fluid. *Perit Dial Int* 2004;24:S10.
- Duman S, Sen S, Duman C, Oreopoulos DG. Effect of valsartan versus lisinopril on peritoneal sclerosis in rats. *Int J Artif Organs* 2005;28:156-63.
- Jing S, Kezhou Y, Hong Z, Qun W, Rong W. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on prevention of peritoneal fibrosis in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:27-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2009.01162.x>

22. Coronel F, Hortal L, Naranjo P, Cruceyra A, Barrientos A. Captopril, proteinuria and peritoneal protein leakage in diabetic patients. *Nephron* 1989;51:443. PMID: 2645536 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000185350>
23. Coronel F, Berni A, Cigarrán S, Calvo N, Herrero JA. Effects of angiotensin II receptor blocker (irbesartan) on peritoneal membrane functions. *Adv Perit Dial* 2004;20:27-30.
24. Kolesnyk I, Dekker FW, Noordzij M, le Cessie S, Struijk DG, Krediet RT. Impact of ACE inhibitors and AII receptor blockers on peritoneal membrane transport characteristics in long-term peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007;27:446-53.
25. Kolesnyk I, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. A positive effect of AII inhibitors on peritoneal membrane function in long-term PD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:272-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn421>
26. Favazza A, Motanaro D, Messa P, Antonucci F, Gropuzzo M, Mioni G. Peritoneal clearances in hypertensive CAPD patients after oral administration of clonidine, enalapril, and nifedipine. *Perit Dial Int* 1992;12:287-91.
27. Ripley EB, Gehr TW, Kish CW, Sica DA. Hormonal, blood pressure, and peritoneal transport response to short-term ACE inhibition. *Perit Dial Int* 1994;14:378-83.
28. Rojas-Campos E, Cortés-Sanabria L, Martínez-Ramírez HR, González L, Martín-del-Campo F, González-Ortiz M, et al. Effect of oral administration of losartan, prazosin, and verapamil on peritoneal solute transport in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005;25:576-82.
29. Schuinski AFM, Baroni G, Pecoits Filho RF, Meyer F, Cerqueira MLW, Alexandre da Silva MA, Carvalho V. Avaliação do uso do captopril na fibrose peritoneal induzida em ratos pelo uso de solução de glicose a 4,25%. *J Bras Nefrol*. 2013;35:273-278.