CARDIOLOGIA
TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXI

Capítulo 2

NEFROESCLEROSE HIPERTENSIVA: REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

JOSÉ DE RIBAMAR BARROSO JUCÁ NETO[1]
PEDRO IUGHETTI MORAIS[2]
ANDRÉ BESSA AGUIAR[1]
THIAGO BORBA GUIMARÃES[2]
CARLOS ALEXANDRE LEITE PEREIRA FILHO[2]
FABIANA ROCHA BOTELHO DE OLIVEIRA[3,4]

1. Médico pelo Centro Universitário Christus - Unichristus.
2. Discente do curso de medicina do Centro Universitário Christus - Unichristus.
3. Docente do curso de medicina do Centro Universitário Christus - Unichristus.
4. Médica pelo Hospital do Coração de Messejana – Dr. Carlos Alberto Studart Gomes

Palavras-chave
Nefroesclerose; Hipertensão; Tratamento.

DOI 10.59290/978-65-6029-248-2.2

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A nefroesclerose arteriolar hipertensiva é uma condição renal decorrente de lesões crônicas nos vasos sanguíneos, glomérulos e tecidos tubulointersticiais, que podem ser causadas pela hipertensão arterial persistente evoluindo para insuficiência renal progressiva. No Brasil, a nefroesclerose hipertensiva representa a principal causa de doença renal crônica em estágio terminal, apresentando maior incidência entre a população negra, que possui um risco oito vezes maior em relação aos brancos devido a variações genéticas (CARRIAZO *et al.*, 2020; HARUHARA *et al.*, 2015).

Do ponto de vista fisiopatológico, a nefroesclerose hipertensiva pode ser caracterizada histologicamente por acometimentos tubulointersticiais, vasculares e glomerulares decorrentes do aumento do nível arterial e seu impacto nos vasos renais. Na forma benigna, os achados incluem hipertrofia da camada média dos vasos e arterioloesclerose hialina, levando à redução do fluxo sanguíneo resultando na perda de néfrons, agravando a insuficiência renal. Já na forma maligna, a elevação súbita e severa da pressão arterial causa necrose fibrinoide e arteriolosclerose hiperplásica, comprometendo gravemente a circulação renal e gerando isquemia (COSTANTINO *et al.*, 2021; FREEDMAN & COHEN, 2015).

O diagnóstico é predominantemente clínico, o que pode comprometer a precisão diagnóstica, contribuindo para o aumento dos casos de progressão para doença renal crônica. Em situações específicas, a confirmação diagnóstica pode requerer biópsia renal, como doença renal crônica de causa incerta, proteinúria, hematúria ou rins de tamanho normal. No entanto, a biópsia apresenta baixa sensibilidade (17%) e alta especificidade (94%) para este diagnóstico (HALLAN *et al.*, 2020; QIU *et al.*, 2022).

O tratamento da nefroesclerose hipertensiva é baseado em três pilares: controle da pressão arterial, proteção da microvasculatura glomerular e redução do dano celular/molecular que causa fibrose. O controle pressórico é o principal fator para reduzir a progressão do dano renal. Apesar da melhora no prognóstico com fármacos anti-hipertensivos, 32% dos pacientes confirmados por biópsia evoluem para doença renal terminal. Fatores como idade, etnia, proteinúria e taxa de filtração glomerular podem influenciar a evolução (FREEDMAN & COHEN, 2015; FANELLI *et al.*, 2023).

O presente estudo tem como objetivo esclarecer as definições e os critérios de identificação da nefroesclerose hipertensiva e compreender qual o tratamento que retarda diretamente a evolução natural da doença.

MÉTODO

Esse estudo é uma revisão livre e narrativa da literatura (ROTHER, 2007; SNYDER, 2019) e um estudo qualitativo (PEREIRA *et al.*, 2018) escrito com base em artigos científicos recuperados na base de dados PUBMED, utilizando as palavras-chave *"Nephrosclerosis", "Hypertension", "Clinical Diagnosis"* e *"Treatment"*, na temporalidade compreendida dos últimos 10 anos. A busca resultou em 178 artigos, dos quais apenas 20 foram utilizados na produção científica do presente estudo. Os outros 158 artigos foram descartados devido aos critérios de exclusão, os quais foram: artigos duplicados, DOI inválido ou não correspondente à publicação, não possuir palavras-chave, título ou resumos relacionados ao tema, relatos de caso, estudos em modelo animal e artigos com restrição de acesso online, por serem pagos ou apresentarem outras limitações para download. Os dados coletados nos artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram utilizados

de forma descritiva em tópicos subsequentes de importância fundamental para a construção do conhecimento acerca do tema abordado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Definição e epidemiologia

A nefrosclerose arteriolar hipertensiva surge quando a hipertensão arterial crônica lesa pequenos vasos sanguíneos, glomérulos e tecidos tubulointersticiais, podendo, em alguns casos, evoluir para insuficiência renal progressiva. Divide-se em dois tipos: benigna, que corresponde a forma mais crônica decorrente de HAS de longa data, e maligna, que consiste em injúria renal associada à hipertensão maligna (níveis pressóricos bastante elevados agudamente) (CARRIAZO *et al.*, 2020; HARUHARA *et al.*, 2015).

Apesar de a HAS ser causa estabelecida de doença renal, existem alguns conflitos conceituais que necessitam ser conhecidos. O primeiro deles é que boa parte dos pacientes que são diagnosticados com nefroesclerose hipertensiva apresentam creatinina elevada (> 1,5 mg/dl) compatível com insuficiência renal, o que gera uma dúvida sobre qual das duas entidades surgiu inicialmente. O segundo se associa às alterações renais encontradas na histopatologia da nefroesclerose benigna, as quais não são específicas dessa doença, já que podem aparecer, por exemplo, em pacientes com diabetes mellitus (CARRIAZO *et al.*, 2020; HARUHARA *et al.*, 2015; LIANG *et al.*, 2016).

Sabe-se que a raça negra se configura como o principal fator de risco para o desenvolvimento da nefroesclerose, sendo o risco 8 vezes maior do que em pacientes brancos, mesmo com controle pressórico adequado. O que pode explicar esse risco aumentado são as variações encontradas no gene da apoliproteína 1 (APOL1), as quais estão presentes com maior frequência nos afrodescendentes e elevam as chances de desenvolvimento de lesão renal (CARRIAZO *et al.*, 2020; HARUHARA *et al.*, 2015; LIANG *et al.*, 2016).

No Brasil, a nefroesclerose hipertensiva é a primeira causa de doença renal crônica em estágio terminal, seguida pela doença renal do diabetes. Tais dados estatísticos vão de encontro aos dos países mais desenvolvidos, nos quais o diabetes mellitus é a primeira causa de rins terminais. Quando se avalia exclusivamente a raça negra, a nefroesclerose hipertensiva é responsável por 35-40% dos casos de doença renal terminal (CARRIAZO *et al.*, 2020; HARUHARA *et al.*, 2015; LIANG *et al.*, 2016).

Em contrapartida, apesar de a nefroesclerose hipertensiva ser uma causa importante de "rins terminais", essa entidade ocorre em menos de 2% dos pacientes após 5 anos de HAS e esse dado pode ser esclarecido pelos seguintes fatores: alto número de pacientes hipertensos, insuficiência renal, que progride lentamente, e o fato de a maioria dos pacientes poder apresentar uma nefropatia primária agravada pela HAS (HARUHARA *et al.*, 2015; LIANG *et al.*, 2016).

Apesar de a porcentagem ser inferior a 2%, a prevalência de hipertensos é muito elevada, fazendo com que exista muitos indivíduos com nefroesclerose hipertensiva. Por ser lentamente progressiva, essa patologia pode não aparecer durante os primeiros anos de acompanhamento e a diferenciação entre nefropatia primária e hipertensiva pode ser difícil de ser realizada (CARRIAZO *et al.*, 2020; HARUHARA *et al.*, 2015).

Segundo o estudo MRFIT, com uma amostra de 322 mil pacientes hipertensos, foi constatada uma direta correlação entre o grau de hipertensão e o desenvolvimento de insuficiência renal crônica. Evidenciou-se risco aumentado em 1,9 vezes na hipertensão leve, 6,0 vezes na

hipertensão moderada e 11,2 vezes na hipertensão grave, o que sustenta as duas primeiras hipóteses citadas acima (CARRIAZO *et al.*, 2020; HARUHARA *et al.*, 2015; LIANG *et al.*, 2016).

Fisiopatologia

Histologicamente, a nefroesclerose hipertensiva é caracterizada por acometimento vascular, glomerular e tubulointersticial. O envolvimento dessas estruturas é decorrente do efeito dos níveis tensionais elevados sobre os vasos que, por sua vez, sofrem redução de seu lúmen por diferentes mecanismos, os quais serão descritos no decorrer do capítulo, com consequente isquemia glomerular e tubulointersticial. É importante salientar que o padrão histológico da lesão renal da nefroesclerose benigna e maligna é diferente, portanto, serão tratadas separadamente. Outro ponto relevante a ser previamente entendido consiste no fato de que o evento inicial da nefroesclerose é o acometimento arteriolar para, posteriormente, ocorrer o envolvimento glomerular (COSTANTINO *et al.*, 2021; ØVREHUS *et al.*, 2019; ØVREHUS *et al.*, 2020; FREEDMAN & COHEN, 2015).

Fisiopatologia da nefroesclerose benigna

Inicialmente, em consequência de um longo período de níveis pressóricos aumentados, ocorre lesão endotelial dos vasos renais, principalmente das artérias interlobulares e das arteríolas aferentes, os quais vão gerar respostas vasculares sobre esse estímulo do aumento da pressão hidrostática intraluminal (ØVREHUS *et al.*, 2019; FREEDMAN & COHEN, 2015).

Nessa condição, podem ser observados na histopatologia alguns achados, como a hipertrofia da camada média e a arterioesclerose hialina. A hipertrofia da camada média consiste em uma resposta adaptativa inicial ao aumento pressórico, o que acarreta uma significativa redução do lúmen vascular, com consequente redução do fluxo sanguíneo, podendo ocasionar isquemia glomerular. A arterioloesclerose hialina é definida pela presença de depósito de material hialino nas paredes das arteríolas aferentes, o que leva ao mesmo desfecho da hipertrofia da camada média: redução luminal e isquemia glomerular (ØVREHUS *et al.*, 2020; FREEDMAN & COHEN, 2015).

Com a diminuição do aporte sanguíneo para o glomérulo, ocorre o processo de glomeruloesclerose focal global (acometimento de alguns glomérulos por completo), ocasionando a perda do néfron. A esclerose glomerular é dividida em dois tipos: solidificado, quando todo o tufo capilar é acometido, e obsoleto, quando ocorre preenchimento da cápsula de Bowman com substância semelhante ao colágeno e atrofia do tufo capilar (ØVREHUS *et al.*, 2019; FREEDMAN & COHEN, 2015).

Como consequência da perda dos néfrons modificados pela glomeruloesclerose focal global, surge uma nova lesão renal: a glomeruloesclerose segmentar. Tal entidade é tipicamente associada com o aumento do tamanho dos néfrons remanescentes, os quais estão em processo de hiperfiltração decorrente da morte dos néfrons inicialmente esclerosados. Esse processo hiperfiltrativo também contribui significativamente para a evolução da insuficiência renal nesses pacientes (FREEDMAN & COHEN, 2015; KE e*t al.*, 2021; LIU *et al.*, 2018).

Além disso, ressalta-se que a isquemia tubular pode adicionar um componente inflamatório a todo esse processo, com a alteração de antígenos presentes nas células endoteliais, gerando nefrite intersticial crônica e atrofia tubular (FREEDMAN & COHEN, 2015; LIU *et al.*, 2018).

Fisiopatologia da nefroesclerose maligna

Nesse tipo, a injúria renal é decorrente de um aumento súbito na pressão arterial, onde a PA diastólica > 120-130 mmHg e a PA sistólica > 200-220 mmHg, comprometendo principalmente a íntima dos vasos e as artérias interlobulares (LIU *et al.*, 2018; SMITH *et al.*, 2020).

Na histopatologia, os dois achados mais comuns são a arteriosclerose hiperplásica e a necrose fibrinoide. A arteriosclerose é definida por uma proliferação miointimal e depósito laminar de fibras colágenas, de forma concêntrica, gerando um aspecto de "casca de cebola". A necrose fibrinoide é caracterizada por um infiltrado leucocitário e depósito de material eosinofílico composto por fibrina nas células de músculo liso de pequenas artérias e arteríolas (LIU *et al.*, 2018; ÁVILA *et al.*, 2019).

Tais achados histopatológicos levam a um estreitamento irreversível do lúmen vascular causando isquemia glomerular. Em fases mais tardias, pode-se desenvolver glomeruloesclerose focal e segmentar em decorrência da cicatrização de áreas necróticas e da isquemia (SMITH *et al.*, 2020; ÁVILA *et al.*, 2019).

Macroscopicamente, os rins podem estar com tamanho aumentado e com presença de várias petéquias em sua região cortical, decorrentes do rompimento de pequenos vasos e extravasamento sanguíneo para essa área, dando um aspecto de "rins em picada de pulga" (SMITH *et al.*, 2020; ÁVILA *et al.*, 2019).

Quadro clínico da nefroesclerose benigna

Os pacientes com padrão benigno do acometimento nefrológico apresentam classicamente hipertensão de longa data, usualmente caracterizada por alterações pressóricas por diferentes etiologias de base, retinopatia grau I e II, hipertrofia de ventrículo esquerdo associado a remodelamento patológico do músculo cardíaco, além de proteinúria de 24 horas acima de 1.500 mg em 24 horas, em conjunto com outros achados nefropáticos hipertensivos, como insuficiência renal progressiva e sedimentação urinária anômala (KOHAGURA *et al.*, 2019; FURUICHI *et al.*, 2017).

Indivíduos com nefroesclerose benigna usualmente irão apresentar uma longa história de hipertensão, proteinúria moderada e aumento progressivo de ureia, creatinina e ácido úrico. A proteinúria pode ser explicada pela hiperfiltração compensatória dos glomérulos remanescentes induzida pelo acometimento glomerular focal e global. Se houver proteinúria > 1,5 g/24h, uma biópsia renal deverá ser realizada para afastar nefropatia primária. A hiperuricemia é considerada um achado precoce da nefroesclerose benigna e é consequência da isquemia renal. Já em relação ao sedimento urinário, os achados são tipicamente benignos com presença de poucas células e cilindros (ØVREHUS *et al.*, 2020; KOHAGURA *et al.*, 2019; FURUICHI *et al.*, 2017).

Quadro clínico da nefroesclerose maligna

Os pacientes com padrão histopatológico maligno estão mais associados a uma sintomatologia nefrológica de proteinúria acentuada, usualmente, maior que 4.000 mg/24h, hematúria microscópica ou macroscópica, insuficiência renal rapidamente progressiva, além de hipertensão grave (PA sistólica > 200 mmHg ou PA diastólica > 120 mmHg), retinopatia grau III e IV, anemia microangiopática, encefalopatia hipertensiva e edema agudo de pulmão.

Os pacientes que possuem esse tipo de lesão renal, apresentam uma síndrome chamada "hipertensão maligna", que, por sua vez, é uma síndrome multissistêmica. Tal entidade é caracterizada pela elevação súbita dos níveis pressóricos acima de 200 x 120 mmHg, o que ocasi-

ona lesões em órgãos-alvo, como o rim, o pulmão e o sistema nervoso central (KOHAGURA *et al.*, 2019; FURUICHI *et al.*, 2017).

Em relação ao dano renal, esses indivíduos podem apresentar proteinúria acentuada (podendo chegar a > 4 g/24h em 30% dos casos), hematúria micro ou macroscópica, como também cilindros hemáticos, granulosos e piocitários (KOHAGURA *et al.*, 2019; FURUICHI *et al.*, 2017).

Além disso, em consequência da insuficiência rapidamente progressiva, os pacientes com nefroesclerose maligna podem cursar com síndrome urêmica grave. Nesse estado, os glomérulos apresentam necrose isquêmica, trombose intracapilar e infiltração de neutrófilos, o que explica a presença de proteinúria elevada, de cilindros hemáticos e piocitários e da anemia microangiopática com esquizócitos (decorrente da destruição mecânica das hemácias causada pela trombose capilar) (KOHAGURA *et al.*, 2019; FURUICHI *et al.*, 2017; ØVREHUS *et al.*, 2020).

Diagnóstico exames complementares

A nefroesclerose hipertensiva é uma patologia que possui diagnóstico realizado na maior parte dos casos através apenas da clínica, o que determina uma baixa precisão de tal determinação. Tal fato está relacionado com a baixa quantidade de pacientes que são submetidos à biópsia renal, o que favorece o aumento cada vez maior da quantidade de doentes que desenvolvem doença renal crônica (DRC) (HALLAN *et al.*, 2020; QIU *et al.*, 2022).

O diagnóstico clínico da nefroesclerose hipertensiva benigna consiste basicamente em hipertensão de longa data que pode ser acompanhada de hipertrofia de ventrículo esquerdo, ausência de proteinúria evidente (> 1,5 g em 24 horas), de alteração no sedimento urinário e de diabetes, rins pequenos, exclusão de outras doenças renais, além de, a partir de informações prévias, visualização de uma piora da função renal de forma lenta e progressiva (HALLAN *et al.*, 2020; QIU *et al.*, 2022).

O diagnóstico clínico da nefroesclerose hipertensiva maligna é definido pelo aumento abrupto dos níveis tensionais, atingindo valores > 120-130 mmHg para a PA diastólica e > 200-220 mmHg para a PA sistólica, o que pode provocar graves lesões de órgãos-alvo, como edema agudo de pulmão hipertensivo, a encefalopatia hipertensiva e a própria nefroesclerose. Na observação macroscópica, é possível identificar rins com tamanho ampliado e diversas lesões corticais em forma de petéquias, que resultam da ruptura de pequenos vasos sanguíneos, conhecidas como "rins com aspecto de picada de pulga" (BUREAU *et al.*, 2022; LIANG *et al.*, 2016; QIU *et al.*, 2022).

Vale ressaltar que, caso não haja uma história detalhada do paciente que possibilite estabelecer de forma correta os critérios clínicos de nefroesclerose benigna, o diagnóstico não pode ser dado antes da realização de uma biópsia renal. Tal fato explica-se, por exemplo, por ser menos frequente o diagnóstico de insuficiência renal em estágio final em pacientes que não pertencem à raça negra na ausência de hipertensão maligna (BUREAU *et al.*, 2022; LIANG *et al.*, 2016).

Um estudo de coorte demonstrou que, em biópsia renal, o diagnóstico clínico possui baixa sensibilidade (17%) e alta especificidade (94%). No entanto, a biópsia renal, por enquanto, só está indicada em alguns casos, como doença renal crônica sem causa identificável, declínio agudo da função renal, proteinúria, hematúria e rins com tamanhos normais (BUREAU *et al.*, 2022; LIANG *et al.*, 2016).

O diagnóstico diferencial pode ser feito, por exemplo, com as diversas glomerulonefrites, as

quais podem acarretar a síndrome nefrítica, que possui, dentre outros sinais e sintomas, hipertensão, edema e hematúria, além de poderem ocasionar a síndrome nefrótica caracterizada, principalmente, por uma proteinúria nefrótica > 3,5 g/ 24 horas no adulto, hipoalbuminemia, edema e possivelmente hiperlipidemia (HALLAN *et al.*, 2020; LIANG *et al.*, 2016).

Existe outra desordem importante que deve ser citada como diagnóstico diferencial da nefroesclerose hipertensiva: isquemia renal por estenose bilateral de artéria renal, a qual acarreta altos níveis pressóricos e pressão de perfusão renal reduzida, podendo levar a rápida deterioração da função renal (QIU *et al.*, 2022; LIANG *et al.*, 2016).

Tratamento

Baseando-se na fisiopatologia da doença, o tratamento da nefroesclerose hipertensiva tem como pilares: redução da pressão arterial, redução da transmissão da pressão para a microvasculatura glomerular e diminuição do dano ocasionado pela resposta celular e molecular que podem gerar lesão dos tecidos e fibrose. Nesse contexto, dentre esses três pilares, o que se mostrou mais impactante para a redução da progressão do dano renal foi o controle dos níveis pressóricos (FANELLI *et al.*, 2023).

A fim de possibilitar uma redução da pressão arterial, é importante determinar qual classe de anti-hipertensivo deve ser utilizada e quais as metas de níveis pressóricos devem ser mantidas a longo prazo para minimizar a progressão da doença (FANELLI *et al.*, 2023). No entanto, existem poucos estudos e informações validadas sobre tais aspectos, o que iremos demonstrar a seguir (FREEDMAN & COHEN, 2015).

Existe um estudo realizado com afro-americanos, denominado African American Study of Kidney Disease (AASK), que buscou comparar a eficácia do tratamento da nefroesclerose hipertensiva a partir do uso de três drogas anti-hipertensivas: ramipril (inibidor da enzima conversora de angiotensina - IECA), anlodipina (bloqueador dos canais de cálcio) e metoprolol (betabloqueador). Tal estudo envolveu 1094 pacientes entre 18 a 70 anos, os quais foram divididos em três grupos: um grupo que iria receber 5 a 10 mg/dia de amlodipina (217), outro que iria receber 2,5 a 10 mg/dia de ramipril (436) e por último um grupo para receber 50 a 200 mg/dia de metoprolol (441) (FREEDMAN & COHEN, 2015).

O resultado primário a ser analisado foram as mudanças na taxa de filtração glomerular. Os principais desfechos secundários foram a redução da taxa de filtração glomerular em 50% ou 25 mL/min por 1,73 m^2, doença renal no estágio final ou morte. Nos resultados, o grupo que recebeu o ramipril teve uma redução de 22% do risco de desenvolvimento da doença renal crônica terminal em comparação com os pacientes que receberam metoprolol e de 59% ao se comparar o ramipril à anlodipina (FREEDMAN & COHEN, 2015).

É importante observar que não houve distinção significativa entre os grupos com pressão arterial média de 92 mm Hg ou menos (grupo com pressão arterial inferior) e 102-107 mm Hg (PA habitual) em relação ao desfecho clínico composto secundário (FANELLI *et al.*, 2023; FREEDMAN & COHEN, 2015).

Vale ressaltar que os efeitos benéficos da utilização do inibidor da ECA nesse estudo e da manutenção de controle rigoroso da PA foram observados apenas nos pacientes que possuíam proteinúria, o que mantém incerto se nos pacientes sem essa manifestação tal fato se aplica (FANELLI *et al.*, 2023; FREEDMAN & COHEN, 2015).

Ademais, a maior parte dos pacientes com nefroesclerose hipertensiva não apresentaram

melhora alguma na taxa de filtração glomerular a partir da aplicação do tratamento,ainda que no estudo AASK um grupo seleto de pacientes (3%) tenha apresentado esse aumento, fato que pode estar relacionado com menor média de idade (51 x 55 anos), menor proporção de proteína/creatinina na linha de base (0.04 *versus* 0.07 g/g) e colocação no grupo que mantinha a PA em níveis mais rigorosos (77 x 49%) (FANELLI *et al.*, 2023; FREEDMAN & COHEN, 2015).

Estudos como esse não foram realizados em outros grupos étnicos, o que ainda torna desconhecida a comparação entre as classes de anti-hipertensivos em pacientes não afro-americanos. No entanto, em geral, os inibidores da ECA (IECA) e os bloqueadores de angiotensina II (BRA) são as drogas anti-hipertensivas recomendadas aos pacientes que, além da pressão elevada, possuem doença renal associada, principalmente, com proteinúria. Tal indicação é explicada pelo efeito nefroprotetor dessas classes a partir de alguns mecanismos: redução da vasoconstrição da arteríola eferente, contribuindo para a diminuição da transmissão da pressão elevada à microvasculatura renal, fator importante na patogênese e progressão da doença; diminuição da proteinúria a partir da diminuição da reabsorção pelos túbulos renais, minimizando o dano túbulo-intersticial e a inibição da angiotensina II, a qual possui ação antifibrótica e antiproliferativa (FANELLI *et al.*, 2023; FREEDMAN & COHEN, 2015).

Prognóstico

O prognóstico, como outros aspectos da nefroesclerose hipertensiva, ainda não está bem elucidado. Sabe-se que o prognóstico melhorou bastante após o desenvolvimento de fármacos anti-hipertensivos de grande eficácia. No entanto, ela consiste em uma das principais etiologias causadoras de doença renal crônica e estudos estimam que 32% dos pacientes com nefroesclerose hipertensiva confirmada por biópsia desenvolveram doença renal em estágio final (ØVREHUS *et al.*, 2020; KOHAGURA *et al.*, 2019).

A taxa de sobrevida entre os estudos varia bastante, pois existem diversos fatores que interferem na evolução da doença, como idade e etnia. Tal fato é elucidado em um artigo que demonstra as seguintes taxas de sobrevida após 5 e 10 anos, respectivamente, de diagnóstico de nefroesclerose benigna: 80 e 72% na Noruega, 56% e 35% no Reino Unido e 35,9% e 23,6% na Alemanha. Nesse mesmo estudo, foi percebido que 33,3% dos pacientes com nefroesclerose maligna em um período de 3 anos evoluíram para doença renal em estágio final (FURUICHI *et al.*, 2017; KOHAGURA *et al.*, 2019; INAGUMA *et al.*, 2018).

Alguns parâmetros foram correlacionados com pior evolução do quadro: IMC, níveis de ácido úrico, proteinúria e declínio da taxa de filtração glomerular. Outro parâmetro menos comumente associado é o hematócrito, o qual mostrou, em um estudo afro-americano de doenças renais (AASK), ter relação significativa com a taxa de filtração glomerular e o desenvolvimento para doença renal em estágio final (FURUICHI *et al.*, 2017; INAGUMA *et al.*, 2018).

Um estudo avaliou o prognóstico e o diagnóstico de nefroesclerose hipertensiva demonstrada por biópsia em um grupo de noruegueses brancos durante 25 anos. Utilizou-se as curvas de Kaplan-Meier que apresentam a probabilidade estimada de sobrevivência para coortes, não a porcentagem exata de sobrevivência (KIM *et al.*, 2020; MERZKANI *et al.*, 2021; INAGUMA *et al.*, 2018).

Dentre os resultados obtidos com esse estudo, constatou-se que pacientes com arterionefroesclerose possuem pior sobrevida quando comparados com indivíduos que possuem glomerulonefrites (grupo de referência) ou outros diagnósticos por biópsia. No entanto, apresentam melhor prognóstico em relação aos pacientes que possuíam doença renal diabética. Após 10 anos, 65% dos pacientes com arterionefroesclerose estariam vivos (KIM *et al.*, 2020; MERZKANI *et al.*, 2021).

Arterionefroesclerose demonstrou maior risco de desenvolvimento para doença renal crônica quando em comparação com pacientes com glomerulonefrites (KIM *et al.*, 2020; MERZKANI *et al.*, 2021). Ao realizar ajuste de sexo e idade, a taxa de risco de morte para pacientes com arterionefroesclerose hipertensiva e glomerulonefrites foi praticamente igual: 1,1 (P = 0,46) (ØVREHUS *et al.*, 2020; FURUICHI *et al.*, 2017).

Vale destacar a necessidade de mais estudos para determinação exata da sobrevida dos pacientes com nefroesclerose hipertensiva diagnosticada por biópsia, além dos parâmetros que podem ser utilizados para acompanhamento da gravidade do quadro dos pacientes, visto que grande parte dos estudos atuais possuem amostras não muito grandes e são retrospectivos, o que diminui bastante a certeza diante dos resultados e conclusões oferecidas (FURUICHI *et al.*, 2017; MERZKANI *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A nefroesclerose hipertensiva é uma doença nefrológica caracterizada por lesões crônicas em vasos arteriolares e estruturas glomerulares a partir da desregulação da pressão arterial, representando a maior causa de doença renal crônica no Brasil e a segunda em países desenvolvidos, ficando atrás apenas da doença renal do diabetes. Seu mecanismo fisiopatológico é evidenciado a partir das múltiplas possibilidades de lesões vasculares e de lesões de órgão-alvo, além da variedade no potencial de desenvolvimento desta patologia, destacando-se o progressivo fluxo em insuficiência renal, inicialmente aguda, podendo evoluir para cronicidade.

O diagnóstico é predominantemente clínico, a partir de uma boa coleta de história clínica, associada ao exame físico adequadamente realizado, visto que a biópsia apresenta alta especificidade, porém baixa sensibilidade. Nesse contexto, justifica-se a atenção para investigação em exames laboratoriais para identificação de outros possíveis acometimentos sistêmicos associados.

O tratamento possui enfoque na tríade de controle pressórico, proteção da microvasculatura glomerular e prevenção ao dano nefrológico estrutural que se destaca no uso de anti-hipertensivos para melhor controle de pressão arterial, redução e estabilização da proteinúria, além de medidas não farmacológicas que irão impactar e atrasar diretamente o curso natural da história da doença para a insuficiência renal, auxiliando concomitantemente no controle das comorbidades associadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ÁVILA, V.F. *et al.* Pathogenic role of angiotensin II and the NF-κB system in a model of malignant hypertensive nephrosclerosis. Hypertension Research, v. 42, p. 779, 2019. doi: 10.1038/s41440-019-0226-6.

BUREAU, C. *et al.* Nephrosclerosis in young patients with malignant hypertension. Nephrology Dialysis Transplantation, v. 38, p. 1848, 2022. doi: 10.1093/ndt/gfac324.

CARRIAZO, S. *et al.* Hypertensive nephropathy: a major roadblock hindering the advance of precision nephrology. Clinical Kidney Journal, v. 13, p. 504, 2020. doi: 10.1093/ckj/sfaa162.

COSTANTINO, V.V. *et al.* Molecular mechanisms of hypertensive nephropathy: renoprotective effect of losartan through Hsp70. Cells, v. 10, p. 3146, 2021. doi: 10.3390/cells10113146.

FANELLI, C. *et al.* Tamoxifen associated to the conservative CKD treatment promoted additional antifibrotic effects on experimental hypertensive nephrosclerosis. Scientific Reports, v. 13, p. 13985, 2023. doi: 10.1038/s41598-023-39299-9.

FREEDMAN, B.I. & COHEN, A.H. Hypertension-attributed nephropathy: what's in a name? Nature Reviews Nephrology, v. 12, p. 27, 2015. doi: 10.1038/nrneph.2015.172.

FURUICHI, K. *et al.* Nationwide multicenter kidney biopsy study of japanese patients with hypertensive nephrosclerosis. Clinical and Experimental Nephrology, v. 22, p. 629, 2017. doi: 10.1007/s10157-017-1496-4.

HALLAN, S.I. *et al.* Hypertensive nephrosclerosis: wider kidney biopsy indications may be needed to improve diagnostics. Journal of Internal Medicine, v. 289, p. 69, 2020. doi: 10.1111/joim.13146.

HARUHARA, K. *et al.* Glomerular density in biopsy-proven hypertensive nephrosclerosis. American Journal of Hypertension, v. 28, p. 1164, 2015. doi: 10.1093/ajh/hpu267.

INAGUMA, D. *et al.* Impact of high mortality in incident dialysis patients due to hypertensive nephrosclerosis: a multicenter prospective cohort study in Aichi, Japan. Clinical and Experimental Nephrology, v. 22, p. 1360, 2018.

KE, G. *et al.* Comparison of 6 equations for estimating glomerular filtration rate in a chinese benign hypertensive nephrosclerosis population. Medicine, v. 100, e28318, 2021. doi: 10.1097/MD.0000000000028318.

KIM, K. *et al.* Current findings of kidney biopsy including nephropathy associated with hypertension and diabetes mellitus in Korea. Korean Journal of Internal Medicine, v. 35, p. 1173, 2020. doi: 10.3904/kjim.2020.195.

KOHAGURA, K. *et al.* Amplified association between blood pressure and albuminuria in overweight patients with biopsy-proven hypertensive nephrosclerosis. American Journal of Hypertension, v. 32, p. 486, 2019. doi: 10.1093/ajh/hpz010.

LIANG, S. *et al.* Clinico-pathological characteristics and outcomes of patients with biopsy-proven hypertensive nephrosclerosis: a retrospective cohort study. BMC Nephrology, v. 17, 2016. doi: 10.1186/s12882-016-0254-2.

LIU, T. *et al.* Investigation into the underlying molecular mechanisms of hypertensive nephrosclerosis using bioinformatics analyses. Molecular Medicine Reports, v. 17, 2018. doi: 10.3892/mmr.2018.8405.

MERZKANI, M.A. *et al.* Renal function outcomes and kidney biopsy features of living kidney donors with hypertension. Clinical Transplantation, v. 35, 2021. doi: 10.1111/ctr.14293.

ØVREHUS, M.A. *et al.* Gene expression studies and targeted metabolomics reveal disturbed serine, methionine, and tyrosine metabolism in early hypertensive nephrosclerosis. Kidney International Reports, v. 4, p. 321, 2019. doi: 10.1016/j.ekir.2018.10.007.

ØVREHUS, M.A. *et al.* Clinical phenotypes and long-term prognosis in white patients with biopsy-verified hypertensive nephrosclerosis. Kidney International Reports, v. 5, p. 339, 2020. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.010.

PEREIRA, A.S. *et al.* Metodologia da pesquisa científica. Santa Maria: UAB/NTE/UFSM, 2018.

QIU, L. *et al.* In vivo assessment of hypertensive nephrosclerosis using ultrasound localization microscopy. Medical Physics, v. 49, p. 2295, 2022. doi: 10.1002/mp.15583.

ROTHER, E.T. Systematic literature review X narrative review. Acta Paulista de Enfermagem, v. 20, 2007. doi: 10.1590/s0103-21002007000200001.

SMITH, A. *et al.* Detecting proteomic indicators to distinguish diabetic nephropathy from hypertensive nephrosclerosis by integrating matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry Imaging with high-mass accuracy mass spectrometry. Kidney and Blood Pressure Research, v. 45, p. 233, 2020. doi: 10.1159/000505187.

SNYDER, H. Literature review as a research methodology: an overview and guidelines. Journal of Business Research, v. 104, p. 333, 2019. doi: 10.1016/j.jbusres.2019.07.039.