

# EFEITOS NEFROPROTETORES DO LERCANIDIPINO

Coleção Entrevistas com Especialistas  
Dr. Marco Antônio Mota Gomes



A presente edição da Entrevistas com Especialistas (EE), inclui a entrevista exclusiva com o Dr. Marco Mota, selecionada pelo Laboratório Medley.

O departamento Editorial da SIIC realizou a supervisão científica, adequação, aplicação literária e desenhos desta versão impressa que produz com fidelidade os conceitos transmitidos pelo Dr. Marco Mota.

A entrevista está em SIIC Data Base em junho de 2015. Coleção Entrevistas com Especialistas (EE), Registro Nacional de Propriedade Intelectual. Feito pelo depósito que estabelece a Lei Nº 11.723.

# Efeitos Nefroprotetores do Lercanidipino



## Marco Antônio Mota Gomes - CRM AL 718

Formado em Medicina pela Escola de Ciências Médicas de Alagoas ;  
 Pós-Graduação: Medico Residente no Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro, no Rio de Janeiro;  
 Título de Especialização em Cardiologia, pela Associação Médica Brasileira e Sociedade Brasileira de Cardiologia;  
 Título Acadêmico: Professor Titular em Cardiologia da Escola de Ciências de Médicas de Alagoas; Especialista em Hipertensão Arterial;  
 Centro de Pesquisa Clínica do Hospital do Coração de Alagoas – CPC-HCOR

O uso de combinações de fármacos parece mandatário para alcançar um ótimo controle da hipertensão. O emprego de bloqueadores dos canais do cálcio é preferencial, especialmente com as moléculas que demonstraram reduzir a proteinúria.

### 1. A prevalência de hipertensão é alta especialmente em pessoas mais velhas. Qual é a relação entre hipertensão e insuficiência renal?

A hipertensão arterial (HA) e a insuficiência renal estão estreitamente relacionadas, e a associação dessas duas enfermidades aumenta consideravelmente o risco cardiovascular, podendo a hipertensão ser tanto a causa como a consequência de uma doença renal. Aproximadamente 30% da população em geral é hipertensa, e desse total dois terços são idosos. Significativamente, a prevalência de hipertensão é maior em pacientes com insuficiência renal, podendo chegar em mais de 90%.

A associação entre a hipertensão e a insuficiência renal é ainda mais prevalente em pacientes diabéticos. Em pacientes com nefropatia diabética, a prevalência da hipertensão varia de 41%, em indivíduos com diabetes tipo 1 e 93% naqueles com diabetes tipo 2 e proteinúria.

### 2. O que acontece com a função renal em pacientes que são hipertensos e diabéticos?

A doença renal associada ao diabetes ocorre no contexto de hipertensão arterial como condição associada. A origem de problema renal no diabetes é mais bem conhecida nos casos de diabetes tipo 1 (DM1). Sabe-se que os fenômenos envolvidos nesse quadro são expressos clinicamente por 1) albuminúria intermitente e de pequeno valor, inicialmente, e, depois, crescente e persistente e 2) por diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). Classicamente, no DM1, é possível identificar uma sequência de fases (estágios I, II, III, IV e V), da eventual progressão à fase de doença renal estabelecida. Já no diabetes tipo 2 esse padrão sequencial é pouco evidente. Existindo glomerulosclerose diabética e nefrosclerose hipertensiva, mas também outras lesões vasculares, isquemia glomerular e uma variedade de lesões glomerulares superpostas. Clinicamente pode haver microalbuminúria no momento do diagnóstico, perda da função renal sem microalbuminúria, macroalbuminúria sem microalbuminúria prévia, hipertensão e doença vascular precoce. Além da nefropatia, a albuminúria também pode indicar disfunção endotelial sistêmica, o que explica sua associação com doenças cardiovasculares.

### 3. Quais os benefícios obtidos por portadores de insuficiência renal quando tratados com anti-hipertensivo?

A redução da pressão arterial é o elemento mais importante em termos de benefício para o portador de doença renal crônica (DRC), especialmente pela utilização de medicamentos que, além dessa redução, possam diminuir ou retardar a progressão da albuminúria, recuperar a taxa de filtração glomerular e baixar os níveis de creatinina sérica.

Todas as diretrizes sugerem uma terapia anti-hipertensiva em pacientes com doença renal crônica que seja capaz de controlar a meta de pressão arterial em patamares recomendados. No entanto, os pacientes com DRC que não atingirem as metas de pressão arterial recomendadas em ensaios clínicos ou aqueles com microalbuminúria podem necessitar de tratamento anti-hipertensivo adicional para atingir as metas de pressão arterial, enquanto aqueles com albuminúria normal não precisam de tal tratamento, podendo utilizar a monoterapia, principalmente com os inibidores do sistema renina angiotensina (BRA / IECA).

### 4. Com base em sua experiência, qual é o papel dos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), em especial os da nova geração, em pacientes com insuficiência renal e hipertensão?

Os bloqueadores dos canais de cálcio, de uma maneira geral, são potentes e seguros agentes anti-hipertensivos. Os efeitos colaterais relacionados ao uso desses fármacos foram altamente reduzidos nos BCCs de terceira geração, nos quais também fica evidente o efeito protetor sobre a perda de filtração glomerular. Sendo assim, além do efeito anti-hipertensivo, os BCCs de terceira geração, como o lercanidipino, permitem que se faça uma abordagem diferente para indivíduos com insuficiência renal e hipertensão com vistas à proteção renal.

### 5. Aparentemente, apenas alguns antagonistas do cálcio, como o lercanidipino, dilatam a arteríola eferente renal. Qual é a importância dessa propriedade para a proteção renal?

Resumidamente falando, os BCCs tradicionais dilatam as arteríolas aferentes, enquanto as arteríolas eferentes não são afetadas pela ação dilatadora desses agentes. Isso leva

a um aumento da pressão capilar glomerular, o que pode resultar em elevação da pressão intraglomerular, proteinúria e, em último caso, dano renal. O lercanidipino parece proporcionar a proteção renal de um modo semelhante ao dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), provavelmente graças ao seu mecanismo de ação, que atinge diretamente as arteríolas renais eferentes. Assim, o lercanidipino pode desempenhar um papel útil não apenas na gestão da hipertensão mas também na proteção renal de pacientes hipertensos.

#### 6. Que benefícios estão associados ao aumento da lipofilicidade do lercanidipino?

Um fármaco lipofílico é rapidamente absorvido, promove uma seletividade vascular maior e uma duração mais longa de ação, o que permite que a dosagem seja administrada uma vez por dia.

Apesar de sua eficácia anti-hipertensiva, os antagonistas de cálcio di-hidropiridinos são muitas vezes relacionados a efeitos colaterais responsáveis pela interrupção do tratamento ou substituição por drogas de outra classe. O lercanidipino é um antagonista do cálcio de terceira geração, com elevada lipofilicidade e seletividade vascular, o que lhe confere um efeito anti-hipertensivo gradual e prolongado, além de uma boa tolerabilidade em comparação com outros bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridinos.

Em virtude de sua grande lipofilicidade e elevada distribuição na membrana, o lercanidipino combina uma curta meia-vida plasmática com uma ação de longa duração. Assim, a distribuição preferencial da droga na membrana das células do músculo liso resulta na farmacocinética controlada por membrana, que é caracterizada por um efeito farmacológico prolongado. Em comparação com outros antagonistas de cálcio, o lercanidipino caracteriza-se por um início gradual e duração de longa duração de ação, apesar de ter os níveis plasmáticos decrescentes.

#### 7. Qual a importância de uma associação tripla entre lercanidipino, bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) e diuréticos?

O emprego de combinação tripla é sempre indicada para indivíduos com hipertensão de difícil controle, quando às vezes se necessita de uma quarta ou até quinta associação. Indivíduos com insuficiência renal de grau avançado não respondem ao uso de diuréticos tiazídicos. E, nesses casos, diuréticos de alça, como a furosemida, devem produzir uma melhor resposta no controle da PA, especialmente ajudando a regular o volume hídrico quando existirem sinais de descompensação cardíaca. Assim, antes de introduzir uma terapia tríplice, devem ser otimizadas as doses dos BRAs ou IECAs e do BCC (lercanidipino), dando-se preferência pelos BCCs de terceira geração, que já demonstraram resultados na proteção renal.

#### 8. De acordo com os resultados do estudo DIAL, o lercanidipino é semelhante aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) quanto aos efeitos benéficos exercidos sobre o rim. Para quais pacientes com insuficiência renal deve-se escolher o lercanidipino como tratamento anti-hipertensivo?

O estudo DIAL comparou a eficácia do lercanidipino com a de um IECA sobre a redução na excreção urinária de albumina e o controle da pressão arterial em hipertensos de grau leve a moderado com diabetes tipo 2 e microalbuminúria persistente. Observou-se uma redução significativa na pressão sistólica e diastólica, além de importante redução na excreção urinária de albumina, em ambos os grupos de tratamento. Assim sendo, o lercanidipino pode ser uma escolha apropriada para uma população com esse tipo de demanda. Destaque-se que esse estudo comparou um BCC a um medicamento-padrão na proteção renal.

#### 9. Combinações de lercanidipino com inibidores da ECA ou BRA podem oferecer benefícios adicionais?

As principais vantagens da terapia de combinação em relação à monoterapia não se resumem à redução da dose e à melhoria da eficácia e dos efeitos adversos, mas também devem ser considerados o aumento da proteção renal e a redução de risco cardiovascular.

Quando o lercanidipino é associado ao IECA, demonstram sinergismo, proporcionando assim maior eficácia adicionada a redução de eventos adversos, além de potencializar os efeitos renoprotetores.

O estudo Zafra mostrou que o lercanidipino melhora a função renal a médio prazo e reduz a proteinúria quando associada a um BRA. Esse estudo sugeriu que, a longo prazo, a terapia anti-hipertensiva com lercanidipino pode produzir proteção renal específica para além do seu efeito pressórico.

#### 10. Qual a sua recomendação para o tratamento de pacientes com hipertensão e insuficiência renal, na prática, todos os dias?

No primeiro momento, identificar a causa determinante da doença renal crônica, depois, classificar o grau de disfunção — geralmente situando o paciente entre 30% e 60% do grau de filtração glomerular. Como a causa determinante mais comum na minha prática clínica é a HAS mal tratada e, portanto, descontrolada (fora da meta). A minha primeira determinação é a redução da pressão arterial, especialmente com bloqueio do sistema renina-angiotensina, independentemente dos valores da creatinina sérica. Nesse caso, a maior preocupação é com os níveis de potássio sérico.

O uso de combinações de fármaco é mandatário. E as opções são:

- o emprego de BCCs, preferencialmente aqueles que já demonstraram ser úteis na redução da proteinúria;
- o emprego de diuréticos de alça, como a furosemida.

Lembro, ainda, o valor de promover reduções orientadas da ingestão de sódio e preparar esse paciente para o caminho não desejado, mas esperado, da diálise renal.

# Efeitos Nefroprotetores dos Antagonistas dos Canais de Cálcio

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIIC com base no artigo original:  
**Renal Protection with Calcium Antagonists: The Role of Lercanidipine**

Autor:  
**Burnier M.**

Instituição:  
**Lausanne University Hospital, Lausanne, Suíça**

Fonte:  
**Current Medical Research and Opinion 2013;29(12):1727-1735**

O anlodipino mostrou-se menos eficaz para a proteção renal quando comparado a outros anti-hipertensivos, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os bloqueadores dos receptores de angiotensina e os betabloqueadores. O lercanidipino, por sua vez, foi capaz de promover a proteção renal de forma semelhante à dos inibidores da enzima conversora de angiotensina.

## Introdução

Estima-se que 30% da população adulta em geral apresente hipertensão arterial (HAS). Desse total, dois terços são idosos. A prevalência de HAS é maior, de até 90%, nos indivíduos com insuficiência renal, e estudos indicam que haja uma relação inversa entre a função renal e a prevalência de HAS. A associação entre HAS e função renal é ainda mais significativa nos portadores de diabetes. Assim, entre os pacientes com nefropatia diabética, a prevalência de HAS é de 41% naqueles que apresentam diabetes tipo 1 e de 93% nos que são acometidos pelo diabetes tipo 2 e proteinúria. Em uma metanálise publicada em 2012 que incluiu 1.024.977 pacientes – 128.505 dos quais com diabetes – observou-se que a mortalidade foi maior, de 1,2 a 1,9 vez, nos indivíduos diabéticos, em comparação com aqueles sem diabetes. Os estudos clínicos sobre HAS têm investigado também os efeitos potenciais da proteção renal nos tratamentos anti-hipertensivos. A proteção renal é um objetivo desejável, pois a HAS se associa com o maior risco de lesão renal, o que pode levar a uma doença renal terminal e ao aumento da mortalidade. A possibilidade de proteção renal eficaz com anti-hipertensivos foi observada em diversos estudos de fase III, principalmente com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e com bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRAs). No entanto, pouco se sabe sobre os efeitos provoca-

dos nos rins pelos diferentes antagonistas dos canais de cálcio (ACCs) di-hidropiridínicos amplamente utilizados no tratamento da HAS, especialmente em combinação com IECAs ou BRAs.

O objetivo do presente estudo foi analisar as evidências clínicas disponíveis sobre os efeitos dos ACCs anlodipino (o mais utilizado) e lercanidipino nos rins.

## Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Medline e Embase sobre artigos publicados na língua inglesa a respeito do assunto até novembro de 2012. Os estudos foram selecionados de acordo com critérios específicos. Foi ainda realizada uma busca manual das referências bibliográficas dos artigos de interesse.

## Resultados

Foram encontrados seis estudos que avaliaram os efeitos do anlodipino sobre a função renal e três estudos sobre os efeitos do lercanidipino. Analisados em conjunto, os resultados provenientes de levantamentos pré-clínicos e clínicos indicaram que o anlodipino é menos eficaz que outros fármacos, principalmente os IECAs (ramipril), os BRAs (irbesartana e valsartana) e os betabloqueadores (metoprolol), no que diz respeito à proteção renal. O anlodipino parece ser útil para retardar a progressão das doenças re-

nais, principalmente da nefropatia diabética, quando combinado com um bloqueador do sistema renina-angiotensina. Segundo os resultados de um dos estudos, o lercanidipino apresentou benefícios semelhantes aos dos IECAs em termos de proteção renal, assim como benefícios adicionais quando associado a um bloqueador do sistema renina-angiotensina, como observado nos dois estudos restantes sobre esse ACC.

Não foram encontrados estudos que fizessem uma comparação direta entre os efeitos nefroprotetores do anlodipino e do lercanidipino.

### Discussão e conclusão

Conforme observado, os ACCs di-hidropiridínicos convencionais, como o nifedipino e o anlodipino, podem aumentar significativamente a taxa de filtração glomerular e o fluxo circulatório renal, preferencialmente pela dilatação das arteríolas aferentes, o que pode causar hipertensão glomerular com consequente lesão renal, a menos que se controle adequadamente a pressão arterial. Isso ocorre porque os ACCs tradicionais, como o anlodipino, atuam predominantemente sobre os canais de cálcio tipo L, os quais promovem a dilatação da vasculatura sistêmica, com redução da pressão arterial; na vasculatura renal, a resposta vasodilatadora é observada apenas nos microvasos pré-glomerulares, como as arteríolas aferentes, porém não nas arteríolas eferentes. Esses efeitos sobre a vasculatura renal causam o mencionado aumento da pressão capilar glomerular, com consequente aumento da pressão intraglomerular, da proteinúria e lesão renal. O lercanidipino é um ACC de terceira geração, altamente seletivo para o músculo liso vascular, sem efeitos inotrópicos negativos e com alguns efeitos renoprotetores, os quais lhe dão o diferencial em relação aos ACCs di-hidropiridínicos clássicos, como o nifedipino e o anlodipino. O lercanidipino promove ainda a vasodilatação das arteríolas aferentes e eferentes dos microvasos renais, com diminuição da pressão glomerular e redução da fração de filtração e da proteinúria, um nefroprotetor semelhante ao dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina. As propriedades vasculares do lercanidipino trazem benefícios a outros leitos vasculares, como na retina, o que pode ser relevante em alguns pacientes, como os diabéticos.

Os resultados dos estudos pré-clínicos e clínicos analisados indicam que o anlodipino é menos eficaz em termos de proteção renal que outros anti-hipertensivos, como os IECAs, os BRAs e os betabloqueadores. Apenas se observa o efeito benéfico do anlodipino em retardar a progressão de doença renal quando ele é associado a um bloqueador do sistema renina-angiotensina. Por outro lado, o lercanidipino

foi capaz de promover a proteção renal de forma semelhante à dos IECAs, provavelmente devido ao seu mecanismo de ação direta sobre as arteríolas renais aferentes e eferentes. Embora esses achados possam ser importantes, não foram realizadas comparações diretas entre o anlodipino e o lercanidipino quanto aos efeitos protetores renais. Ademais, como a seleção dos estudos foi baseada em critérios específicos, não se pode excluir um potencial viés.

Concluindo, a escolha de um ACC não deve ser baseada apenas em seu efeito hipotensor, mas também em efeitos específicos em diferentes níveis, como na vasculatura renal. Assim, o lercanidipino pode ser útil no tratamento da HAS e também no tratamento da HAS associada à lesão de órgãos-alvo, como os rins.