

PREVENÇÃO DA NEFROPATIA HIPERTENSIVA: O QUE ALÉM DO CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL?

EMÍLIO ANTONIO FRANCISCETTI
Rio de Janeiro, RJ

“Os rins, pela suas veias emulgentes drenam aquela aquosidade de lá, que vocês chamam urina.”

Rebelais (1494-1553)

Ainda que o rim seja um dos órgãos-alvos mais acometido pelo processo hipertensivo idiopático ou essencial, os mecanismos pelos quais a doença compromete a estrutura e contribui para a sua progressão não estão esclarecidos. Além disso, poucos são os estudos prospectivos que avaliam as repercussões do tratamento da hipertensão leve e moderada sobre a função renal. Aqueles disponíveis são inconclusivos, desconhecendo-se, assim, o impacto da terapêutica anti-hipertensiva na história natural da nefropatia hipertensiva¹⁻³.

A incidência de doença renal terminal (DRT), particularmente em indivíduos de raça negra, tem aumentado a cada ano nesta última década. Em contra partida, observa-se redução simultânea da mortalidade por doença isquêmica miocárdica e acidente cérebro vascular, atribuída, em parte, ao melhor controle da hipertensão arterial pela terapêutica anti-hipertensiva.

Antes de 1974, as glomerulonefrites eram a causa básica mais freqüente de DRT². Nos últimos anos esse quadro mudou inteiramente e as nefropatias diabética e hipertensiva são as condições nosológicas mais comuns de novos casos de DRT registrados anualmente⁴ (fig. 1).

Não existe, no momento, uma explicação para o aumento de DRT de natureza hipertensiva. Talvez o curso assintomático do comprometimento progressivo da função e morfologia renal pela hipertensão e a dificuldade de se dispor de métodos clínicos não invasivos que detec-

tem alterações precoces da doença, sejam as justificativas possíveis para o problema

HIPERTENSÃO ARTERIAL vs LESÃO RENAL: NEFROPATIA HIPERTENSIVA

Em 1879, Mahomed⁵ propôs que as alterações estruturais das arteríolas de rins contraídos de pacientes com doença de Bright eram o resultado, e não causa da hipertensão essencial. Este fato foi confirmado por Kinkaid-Smith e col⁶, muitos anos mais tarde, quando relataram o curso clínico e as lesões renais da hipertensão que cursava com papi-

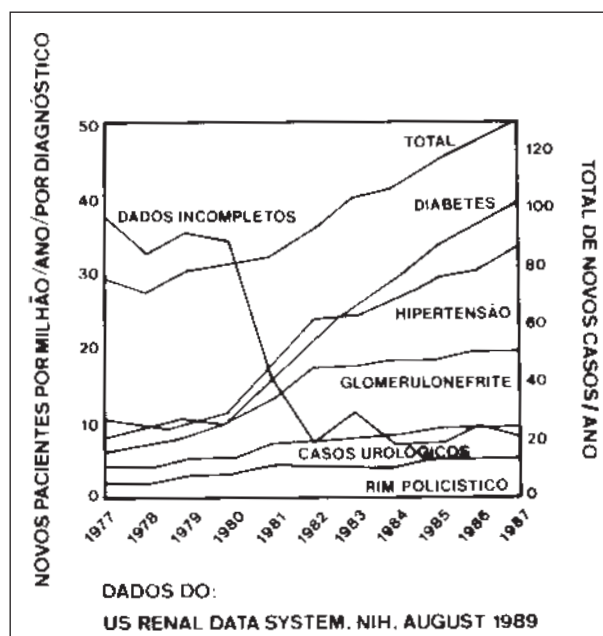


Fig. 1 - Causa de doença renal terminal. Registro anual de novos casos, por ano, em função da etiologia. Nefropatia diabética e nefropatia hipertensiva, tem sido as causas mais frequentes de doença renal terminal da última década.

Faculdade de Medicina da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Correspondência: Emílio Antônio Francischetti
Rua Paulo Cesar Andrade, 106/602
22221 - Rio de Janeiro, RJ.

ledema. Como pode ser visto na figura 2, 55% de seus pacientes não tratados haviam morrido no período de dois meses e 90% faleceram em um ano, sendo a uremia a causa mortis em mais de 60% dos componentes do grupo. Nessa época Kinkaid-Smith comentou que na ausência de hipertensão maligna raramente se observaram casos de insuficiência renal atribuídos às formas menos graves da doença.

Com o advento dos diuréticos, bloqueadores ganglionares e potentes agentes vasodilatadores, o prognóstico da hipertensão maligna mudou dramaticamente, inclusive naqueles que já eram portadores de insuficiência renal. Atualmente, reconhece-se a hipertensão maligna como importante fator de risco de doença renal terminal, principalmente no Brasil. Sabe-se também que seu controle adequado e precoce, reduz o risco ^{7, 8}.

Contudo, fato mais importante, de a hipertensão maligna ser causa de DRT, é a constatação de que pacientes com hipertensão arterial leve quase sempre desenvolvem algum grau

de lesão renal^{9, 10}. Hipertensos leves, com função renal aparentemente normal podem já ter anormalidades funcionais e/ou morfológicas que não são detectadas pelos critérios clínicos comumente utilizados.

A reserva funcional do rim, que é a capacidade do órgão em aumentar seu ritmo de filtração glomerular (RFG) em resposta a certos estímulos, é um método capaz de surpreender alterações precoces da função renal^{9,10}. Uma elevação transitória mas significativa no RFG, é observada em humanos e animais de laboratório após sobrecarga protéica aguda ou infusão de aminoácidos^{12,13}. Redução ou ausência de reserva renal pode indicar que os néfrons disponíveis estão trabalhando dentro de sua capacidade funcional máxima para manterem o RFG, em condições basais, nos limites normais, o que significa hiperfiltração glomerular e provável progressão para insuficiência renal.

A figura 3 apresenta dados de um projeto que vem sendo realizado em nossos laboratórios, cujo objetivo é estudar a resposta hemodinâmica renal à sobrecarga protéica (1 g/kg peso corporal) em indivíduos normais e hipertensos leves e moderados com RFG nos limites normais. Como pode ser visto, a reserva renal, diferença entre o RFG antes e após o estímulo com a sobrecarga protéica, foi $28,7 \pm 13,5$ ml/min no grupo controle e $15,4 \pm 4,5$ ml/min nos hipertensos, sendo que a elevação do RFG foi significativa apenas no grupo controle. Além disso, no grupo de hipertensos, quatro indivíduos não apresentaram nenhuma elevação em seu RFG¹⁴.

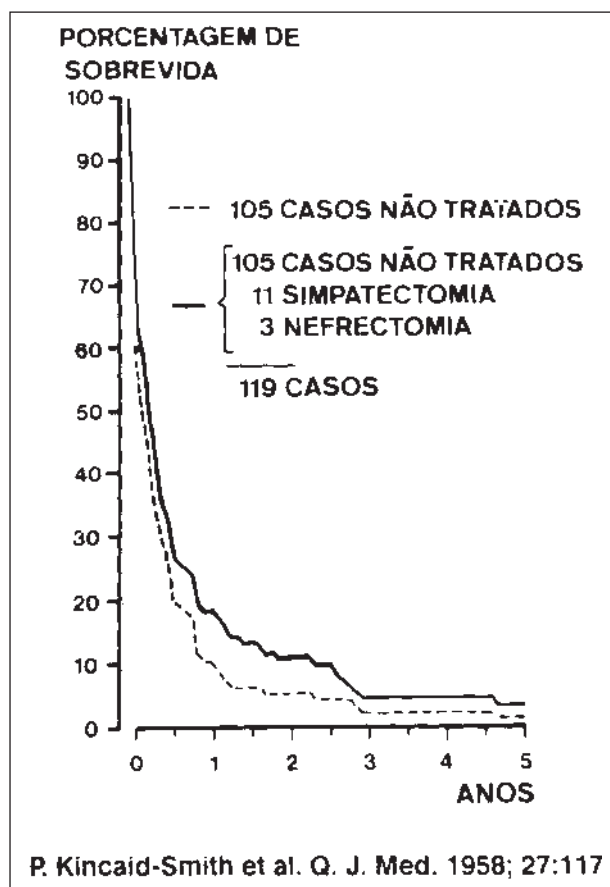


Fig. 2 - História natural da hipertensão maligna, anterior ao advento de drogas anti-hipertensivas efetivas. Cinquenta e cinco por cento dos pacientes faleceram nos dois primeiros meses que se seguiram ao diagnóstico e 90% estavam mortos no primeiro ano da doença.

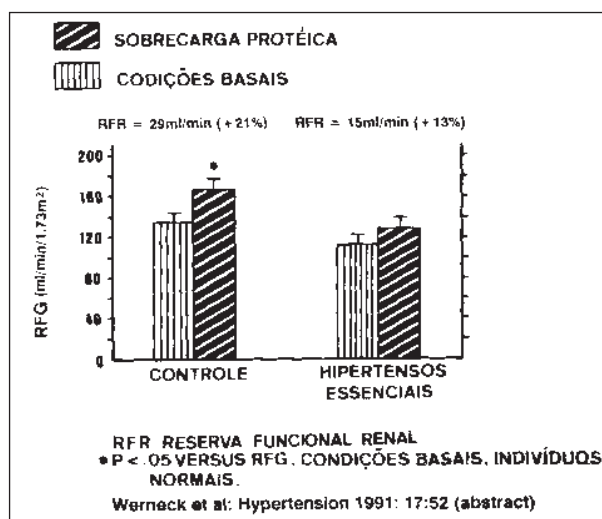


Fig. 3 - Reserva funcional em normotensos e hipertensos. Em condições basais, os normotensos utilizam 80% de sua reserva e os hipertensos usaram 88% do parâmetro.

demonstram o papel que a hipertensão exerce no processo de perda progressiva da função renal e o efeito de vários tipos de dietas e tratamentos com drogas na prevenção da perda.

Em 1932, Chanutim e Ferris²², demonstraram que a ablação radical da massa renal resultava em proteinúria, hipertensão e insuficiência renal. O rim remanescente, em fase terminal, apresentava atrofia tubular, fibrose intersticial e esclerose glomerular. Sete anos após, Wilson e Byron²³ descobriram que o dano glomerular em ratos com estenose unilateral da artéria renal, se restringia ao rim não clipado, isto é, àquele exposto aos elevados níveis de pressão arterial. Em 1968, Hill e Heptinstall²⁴ em seus clássicos estudos microangiográficos e histológicos sobre a etiopatogenia da hipertensão em ratos com hipertensão induzida por esteróides, relataram que a alteração morfológica mais precoce era a dilatação das arteríolas glomerulares.

A redução da massa renal, é modelo clássico para o estudo da resposta renal a situações em que se observa diminuição na população de néfrons¹⁹. Estudos funcionais em néfron isolado revelam que após nefrectomia unilateral e redução de 5/6 da massa do rim contra-lateral, o ritmo de filtração glomerular do néfron isolado (RFGNI) aumenta mais que o dobro em comparação ao obtido em animais controles indicando, assim, elevação significativa no fluxo plasmático capilar do glomérulo (Q_A) e no gradiente transcapilar de pressão hidráulica (ΔAP). Hipertensão glomerular resulta da hipertensão sistêmica e da redução de ambas as resistências: aferente (pré-glomerular (R_A) e eferente (pós-glomerular (R_E)). Devido ao fato da queda na R_A ser proporcionalmente maior do que a ocorrida na resistência arteriolar eferente, a pressão hidráulica no capilar glomerular aumenta. Em outro grupo de animais, também submetido ao mesmo modelo de hipertensão, mas alimentados com dieta pobre em proteínas, a elevação da RFGNI e as alterações na R_A , Q_A e ΔAP não só foram prevenidas como a proteinúria também se reduziu (fig. 5).

A hipertensão, modelo nefrectomia unilateral, desoxi-corticosterona e 1% de salina (UNX, DOCA-SAL), cursa com proteinúria e esclerose glomerular rapidamente progressiva²⁵. Quatro semanas após a nefrectomia, a pressão arterial se eleva, com simultâneo aumento do RFGNI, Q_A e ΔAP . Os animais controles (rim único, não recebendo DOCA e salina) apresentam elevação da RFGNI e Q_A ,

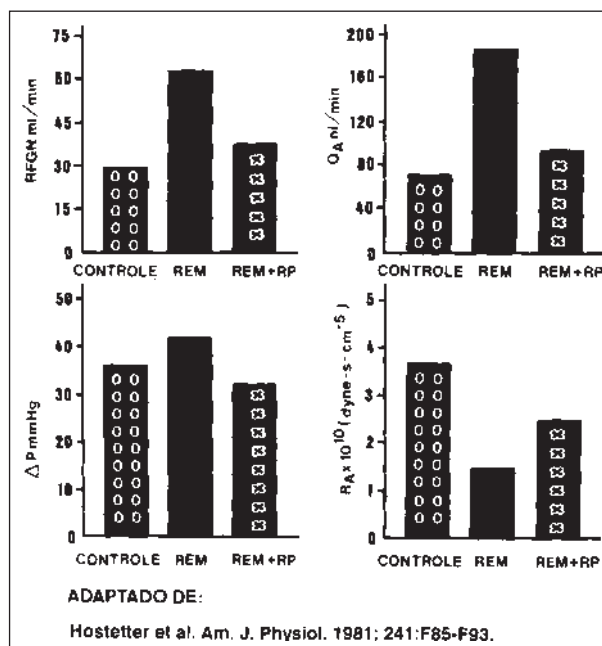


Fig. 5 - Hipertensão arterial experimental, modelo ablação renal subtotal. Repercussões da redução da massa renal sobre a hemodinâmica renal. REM = rim remanescente; REM + RP = rim remanescente + restrição de proteína; RFGNI = ritmo de filtração glomerular em néfron isolado; Q_A = fluxo plasmático glomerular; ΔP = gradiente transhidráulico de pressão do capilar glomerular; R_A = resistência aferente.

mas não desenvolvem hipertensão sistêmica ou intra-renal. Uma dieta pobre em proteínas reduz modestamente a pressão arterial, mas aumenta a R_A . Como resultado, o RFGNI e Q_A retornam aos níveis normais²⁵.

Outro modelo que vem sendo estudado para se avaliar, por micropunção, a hemodinâmica glomerular é o rato espontaneamente hipertenso (REH)^{26,27}. Esses animais contudo, não exibem pressão hidrostática glomerular elevada (pelo menos nos néfrons corticais acessíveis ao estudo funcional), já que apresentam eficiente vasoconstrição pré-glomerular, e somente progridem para a glomeruloesclerose se submetidos à nefrectomia unilateral (UNX REH). Resultados de estudos de micropunção mostram que os UNX REH desenvolvem elevação no RFGNI, Q_A e ΔP , possivelmente secundária à redução na resistência aferente induzida pela nefrectomia. Nesse modelo, também, a administração de dieta pobre em proteínas, protege o rim da esclerose glomerular ΔP e RFGNI permanecem dentro da faixa normal, não se constatando surgimento de proteinúria²⁸.

Tais exemplos de hipertensão experimental mostram que: 1) não se pode generalizar resultados nem se tirar conclusões fisiopatológicas de um modelo experimental para outro; 2) as modificações da hemodinâmica renal po-

dem levar a um aumento da pressão glomerular, seja a) pela transmissão da hipertensão sistêmica aos capilares glomerulares, por mal adaptação dos vasos pré-glomerulares ou, b) não existindo hipertensão sistêmica (ou quando o glomérulo está protegido pela vasoconstricção pré-glomerular como ocorre com os REH), pelo aumento da resistência pós-glomerular ou eferente; 3) nas reduções radicais da massa renal, a glomeruloesclerose dos néfrons remanescentes correlaciona-se com a hipertrofia que os mesmos sofrem e não com as elevações da PG e ΔP .²⁹; 4) intervenções dietéticas, como restrição protéica, retarda e previne a perda da função renal num grande número de modelos testados^{9, 12, 30}. Ressalte-se que a restrição de proteína não exerce nenhum efeito sobre a hipertensão sistêmica de vários modelos estudados e seus benefícios parecem se associar à diminuição da PG e Q_A .

O Papel da Angiotensina II (AU II) na Hemodinâmica Glomerular³¹⁻³⁷

A participação da angiotensina II na regulação da filtração glomerular, vem sendo demonstrada a partir da década passada. Estudos que utilizaram infusão sistêmica deste peptídeo revelaram que o mesmo contribui para a regulação do RFG por intermédio de diversos mecanismos específicos a saber: 1) aumenta a resistência da arteríola eferente, seja por resposta auto-reguladora à PA sistêmica elevada ou pelo efeito direto do próprio peptídeo; 2) tem efeito mais pronunciado sobre a R_E que na R_A , o que determina a elevação da pressão hidrostática do capilar glomerular e do gradiente de pressão transcápilar; 3) a AU II modula o coeficiente de ultrafiltração glomerular, gera contração mesangial e diminui a superfície glomerular disponível para filtração³².

Os efeitos mencionados da AU II sobre a hemodinâmica glomerular seriam mediados não só pelo sistema renina-angiotensina circulante como pela angiotensina gerada localmente. Esses efeitos paracrinos têm sido testados em ratos submetidos a depleção crônica de sódio, condição experimental classicamente associada ao aumento de síntese intra-renal de AU II³⁶. Além disso, ARN mensageiros de renina, angiotensinogênio e enzima de conversão já foram caracterizados no rim³⁴. A regulação, tecido-específico, da expressão do ARNm da renina e do angiotensinogênio também foi demonstrada, o que permite diferenciar as atividades sistêmicas e intrarenais da AU II³⁷.

Até há pouco tempo julgava-se que os eventos hemodinâmicos glomerulares descritos fossem a via final comum para o processo de esclerose glomerular. Presentemente, reconhece-se que a progressão da lesão renal na hipertensão não pode ser explicada apenas por eventos hemodinâmicos.

FATORES NÃO HEMODINÂMICOS ENVOLVIDOS NA GÊNESE E PROGRESSÃO DA ESCLEROSE GLOMERULAR

Fatores Nutricionais

Proteínas - Como já foi mencionado, estudos realizados em animais mostram que a restrição protéica inibe a progressão da injúria renal^{25, 38}. Ensaio clínico, não controlado, registram que a diminuição da ingestão de proteínas retarda a evolução da doença renal pelo menos em alguns indivíduos³⁹. O mecanismo pelo qual a restrição da ingestão protéica protege a vasculatura renal permanece desconhecido. Ao lado de seus efeitos sobre a hemodinâmica do capilar glomerular, a dieta hipoprotéica diminui a resposta imunológica e os níveis de lipídeos séricos³⁶, reduz a síntese intra-renal de tromboxano e controla a hipertrofia glomerular^{39, 40}.

Hipertrofia Glomerular - A resposta à injúria dos néfrons remanescentes não se expressa apenas pelo aumento de sua perfusão e hiperfiltração. A hipertrofia glomerular, também, está presente e se relaciona, diretamente, com a gênese da glomeruloesclerose.

Ioshida e cols⁴¹, demonstraram, recentemente, que a hiperfunção glomerular isoladamente não é suficiente para induzir hipertrofia e esclerose. Apresentaram um protocolo, onde o rim esquerdo de todos os ratos foi reduzido a 1/3 de sua massa, enquanto o rim direito permaneceu intocado, nefrectomizado ou com seu ureter desviado, para drenar na cavidade peritoneal. Medições por micropunção e estudos histológicos foram realizados nos rins esquerdos. Os animais nefrectomizados, desenvolveram hipertensão, hiperfiltração e hipertrofia nos glomérulos remanescentes. Ratos com desvio ureteral desenvolveram elevação equivalente nos parâmetros funcionais. Entretanto, a esclerose glomerular só foi significativamente mais freqüente no grupo submetido a nefrectomia direita. Os resultados indicam que a perda física dos néfrons e não a perda isolada de sua função excretora, foi

necessária para desencadear hipertrofia glomerular e esclerose.

O PAPEL DO ENDOTÉLIO E DAS CÉLULAS MESANGIAIS NA LESÃO GLOMERULAR

A contiguidade das células endoteliais com as mesangiais favorece a interação biológica desses dois tipos de estruturas. Desse modo, as substâncias por elas liberadas atuam como agentes parácrinos⁴².

As células mesangiais tem um papel central na microcirculação glomerular. Assemelham-se muito às células musculares lisas, contraindo-se, por exemplo, em resposta, a agonistas específicos como AU II, fator ativador das plaquetas, tromboxano A₂ e endotelina^{42,43}. A contração é inibida pelo GMP_c da célula mesangial cuja síntese se faz via ativação da guanil-ciclase. O fator relaxador do endotélio (FRED) e atriopeptídeos modulam a síntese da guanil-ciclase pela própria célula mesangial^{44,45}.

O endotélio glomerular, além de dar origem ao FRED, libera também PGI₂^{45, 46}. No lado luminal do capilar glomerular, a PGI₂ e o FRED interagem, sinergisticamente, e diminuem a adesão e agregação plaquetária⁴⁷. No lado mesangial, contrabalançam os efeitos de agentes mesângioconstrictores⁴². Raj e col⁴⁹ admitem que a lesão do endotélio glomerular, causada pela hipertensão, resultaria na perda de sua função anti-trombogênica e em modificações da microcirculação glomerular, devido ao desequilíbrio entre contração e relaxamento do mesângio.

Já se disse, que a AU II, em doses subpressoras, contrai o mesângio, contribuindo para a captação de macrocélulas e diminuin-

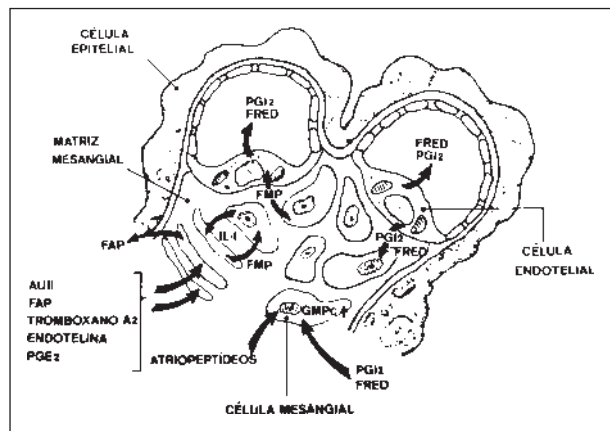
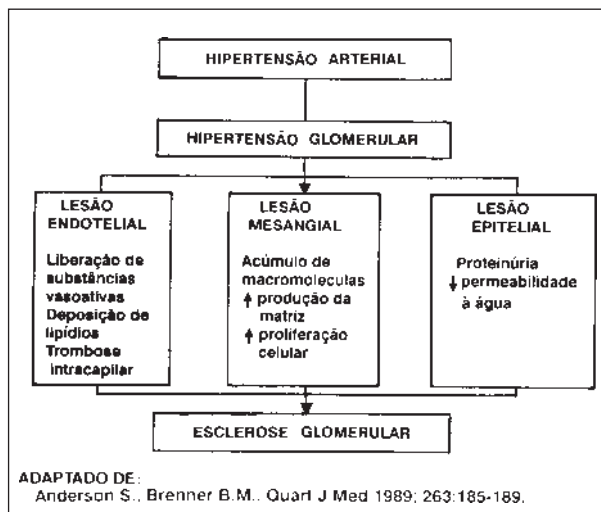


Fig. 6 - O papel do Endotélio e do Mesângio na gênese da glomeruloesclerose. FRED = fator relaxador do endotélio; PGI₂ = prostaciclina; FAP = fator ativador plaquetário; IL = interleucina 1; FMP = fator mitogênico plaquetário.



ADAPTADO DE:
Anderson S., Brenner B.M., Quart J Med 1989; 263:185-189.

Fig. 7 - Efeitos da hipertensão arterial sobre o endotélio, mesângio e epitélio glomerular. Início e progressão da glomeruloesclerose.

do o clearance das mesmas⁴². O aprisionamento das macrocélulas estimula fenômenos inflamatórios locais, e a proliferação celular⁴⁹.

As células mesangiais liberam também prostanóides⁴⁴, interleucina¹ e fator mitogênico das plaquetas⁴⁹⁻⁵¹. As citocinas atuam sobre o próprio mesângio, autocrinamente e sobre as células endoteliais, exercendo sobre elas efeito parácrino. O fator mitogênico plaquetário é estimulado pela AU II, vasopressina e serotonina e induz proliferação das células mesangiais⁵² (fig 6 e 7).

Estudos em Humanos

Goldring e col, em 1941⁵³, mostraram que as modificações mais precoces da hemodinâmica renal na hipertensão estabelecida ocorriam na função excretora tubular, que se reduzia, associada à uma diminuição, também, do fluxo plasmático renal. O RFG desse grupo de hipertensos se mantinha normal, o que levou os pesquisadores a imaginarem que a resistência eferente era maior que a aferente. Em 1951, Gomes⁵⁴ mostrou que o problema hemodinâmico renal de seus hipertensos essenciais residia na arteríola aferente. Com esses resultados, as alterações funcionais se superpunham às morfológicas, embora se mostrasse, mais tarde, que o aumento da resistência não era fixo e podia ser reduzido pela febre, pirógenos e o próprio sono⁵⁵. Mais recentemente, utilizando-se Xe¹³³ e técnicas angiográficas demonstrou-se que redução no fluxo sanguíneo renal predominava nas áreas corticais^{55,56}.

Uma das principais observações de que poderia haver um defeito na arteríola aferente que permitiria a transmissão da pressão sistêmica alteada aos glomérulos foi feita por Lowenstein e col⁵⁷ que, em 1970, notaram aumento na pressão em cunha da veia renal num grupo de hipertensos essenciais.

Por outro lado, a avaliação da função renal de indivíduos submetidos à nefrectomia unilateral mostrou que não havia alteração da longevidade, ou aumento de incidência de hipertensão arterial, proteinúria e insuficiência renal^{58, 59}. Contudo, estudos prospectivos, a longo prazo, inclusive em doadores de rim, apontaram para a maior freqüência de hipertensão e proteinúria leve nesses pacientes, ainda que a função renal tivesse se mantido estável^{60, 61}.

Novick e cols⁶² apresentaram, recentemente, os resultados de um "follow-up", de vários anos, conduzido em grupo de 14 pacientes, submetidos à nefrectomia parcial de seus rins solitários para ressecção de carcinoma renal. Nesse estudo, a redução da massa renal foi mais radical, fazendo com que a situação se assemelhasse aos modelos animais. Embora a função renal tenha se mantido estável, ao longo do estudo, em quase todos os pacientes, 13 deles desenvolveram proteinúria que variou de leve para severa. Nos quatro indivíduos submetidos a biópsia renal, por terem proteinúria importante (> 1,0 g/dia), glomeruloesclerose focal e segmentar foi registrada em três. DRT, que exigiu tratamento dialítico, desenvolveu-se em dois componentes do grupo.

Há que se considerar, porém, que não existem provas diretas de aumento da pressão intraglomerular em humanos. A fração de filtração tem sido apontada como medida indireta da pressão glomerular, mas o parâmetro é sujeito às variações das técnicas de "clearance", já que depende da estimativa do FPRE e do RFG. Nos últimos anos, a disponibilidade de drogas que intervêm na hemodinâmica renal, como os inibidores da enzima de conversão (IEC) tem auxiliado consideravelmente a compreensão do problema.

RESULTADOS DA INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA SOBRE A PERDA DA FUNÇÃO RENAL

Os efeitos sobre a hemodinâmica renal da terapêutica anti-hipertensiva vem sendo conhecidos pelos resultados de estudos, muitos deles a curto prazo, que utilizam a resposta de indi-

caes funcionais, tais como o FPRE, o RFG, a FF, a RVR, às várias drogas.

Um exemplo clássico de drogas que reduzem a pressão arterial sistêmica, mas que aumentam a resistência capilar pós-glomerular e a pressão glomerular, são os diuréticos e os vasodilatadores de ação direta. Ratos com redução de 5/6 da massa renal⁶³ e ratos com hipertensão DOCASAL⁶⁴, normalizam a pressão arterial com a terapêutica "tríplice" (hidralazina, tiazídicos e reserpina). Mas o tratamento não protege contra a instalação e progressão do dano renal, já que promove hipertensão glomerular resultante do declínio, droga-induzido, da resistência arteriolar aferente.

Em humanos, Ruilope e col⁶⁵ analisaram o curso clínico de 120 hipertensos essenciais que foram submetidos a terapêutica antihipertensiva durante 9 anos com diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos e vasodilatadores. Após esse período, 17,5% dos hipertensos desenvolveram proteinúria acima de 300 mg/dia embora o RFG se mantivesse estável. A única diferença entre o grupo que apresentou proteinúria, daquele em que ela esteve ausente, foi a pressão arterial diastólica e os níveis de ácido úrico séricos, maiores, no início do estudo, naqueles com proteinúria. Tais resultados indicam que o tratamento apenas com diuréticos, ou a combinação de diuréticos, vasodilatadores ou bloqueadores beta, reduzem, eficientemente, a pressão arterial mas não protegem, a longo prazo, a função renal de todos os hipertensos.

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

A administração aguda e crônica de IEC a hipertensos essenciais aumenta o fluxo plasmático renal e reduz a resistência vascular renal. Os IEC agem como protetores da hemodinâmica renal, promovendo dilatação das arteríolas eferentes e diminuindo não só o estado hipertensivo intraglomerular como a contratilidade das células mesangiais. O aumento do fluxo plasmático renal ocorre sem elevação do RFG, o que diminui a fração de filtração⁶⁷⁻⁶⁸.

Em ratos, com massa renal funcional reduzida a 1/6, o Enalapril previne a elevação na pressão glomerular, e reduz a excreção de proteínas e o surgimento de esclerose glomerular⁶⁹.

Uma controvérsia que ainda persiste, é se os IEC seriam igualmente - efetivos no controle da pressão arterial e na preservação do dano renal das distintas categorias de hipertensos

essenciais (com relação aos níveis de atividade plasmática de renina, padrões de função e hemodinâmica renal e capacidade de excretar sódio).

Esse aspecto foi recentemente avaliado em nossos laboratórios através de um protocolo que estudou os efeitos da administração prolongada de Enalapril (12 semanas) sobre a hemodinâmica renal de 15 pacientes com hipertensão essencial leve e moderada e que foram divididos em dois grupos de acordo com a sua atividade plasmática de renina (APR). Uma APR de 2 ng/ml/h (valor da média da distribuição da APR obtida em população normotensa) foi o nível discriminatório para a separação em grupo 1 (G1) constituído de 7 hipertensos com APR média de 3,3 ng/ml/h e grupo 2 (G2) constituído por 8 indivíduos cuja APR média foi de 0,86 ng/ml/h. Como pode ser visto na Figura 9, o Enalapril reduziu significativamente a PAM em ambos os grupos, normalizando a pressão arterial em 10 dos 15

pacientes. A APR foi significativamente ativada pelo Enalapril no G 1 e aumentou modestamente no G2. Em todos os pacientes tratados do G1, o cininogênio plasmático também aumentou significativamente, embora a elevação não fosse significativa no G2. Os estudos sobre a hemodinâmica e função renal mostraram que o Enalapril não modificou o RFG em ambos os grupos, mas aumentou, significativamente o FPRE no G1 e o reduziu, no G2. A RVR foi reduzida, após o tratamento, no G1 mas permaneceu inalterada no G2. A FF diminuiu, discretamente, após o tratamento, no G1, e aumentou no G2 (fig. 8).

Os resultados deste estudo sugerem que o subgrupo de hipertensos essenciais com APR normal ou elevada antes do tratamento, beneficiou-se efetivamente com a terapêutica com Enalapril. Além do controle da pressão arterial neste grupo, a droga aumentou o FPRE, não alterou o RFG e a FF, exercendo, assim, efeito protetor sobre a hemodinâmica renal. Os níveis plasmáticos totais de cininogênio também aumentaram nestes pacientes, sugerindo preservação do peptídeo do consumo, e sua disponibilidade para mediar a resistência periférica total e a resistência de circulações regionais específicas. No grupo com APR baixa, a redução da pressão arterial não foi tão significativa como no G1 e o IEC não atuou favoravelmente sobre a hemodinâmica renal, tendo reduzido o FPRE, aumentado a FF e mantido a RVR constante. O estudo também registrou que o aumento marcante da APR, após IEC, no G1 discriminou os hipertensos em que a renina atua como mediador das resistências vascular periférica total e renal. Além disso, a elevação significativa da APR após o IEC-APR reacional, apontou os pacientes que responderam adequadamente à administração da droga⁷⁰.

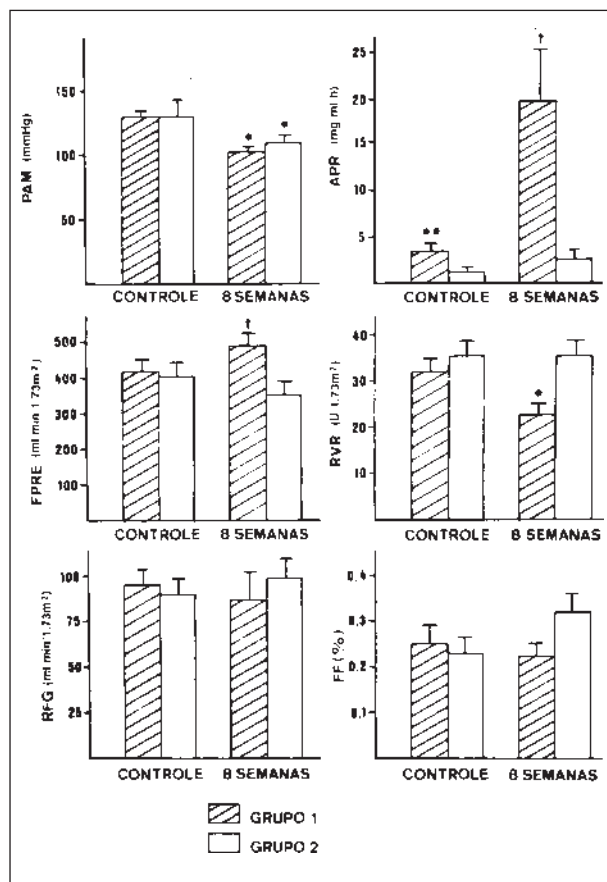


Fig. 8 - Alterações na pressão arterial média (PAM), fluxo plasmático renal efetivo (FPRE), ritmo de filtração glomerular (RFG), atividade plasmática de filtração (APF), resistência vascular renal (RVR) e fração de filtração (FF) após oito semanas de tratamento com Enalapril em pacientes com APR > 2 ng/ml/h (Grupo 1) e APR < 2 ng/ml/h (Grupo 2). Dados expressam média ± EPM. * P < 005 (pós-tratamento vs pré-tratamento); ** p < 01 (G1 vs G2, pré-tratamento). G1 = Grupo 1; G2 = Grupo 2. Ver referência n° 70.

Antagonistas de Cálcio (AC)

Os AC têm sido amplamente empregados como agentes anti-hipertensivos em diferentes grupos de pacientes incluindo os portadores de insuficiência renal crônica. Os principais efeitos dos AC sobre a função renal de indivíduos normotensos e hipertensos estão expostos na tabela I.

Os resultados são um sumário dos principais estudos publicados até 1987 e demonstram que os AC causam importante vasodilatação em hipertensos essenciais, aumentam o RFG, prin-

TABELA I — Efeitos dos antagonistas de cálcio sobre a função renal de hipertensos.	
Função afetada	Efeitos
FPR que	Vasodilatação maior em hipertensos
RFG	em normotensos Eleva-se principalmente quando RFG < 80 ml/min
Função mesangial	Desconhecido
Transporte de sódio pelos túbulos	Desconhecido
Secreção renina	Elevação transitória; não se registram alterações durante administração prolongada
Secreção de Aldosterona	Não se registram alterações durante administração prolongada

RFG = Ritmo de filtração glomerular; FPR = Fluxo plasmático renal

Adaptado de:

Romero et al Hypertension 1987;10:141-151

principalmente em indivíduos cujo parâmetro é inferior a 80 ml/minuto, e reduzem a RVR em hipertensos mas não em normotensos⁷¹⁻⁷³.

Ao nosso ver, porém, duas questões importantes sobre os AC permanecem.

A primeira é formulada em função de dados obtidos do modelo clássico de hipertensão experimental em ratos que cursam com aumento do RFGNI, Q_A , P_G e insuficiência renal⁶³. Sabe-se que essas adaptações ajudam a manter o RFG em níveis normais, mas, com a persistência do processo contribuem para a destruição dos néfrons remanescentes. A intervenção, com dieta ou medicamentos, que reduzem a pressão dos glomérulos protege contra a perda progressiva dos mesmos, ainda que a pressão arterial não se reduza. Em contrapartida, drogas que preferencialmente dilatam a RA e reduzem a pressão sistêmica, não preservam a função renal⁷⁴. Se o efeito mais importante dos AC sobre a hemodinâmica renal fosse reduzir a RA, sua administração, a longo prazo, não resultaria em hipertensão glomerular persistente e deterioração da função renal?

Sobre os modelos experimentais (rim remanescente, hipertensão DOCA-SAL e REH) os AC atuam de modo pouco uniforme pois os resultados dependem do AC utilizado, da via de administração e se a droga foi usada aguda ou cronicamente. Se existem resultados que mostram que os AC, como o Verapamil, administrados cronicamente, não revertem a hipertensão glomerular⁷⁵, constatam-se, também, evidências de que a Nifedipina, por reduzir a pressão do glomérulo na mesma magnitude de um IEC⁷⁶, diminui a injúria glomerular de REH nefrectomizados unilateralmente.

Parece que os efeitos benéficos dos AC sobre a hemodinâmica renal dos vários modelos experimentais estariam relacionados à inibição do crescimento renal compensador⁷⁷, à inibição da agregação plaquetária⁷⁸, à prevenção de deposição de cálcio⁷⁹ e à diminuição no consumo de oxigênio e produção de radicais livres⁸⁰.

Contudo, os efeitos antihipertroóficos de alguns AC, vem sendo questionados por não persistirem após as primeiras semanas do uso da droga. Em 1990, o grupo de Raij⁸¹, comparou os resultados do tratamento anti-hipertensivo do AC TA-3090 com o Captopril, em ratos hipertensos Dahl sódio-sensíveis (DS), durante 5 semanas, e após terem sido submetidos a redução de cinco sextos da massa renal. Ambas as drogas causaram redução significativa e semelhante na pressão sistólica. Entretanto, apenas o Captopril reduziu a proteinúria, que inclusive aumentou nos ratos tratados com TA-3090. O uso do AC retardou, mas não preveniu a injúria glomerular progressiva. Quatorze dias após a ablação, o efeito protetor do AC associou-se a menor hipertrofia compensadora que não se manteve, porém, durante o tratamento a longo prazo.

A segunda questão freqüentemente levantada, por clínicos, cardiologistas e nefrologistas, é quanto as repercussões dos vários antagonistas de cálcio sobre a hemodinâmica renal e excreção de sódio de hipertensos essenciais. Teriam os diferentes AC, disponíveis no mercado, efeitos semelhantes sobre aos dois parâmetros?

O tratamento, a longo prazo, com Amlodipina, Nifedipina e Nitrendipina aumenta o RFG, o FPRE e a excreção de sódio de hipertensos essenciais^{82, 83}, permanecendo a dúvida se essas drogas, por aumentarem a perfusão renal e a filtração glomerular, não induziriam dano glomerular.

Outro ponto, ainda não bem esclarecido, é sobre os mecanismos que estariam envolvidos na natriurese. Inibiriam a resposta do “feedback” glomérulo-tubular? Redistribuiriam o fluxo sanguíneo renal ou teriam ação direta sobre o transporte de sódio tubular?

Com o objetivo de responder a tais perguntas nosso grupo organizou um protocolo para investigar os efeitos da Isradipina, um novo derivado dihidropiridínico, sobre a hemodinâmica renal e metabolismo de sódio.

A droga foi administrada durante 12 semanas (2,5 mg, duas vezes ao dia) após período de 4 semanas de “wash-out” e placebo. Parâmetros tais como reabsorção absoluta proximal e distal de sódio foram obtidos por cálculo, utilizando-se

o clearance de lítio e de sódio. O lítio foi medido por espectrofotometria de absorção atômica⁸⁴.

Após 12 semanas a Isradipina aumentou em 16% o FPRE e não alterou praticamente o RFG (-8,7 ml/min). A FF e RVR diminuíram, ambas significativamente. O clearance de lítio e a fração de excreção de lítio aumentaram, também significativamente. A reabsorção proximal de sódio diminuiu e a distal aumentou, ambas significativamente, o que explica um clearance de sódio inalterado após, a normalização da pressão arterial. As mudanças na atividade plasmática de renina e nas concentrações séricas de aldosterona não tiveram significado estatístico (fig. 9 e 10).

Os resultados mostram que a Isradipina atua em ambas as resistências glomerulares, diminuindo-as, já que o FPRE aumentou e o RFG permaneceu inalterado, embora a FF e a RVR tenham se reduzido. A Isradipina não promoveu hiperfiltração glomerular, exercendo, desse modo, um efeito certamente protetor sobre a hemodinâmica renal quando administrada cronicamente.

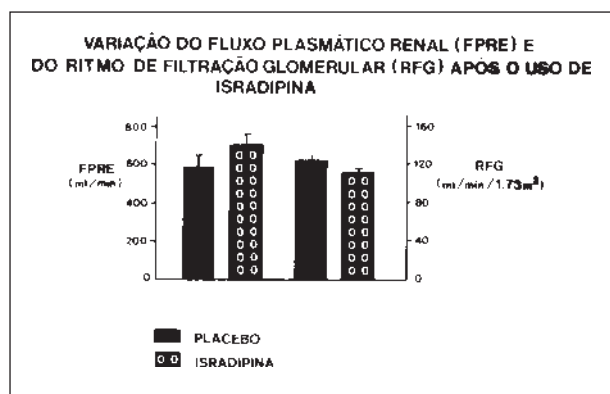


Fig. 9 - Efeitos da Isradipina sobre o ritmo de filtração glomerular (RFG) e fluxo plasmático renal (FPRE). O FPRE aumentou 16% e o RFG diminuiu 8,7 ml/min em relação a fase placebo.

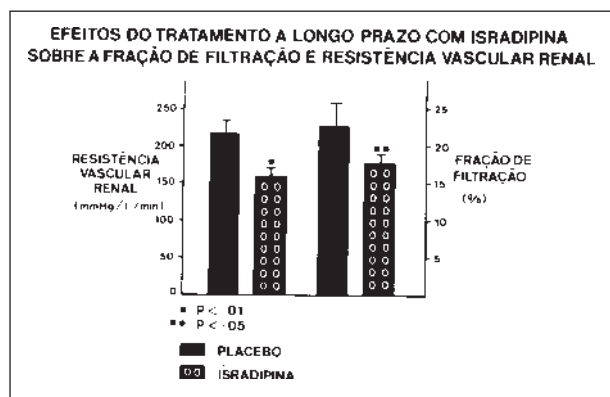


Fig. 10 - Efeitos da Isradipina sobre a fração de filtração (FF) e Resistência Vascular Renal (RVR). Observar a redução significativa de ambos os parâmetros durante o tratamento com Isradipina.

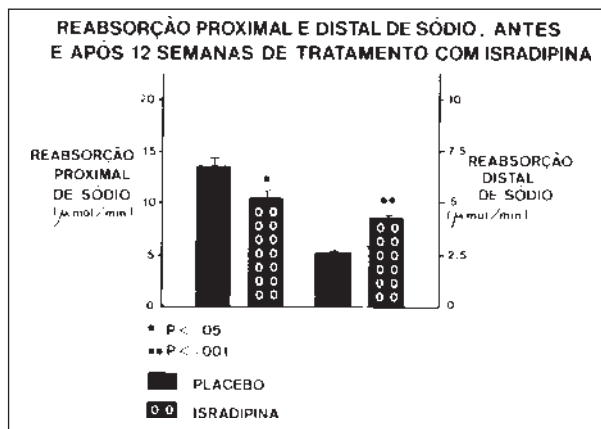


Fig. 11 - Efeitos da Isradipina sobre a Reabsorção proximal de sódio (RPS) e Reabsorção distal de sódio (RDS). A redução na reabsorção proximal é contrabalançada pelo aumento da reabsorção distal.

Além disso, a droga causa diminuição significativa da reabsorção proximal de sódio que não se acompanha de aumento no fluxo urinário e do clearance de sódio, 2 a 3 horas após a dose matinal. Contudo, a reabsorção distal também aumenta o que indica que os efeitos natriuréticos da Isradipina sobre os túbulos proximais, são contrabalançados por mecanismos compensadores nos túbulos distais (fig. 11). Pellersen e col⁸⁵ relataram que uma natriurese pós-dose estava presente após 2 anos de uso ininterrupto de Isradipina. Nossos dados não confirmaram a natriurese pós-dose, mas mostraram que a homeostase de sódio se manteve, a despeito da redução da pressão arterial. Pode-se dizer que Isradipine além de controlar a pressão arterial, atenua a hiperfiltração glomerular e mantém estável a função excretora de sódio ao longo de seu uso prolongado. Isto nos faz crer que a droga tem um efeito protetor sobre a função e hemodinâmica renais de hipertensos essenciais.

Concluindo, o agente anti-hipertensivo ideal para prevenir e tratar as alterações morfo-funcionais renais que acompanham a hipertensão arterial essencial seria aquele que na fase mais precoce do processo reverteria o aumento tanto da resistência vascular renal como da periférica (anormalidades funcionais), e tardiamente, no estágio de doença instalada, quando ocorre perda crítica da massa renal, modulasse ambas as pressões sistêmica e do capilar intraglomerular. A redução da hipertensão sistêmica previne o desenvolvimento da nefrosclerose arteriolar, enquanto, o controle da hipertensão glomerular poderá impedir o desenvolvimento de glomerulosclerose e a evolução para DRT.

REFERÊNCIAS

1. Shulman NB, Ford CE, Hall WD et al – Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function: results from Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension*, 1989; 13 (suppl): 180-3.
2. Whelton PK, Klag MJ – Hypertension as a risk factor for renal disease. Review of clinical and epidemiological evidence. *Hypertension*, 1989; 13 (suppl): 119-27.
3. Natural High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension and Chronic Renal Failure – National High Blood Pressure Education Program. *Arch Intern Med*, 1991; 151: 1280-7.
4. US Renal Data System – USRDS 1989 Annual Data Report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institute of Health. August, 1989.
5. Mahomed FA – Some of the clinical aspects of chronic Bright's disease, citado por Schwartz, GL, Strong, CG in *Renal Parenchymal Involvement in Essential Hypertension*. *Med Clin N Am*, 1 1987; 7 1: 843-58.
6. Kinkaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA – The clinical course and pathology of hypertension with papilledema. *Quart J Med*, 1958; 27: 117-53.
7. Mroczek WJ, Davidov M, Gavrilovich L et al – The value of aggressive therapy in the hypertensive patient with azotemia. *Circulation*, 1969; 15: 893-904.
8. Mandani BH, Lim SV, Mahurkar SD et al – Recovery from prolonged renal failure in patients with accelerated hypertension. *N Engl J Med*, 1974; 291: 1343-4.
9. Perera GA – Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis*, 1955; 1: 83-6.
10. Birkenhager WH, Schalekamp MADH – Control Mechanisms in Essential Hypertension Amsterdam. Elsevier Scientific, 1976.
11. Bosh JP, Sacaggi A, Lauer A et al – Renal functional reserve in humans. Effects of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med*, 1983; 75: 943-50.
12. Bosh JP, Lew S, Glabman S et al – Renal hemodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and disease kidneys. *Am J Med*, 1986; 81: 809-15.
13. Losito A, Fortunati F, Zampi I et al – Impaired renal functional reserve and albuminuria in essential hypertension. *Brit Med J*, 1988; 296: 1562-4.
14. Carvalho FJW, Fagundes VGA, Duarte AVB et al – Response to protein loading in normal and hypertensive kidneys. *Hypertension*, 1991; 17: 53. Abstract.
15. Eccleston-Joyner CA, Gray SD – Artery hypertrophy in the fetal and neonatal spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, 1988; 12: 513-8.
16. Blackshear JL, Garnic D, Williams GH et al – Exaggerated renal vasodilator response to calcium entry blockade in first-degree relatives of essential hypertensive subjects. *Hypertension*, 1987; 9: 384-9.
17. Parving HH, Jensen HE, Mogensen CF et al – Increased urinary albumin rate in benign essential hypertension. *Lancet*, 1974; i: 1 190-2.
18. Grunfeld B, Perelstein E, Sinsolo R et al – Renal functional reserve and microalbuminuria in offspring of hypertensive parents. *Hypertension*, 1990; 15: 257-61.
19. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG et al – Hyperfiltration in remnant nephrons: a potential adverse response to renal ablation *Am J Physiol*, 1981; 241: F85-F93
20. Raij L – Role of hypertension in progressive glomerular injury in glomerulonephritis. *Hypertension*, 1986; (8 (suppl D): 130-3.
21. Brenner BM, Humes DH – Mechanisms of glomerular ultrafiltration. *N Engl J Med*, 1977; 297: 148-54.
22. Chanutin A, Ferris Jr EB – Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. I. Controle diet. *Arch Intern Med*, 1932; 42: 767-87.
23. Wilson C, Byron FB – Renal changes in malignant hypertension; experimental evidence. *Lancet*, 1939; i: 136-42.
24. Hill GS, Heptinstall RH – Steroid induced hypertension in the rat: a microangiographic and histologic study on the pathogenesis of hypertensive vascular and glomerular lesions. *Am J Pathol*, 1968; 52: 1-20.
25. Dworkin LD, Hostetter TH, Rennke HG et al – Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxicorticosterone salt hypertension. *J Clin Invest*, 1984; 73: 1448-61.
26. Arendshorst WJ, Beierwaltes WH – Renal and nephron hemodynamics in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol*, 1979; 236: F246-F251.
27. Bank N, Alterman L, Aynedian HS – Selective deep nephron hyperfiltration in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. *Kidney Int*, 1983; 24: 185-91.
28. Dworkin LD, Feiner HD – Evidence for hemodynamically mediated glomerular injury in uninephrectomized (UNX) spontaneously hypertensive rats (SHR). *Kidney Int*, 1984; 25: 243. Abstract.
29. Yoshida Y, Fogo A, Ickikawa K – Glomerular hypertrophy has a greater impact on glomerular sclerosis than the adaptive in remnant nephrons. *Kidney Int*, 1988; 33: 327A. Abstract.
30. Meyer TW, Anderson S, Rennke HG et al – Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int*, 1987; 31: 752-9
31. Levens NR, Peach MJ, Carey RM – Role of the intrarenal non-angiotensin system in the control of renal function. *Circ Res*, 1981; 48: 157-67.
32. Ichikawa I, Brenner BM – Glomerular actions of angiotensin II. *Am J Med*, 1984; 76: 43-9.
33. Navar LG – Physiological role of the intrarenal renin-angiotensin system. *Fed Proc*, 1986; 45: 1411-3.
34. Dzau VJ, Ingelfinger Jr – Molecular biology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system. *J Hypertens*, 1989; 7 (Suppl 7): 53-8.
35. Schor N, Ichikawa I, Brenner BM – Mechanisms of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in the rat. *Kidney Int*, 1981; 20: 442-51.
36. Blantz RC, Gabbai FB – Glomerular hemodynamics in pathophysiologic conditions. *Am J Hypertens*, 1989; 2: 2085-125.
37. Ingelfinger JR, Pratt RE, Ellison KE et al – Angiotensinogen mRNA is expressed in both rat renal cortex and medulla. *J Hypertens*, 1986; 4 (Suppl 6): S434-6.
38. Rosman JB, te wee PM, Meijer S et al – Prospective randomized trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet*, 1984; ii: 1291-6.
39. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I – The progression of renal disease. *N Engl J Med*, 1988; 318: 1657-66.
40. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH – Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*, 1982; 307: 652-60.
41. Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I – Glomerular hemodynamic changes vs hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int*, 1989; 35: 654-60.
42. Raij L, Keane WF – Glomerular mesangium: its function and relationship to angiotensin II. *Am J Med*, 1985; 79: 24-36.
43. Simonsen MS, McDermott RG, Njokn N et al – Endothelium stimulates mitogenesis in quiescent rat mesangial cells. *Kidney Int*, 1989; 35: 184. Abstract.
44. Appel RG, Wang J, Simonsen MS et al – A mechanisms by which atrial natriuretic factor mediates its glomerular actions. *Am J Physiol*, 1986; 251: F1036-42.
45. Schlytz PJ, Raij, Schorer A – Endothelium-derived relaxing factor increase cGMP levels in mesangial cells. *Hypertension*, 1988; 12: 334. Abstract.
46. Mene P, Dunn MJ – Eicosanoids and control of mesangial cell contraction. *Circ Res*, 1988; 62: 916-25.
47. Moncada S, Radomski MW, Palmer RMJ – Endothelium-derived relaxing factor: identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function. *Biochem Pharmacol*, 1988; 37: 2495-501.
48. Raij L, Schultz PJ, Tolins JP – Possible mechanism for the renoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens*, 1989; 7 (Suppl 7): S33-7.
49. Lovett DH, Haensch GM, Goppett M et al – Activation of glomerular mesangial cells by the terminal membrane attack complex of complement. *J Immunol*, 1987; 138: 2473-80.
50. Lovett DH, Martin M, Brusten S et al – Interleukin I (IL-I) and the glomerular mesangium III: IL-I dependent stimulation of mesangial cell protein kinase activity. *Kidney Int*, 1988; 34: 26-36.
51. Shultz PJ, Di Corleto PE, Silver BJ et al – Mesangial cells express PDGF mRNAs and proliferate in response to PSGF. *Am J Physiol*, 1988; 255: F674-84.

52. Jaffer F, Shultz P, Abboud HE – Stimulation of human mesangial cell mitogenesis by serotonin and other vasoactive agents. *Clin Res*, 1987; 35: 548A.
53. Goldring W7 Chasis H, Ranges HA et al – Effective renal blood flow in subjects with essential hypertension. *J Clin Invest*, 1941; 20: 637-42.
54. Gomez DM – Evaluation of renal resistances, with special reference to changes in essential hypertension. *J Clin Invest*, 1951; 30: 1143-9.
55. Ladefoged J, Pedersen F – Renal blood flow in patients with hypertension. *Clin Sci*, 1969; 37: 253-8.
56. Hollenberg NK, Epstein M, Basch RI et al – "No man's land" of the renal vasculature. An arteriographic and hemodynamic assessment of the interlobar and arcuate arteries in essential and accelerated hypertension. *Am J Med*, 1969; 47: 845-54.
57. Lowenstein J, Beranbaum ER, Chassis H et al – Intrarenal pressure and exaggerated natriuresis in essential hypertension. *Clin Sci*, 1970; 38: 359-65.
58. Kretschmer HL – Life after nephrectomy. *JAMA*, 1943, 121: 473-8.
59. Goldstein AE – Longevity following nephrectomy. *J Urol*, 1956; 76: 31-41.
60. Vicenti F, Amend JR WJC, Koysen G et al – Long term renal function in kidney donors. *Transplantation*, 1983; 36: 626-9.
61. Hakin RM, Glodszter RC, Brenner BM – Hypertension and proteinuria: long term sequelae of uninephrectomy in humans. *Kidney Int*, 1984; 25: 930-6.
62. Novick AC, Gephardt G, Guz B et al – Long term follow-up after partial removal of a solitary kidney. *N Engl J Med*, 1991, 325: 1058-62.
63. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM – Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest*, 1986; 77: 1993-2000.
64. Dworkin LD, Feiner HD, Randazzo J – Glomerular hypertension and injury in desoxicorticosterone-salt rats on antihypertensive therapy. *Kidney Int*, 1987; 31: 718-24.
65. Ruilope LM, Alcazar JM, Hernandez E et al – Does an adequate control of blood pressure protect the kidney in essential hypertension? *J Hypertens*, 1990; 8: 525-31.
66. Ventura HO, Frohlich ED, Messerli FH et al – Cardiovascular effects and regional blood flow distribution associated with angiotensin converting enzyme inhibition (Captopril) in essential hypertension. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 1023-6.
67. Garavaglia GE, Messerli FH, Nunez BD et al – Immediate and short term cardiovascular effects of a new converting enzyme inhibitor (Lisinopril) in essential hypertension. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 912-6.
68. Frohlich E – Angiotensin converting enzyme inhibitors. Present and future. *Hypertension*, 1989, 13 (Suppl 1): 1-125-30.
69. Meyer TW, Anderson S, Rennke H et al - Converting enzyme inhibitor therapy limits progressive glomerular injury in rats with renal insufficiency. *Am J Med*, 1985; 79 31-66
70. Oigman W, Fagundes VGA, Francischetti EA – Efeitos distintos do Enalapril sobre a hemodinamica renal de pacientes com hipertensao essencial. *Rev Bras Med*, 1990; 47: 186-92.
71. Loutzenhiser R, Epstein M – Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics. *Am J Physiol*, 1985; 249: F619-29.
72. Loutzenhiser R, Epstein M, Horton C et al – Reversal by the calcium antagonist nisoldipine of norepinephrine-induced reduction of GFR: evidence for preferential antagonism of preglomerular vasoconstriction. *J Pharmacol Exp Ther*, 1985; 232: 382-7.
73. Sunderrajan S, Reams G, Bauer JH – Renal effects of diltiazem in primary hypertension. *Hypertension*, 1986; 8: 238-42.
74. Benstein JA, Dworkin LD – Renal vascular effects of calcium channel blockers in hypertension. *Am J Hypertension*, 1990; 3: 305S-12S.
75. Pelayo JC, Harris DCH, Shanley PF et al – Glomerular hemodynamic adaptations in remnant nephrons effects of verapamil. *Am J Physiol*, 1988; 254 (3 part 2): F425-31.
76. Dworkin LD, Parker M, Feiner HD et al – Renal protective actions of Nifedipine and Enalapril: averting the hypertrophied, hypertensive glomerulus. *Kidney Int*, 1990; 37: 504. Abstract.
77. Dworkin LD, Parker M, Feiner HD – Nifedipine decreases glomerular injury in rats with remnant kidneys by inhibiting glomerular hypertrophy. *Kidney Int*, 1989; 5: 427. Abstract.
78. Dale J, Landmark KH, Myhre E – The effect of Nifedipine, a calcium antagonist, on platelet function. *Am Heart J*, 1983; 105: 1 03 -5.
79. Harris DC, Hammond WS; Burke TJ et al – Verapamil protects against progression of experimental chronic renal failure. *Kidney Int*, 1987; 31: 41-6.
80. Harris DC, Chan L, Schrier RW – Remnant kidney hypermetabolism and progression of chronic renal failure. *Am J Physiol*, 1988, 254 (2 part 2): F267-76.
81. Tolins DC, Raij L – Comparison of converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertensive glomerular injury. *Hypertension*, 1990; 16: 452-61.
82. Bauer JH, Reams JP – Do calcium antagonists protect the human hypertensive kidney. *Am J Hypertens*, 1989; 2: 173S-8S.
83. Francischetti EA, Carvalho FJW, Fagundes VGA et al – Hemodynamic changes in human hypertensive kidney after chronic nitrendipine monotherapy. Response to protein loading. *Am J Hypertens*, 1991; 4 (5), Part 2: 87A. Abstract.
84. Amdisen A – Serum lithium determinations for clinical use. *Scand J Clin Lab Inest*, 1967; 20: 104-8.
85. Pedersen OL, Krussel LR, Sihm I et al – Long term effects of isradipine on blood pressure and renal function. *Am J Med*, 1989; 86 (Suppl 4A): 15-8.