

BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA EM PACIENTES HIPERTENSOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

2013;14: NO.56

Pantelis A. Sarafidis¹, Luis M. Ruilope²

¹Section of Nephrology and Hypertension, 1st Department of Medicine, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

²Hypertension Unit, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

Introdução

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (I-ECAs) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (ARAs) são recomendados como terapêutica de primeira linha para a hipertensão em pacientes com doença renal crônica (DRC). Estudos anteriormente realizados demonstraram que a redução da pressão arterial (PA) com agentes que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) promove uma maior preservação funcional e estrutural do rim. Os resultados de estudos clínicos importantes evidenciaram que estes agentes atrasam a progressão da doença renal crônica (DRC) mais eficazmente que outros fármacos anti-hipertensores [1]. No entanto, estudos em pacientes com nefropatia menos avançada [2, 3] sugeriram que os bloqueadores do SRAA não conferem qualquer benefício adicional quando comparados com outros agentes e que a inibição combinada do SRAA aumenta o risco de insuficiência renal aguda [4]. Nesta exposição, discute-se a evidência demonstrada por estudos clínicos realizados para avaliação de eventos renais importantes tentando esclarecer o valor do bloqueio do SRAA em diferentes tipos de pacientes hipertensos com doença renal crônica.

Bloqueio do SRAA na doença renal proteinúrica

O primeiro ensaio clínico importante para avaliação do efeito renoprotetor dos bloqueadores do SRAA, o do Collaborative Study Group, que envolveu 409 pacientes aleatorizados com diabetes tipo 1 e nefropatia estabelecida (excreção de proteínas > 0,5 g/dia, creatinina sérica ≤ 2,5 mg/dl) para receber captopril ou placebo [5]; o ramo de captopril apresentou redução de 43% no risco de duplicação da creatinina sérica, redução de 50% de eventos combinados de morte, indicação para diálise ou transplante, e redução de 30% da albuminúria. Em 1513 pacientes com diabetes tipo 2, hipertensão e macroalbuminúria (creatinina sérica média de 1,9 mg/dl, valor médio da razão albumina – creatinina (RAC) de 1,2 g/g), o estudo RENAAL demonstrou que o losartan reduziu o evento primário de duplicação da creatinina sérica, doença renal terminal (DRT) ou morte em 16%, e albuminúria em 35% [6], comparado com o placebo, atingindo-se nos dois grupos níveis similares de controle da PA. Da mesma forma, no estudo IDNT que envolveu 1715 pacientes hipertensos com diabetes tipo 2 (creatinina sérica média de 1,7 mg/dl e proteinúria de 2,9 g/dia), o tratamento com irbesartan conduziu a uma redução de 20% comparado com o placebo e redução de 23% em comparação com a amlodipina, na duplicação da creatinina sérica, progressão para DRT ou morte; a proteinúria diminuiu 33% no grupo do irbesartan versus 6% no grupo da amlodipina e 10% no grupo de placebo [7].

Estudos em doença renal proteinúrica não-diabética também suportam o uso de bloqueadores do SRAA para preservar a função renal. No estudo REIN, que incluiu pacientes com creatinina sérica média de 2,4 mg/dl e

proteinúria > 3 g/dia, o ramipril foi associado a reduções significativas da proteinúria, do declínio da taxa de filtração glomerular (TFG), e do risco de duplicação da creatinina sérica ou DRT em comparação com o placebo, mesmo após ajuste para alterações na pressão arterial sistólica e diastólica [8]. No ensaio AASK, 1.094 pacientes Afro-Americanos com doença renal hipertensiva, creatinina sérica média de 2,2 mg/dl e proteinúria de 0,6 g/dia, foram aleatoriamente distribuídos para os braços ramipril, amlodipina ou metoprolol. Os pacientes tratados com ramipril apresentaram uma redução de 36% no resultado combinado de redução em 50% da TFG, DRT ou morte comparado com a amlodipina, e redução de 22% comparado com o metoprolol [9]. Nos 224 pacientes com doença renal mais avançada (creatinina sérica entre 3,1-5,0 mg/dl e proteinúria de 1,6 g/dia) [10], o uso de benazepril foi associado a uma redução de 43% no risco de duplicação da creatinina sérica, DRT ou morte, a uma redução de 23% na taxa de declínio da função renal e uma redução 2,5 vezes superior da proteinúria, em comparação com placebo; os benefícios parecem não ser atribuíveis a um melhor controle da pressão arterial.

Análises secundárias dos estudos acima referidos exemplificaram o papel da proteinúria na progressão da DRC, assim como a importância do bloqueio do SRAA na doença renal proteinúrica. Por um lado, demonstraram uma associação direta entre a proteinúria basal e o risco do evento primário; por outro, que o efeito renoprotetor dos bloqueadores do SRAA é proporcional ao grau de redução da proteinúria, nos primeiros meses de seguimento [11, 12]. O estágio da doença renal é também importante na determinação do benefício do bloqueio do SRAA. No Collaborative Study, os pacientes com creatinina sérica basal > 2,0 mg/dl apresentaram o maior benefício com captopril, ou seja, uma redução de 74% no risco de duplicação da creatinina sérica comparado com o grupo placebo, enquanto se registou uma redução de apenas 4% neste parâmetro, em pacientes com creatinina sérica <1,0 mg/dl que foram tratados com captopril [5]. Dados de meta-análises em pacientes não-diabéticos também suportam que os bloqueadores do SRAA proporcionam uma melhor renoproteção em indivíduos com níveis mais elevados de proteinúria, enquanto nos que apresentam excreção de proteínas <0,5 g/dia, não demonstram nenhum benefício adicional em comparação com outras classes de agentes anti-hipertensores [13]. Também não há resultados finais que apoiem qualquer diferença na renoproteção entre I-ECAs e ARAs. O estudo DETAIL, que comparou os efeitos do enalapril e telmisartan em 250 pacientes com diabetes tipo 2, hipertensão e albuminúria entre 11 e 999 µg/min, demonstrou que os dois agentes têm efeitos similares sobre as alterações na TFG, nível de creatinina sérica, albuminúria e taxas de DRT e mortalidade [14].

Bloqueio SRAA na doença renal em fase inicial ou não proteinúrica

Embora os benefícios dos bloqueadores do SRAA em pacientes com



proteinúria ou doença renal com evolução natural estabelecida (ou seja, nefropatia diabética) estejam baseados numa sólida evidência clínica, os efeitos destes agentes em indivíduos hipertensos em estádios iniciais de DRC ou nos que apresentam diminuição da função renal na ausência de proteinúria, não foram especificamente investigadas. Esta questão é de grande importância clínica uma vez que, com a definição de DRC existente, 40% da população adulta com idade > 70 anos, tem TFGe <60 ml/min/1.73 m², mas apenas 5% tem macroalbuminúria; entre os pacientes hipertensos, cerca de 15 % têm TFGe <60 ml/min/1.73 m² (indo até 30% entre os que têm idade > 65 anos), mas mais uma vez, menos de 5% têm macroalbuminúria [15, 16].

O primeiro desafio para a ação renoprotetora de I-ECAs e ARA's veio de uma meta-análise que sugeriu que qualquer evidência de renoproteção destes fármacos advém de estudos controlados com placebo (onde foram registadas diferenças importantes ao nível da PA favorecendo o grupo de tratamento ativo), enquanto estudos comparando tratamentos ativos demonstraram não existirem diferenças nos pacientes com nefropatia diabética e demonstraram existirem pequenos benefícios independentes da PA nos pacientes com nefropatia não-diabética [17]. Esta meta-análise enfrentou críticas severas por vários aspetos metodológicos, sendo o mais importante, a óbvia mistura das populações em diferentes estádios do espectro da DRC [1, 18]. De facto, os resultados desta análise foram fracos para contestar os resultados nítidos de outros estudos de bloqueio do SRAA na doença renal proteinúrica; no entanto, contribuíram para chamar a atenção para a questão da renoproteção nos estádios iniciais da DRC. Uma revisão sistemática posterior questionou a relevância de *guidelines* sobre o uso de I-ECAs e ARA's no que toca a renoproteção em pacientes idosos com TFGe reduzida, uma vez que três quartos dos estudos em que as *guidelines* se basearam não incluíam pacientes com idade > 70 anos, e apenas um (o estudo ALLHAT) incluiu uma proporção importante de indivíduos idosos [16].

O estudo ABCD [2] incluiu uma população de indivíduos com DRC em fase inicial, ou seja, 470 pacientes hipertensos com diabetes tipo 2 com *clearance* da creatinina basal cerca de 85 ml/min/1.73 m², dos quais apenas 18% tinham microalbuminúria. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente para receber nisoldipina ou enalapril e controlo da pressão arterial intensivo ou moderado num *design* 2 × 2. Não houve diferenças na *clearance* de creatinina entre os dois grupos de fármacos ao longo de 5,3 anos de seguimento, embora no grupo do enalapril se registasse uma descida significativa na excreção de albumina urinária. Contudo, o evento principal de incidência de DRT não foi registado e não se sabe se um seguimento por um período superior teria conduzido a resultados diferentes.

Nos últimos anos, têm sido disponibilizados dados a partir de análises secundárias de estudos do foro cardiovascular na hipertensão acerca da renoproteção em populações com baixo risco de progressão da doença renal. O estudo ALLHAT aleatorizou mais de 33.000 pacientes com hipertensão e pelo menos mais do que um fator de risco cardiovascular para receberem clortalidona, amlodipina e lisinopril, para avaliação de um evento cardiovascular primário. Seguindo os critérios de exclusão de creatinina sérica > 2,0 mg/dl e tratamento com um inibidor da ECA para a doença renal subjacente, a média da TFGe foi de 78 ml/min/1.73 m² e a idade média foi de 67 anos. Não foram efetuadas medições de proteínas na urina, mas os pacientes com proteinúria teriam sido uma minoria. No final do estudo, a TFGe foi significativamente maior no grupo amlodipina que nos grupos clortalidona e lisinopril (75 versus 70 e 71 ml/min/1.73 m², respetivamente). Em adição, em análises *post-hoc* não houve diferenças na incidência de DRT ou um decréscimo maior ou igual a 50% na TFG entre os 3 grupos na coorte total e nos pacientes com redução ligeira (60-

89 ml/min/1.73 m²) ou moderada a severa (<60 ml/min/1.73 m²) da TFG de base [3]. Os autores do ALLHAT interpretaram os resultados considerando que os participantes com diminuição da função renal eram na sua maioria pacientes com doença renal isquémica, para quem geralmente não se espera um efeito renoprotetor esmagador por parte dos inibidores da ECA.

Os resultados renais do estudo ACCOMPLISH reforçam o acima mencionado [19]. Este estudo aleatorizou 11.506 pacientes com hipertensão e alto risco cardiovascular para benazepril mais amlodipina ou benazepril mais hidroclorotiazida, e foi terminado mais cedo devido à evidência de benefício do primeiro grupo no evento cardiovascular primário. Dos participantes, 85 % tinham idade superior a 65 anos, 60% eram diabéticos, e a média de TFGe era 79 ml/min/1.73 m² e a micro e macroalbuminúria basais na população eram de 19% e 5% respetivamente. O grupo benazepril e amlodipina teve um declínio de TFGe mais lento (-0,88 vs. -4,22 ml/min/1.73 m² por ano) e uma redução de 48 % na incidência de duplicação da creatinina sérica, TFGe <15 ml/min/1.73 m² e diálise em comparação com benazepril e hidroclorotiazida, embora reduzisse menos eficazmente a razão albumina-creatinina. [19]. Os resultados do ALLHAT e ACCOMPLISH contrastam com os achados anteriormente já mencionados no estudo IDNT, onde a amlodipina acelerou o declínio da função renal [7]; é fácil postular, no entanto, que isso está diretamente relacionado com as diferentes populações em estudo. Atingir melhor preservação da função renal com um antagonista do cálcio dihidropiridínico que com um bloqueador do SRA ou uma tiazida é expectável em estudos em populações com média de idade > 65 anos, com TFGe média bem acima de 60 ml/min/1.73 m² e baixa prevalência de macroalbuminúria.

Bloqueio combinado do SRAA

Na ausência de terapêuticas específicas para a nefropatia avançada, o bloqueio agressivo do SRAA foi sugerido como sendo ainda mais benéfico para a renoproteção [1]. Estudos controlados de curta duração em pacientes com nefropatia proteinúrica mostraram que o uso de um único bloqueador do SRAA em ultra - alta dose (isto é, 2-3 vezes a dose máxima recomendada para a hipertensão) ou o tratamento combinado de dois agentes reduziu mais a proteinúria que o bloqueio único na dose máxima [20, 21]. Nesta base, os resultados do estudo COOPERATE em 2003, demonstrando benefícios importantes do tratamento combinado com I-ECA e ARA nos parâmetros renais principais de DRC não-diabética, foram considerados os esperados, apenas para serem seguidos com embaraço pela comunidade de nefrologia quando todo aquele estudo foi considerado uma fraude. Outros estudos mostraram uma redução significativa da proteinúria, com a adição de um antagonista dos recetores da aldosterona ao tratamento prévio com I-ECA ou ARA; a razão para esta combinação baseia-se nos níveis de aldosterona no plasma serem elevados e poderem contribuir para a lesão renal em pacientes com DRC, enquanto a utilização de I-ECAs ou ARA's não conduz necessariamente a uma diminuição sustentada dos níveis de aldosterona [1]. No entanto, os benefícios e riscos (ou seja, hipercaliemia) desta abordagem em pacientes com DRC necessitam de ser avaliados por estudos controlados de eventos renais antes de qualquer recomendação poder ser feita.

Previra-se que o estudo ONTARGET, que aleatorizou 23400 pacientes com um evento cardiovascular prévio para receberem doses máximas de ramipril, telmisartan ou a combinação de ambos, apresentaria uma resposta definitiva acerca do valor do duplo bloqueio do SRAA. Em relação a renoproteção, o estudo forneceu informação útil, mas tal não foi relevante para a doença proteinúrica devido às características da população; a idade média foi 66,5 anos, apenas 68% dos participantes tinham hipertensão,

37% tinham diabetes, 23% tinham TFGe <60 ml/min/1.73 m², mas apenas 13% tinham microalbuminúria e 3% nefropatia diabética estabelecida. Juntamente com a maior incidência de hipotensão e hipercalemia com o tratamento combinado, o evento renal de diálise e duplicação da creatinina sérica também foi 24% maior com o tratamento combinado versus ramipril; no entanto, isto é devido a diferenças significativas apenas na diálise por insuficiência renal aguda, a qual foi incluída no objetivo do estudo, enquanto os riscos de duplicação da creatinina sérica e diálise crônica não foram diferentes entre os grupos [4]. Além disso, a excreção de albumina na urina aumentou continuamente durante o seguimento nos três grupos, com o tratamento combinado a apresentar a taxa mais baixa, o que foi considerada por alguns como evidência contra o uso de proteinúria como um evento intermediário renal. Obviamente estas conclusões não podem ser extraídas de uma cohort onde a grande maioria dos participantes apresentavam normoalbuminúria. Por outro lado, estes resultados representam um nítido exemplo dos riscos do bloqueio agressivo do SRA em indivíduos suscetíveis (neste caso, indivíduos idosos com TFGe reduzida e PA normal ou bem controlada) [22, 23].

A introdução do inibidor direto da renina aliscireno na prática clínica acrescentou uma outra opção para o bloqueio do SRAA na doença renal, com a vantagem teórica de prevenir um aumento da atividade da renina, resultando num mais "completo" bloqueio do SRAA. A adição do aliscireno ao tratamento de base com losartan reduziu significativamente a proteinúria, em comparação com o placebo, em pacientes com diabetes tipo 2, hipertensão e macroalbuminúria no estudo AVOID [21]. Com base nisso, o estudo ALTITUDE foi cuidadosamente desenhado para comparar os efeitos do tratamento combinado de aliscireno em adição a I-ECA ou ARA versus I-ECA ou ARA isoladamente nos eventos cardiovasculares e renais em 8.561 pacientes com diabetes tipo 2. A interrupção prematura do estudo com 69% de eventos, devido a complicações renais, hipercalemia e hipotensão no grupo aliscireno foi alvo de muita atenção e foi considerado como o fim da era do bloqueio duplo do SRAA. No entanto, um artigo

publicado recentemente esclareceu várias questões [24], uma vez que nenhum componente do resultado primário diferiu entre os grupos, com exceção de paragem cardíaca reanimada. A duplicação da creatinina sérica foi praticamente similar, e a avaliação do evento DRT, diálise ou morte devido a insuficiência renal também não diferiu entre os grupos. No grupo de aliscireno, a PA foi inferior em 1.3/0.6 mm Hg, e a descida da razão albumina - creatinina foi 14% maior do que no placebo. As principais diferenças significativas entre os grupos foram a maior proporção de pacientes com hipercalemia (11,2% vs. 7,2%), e com hipotensão descrita (12,1% vs. 8,3%) no grupo de aliscireno. [24] Deve-se notar que, seguindo os critérios de inclusão (macroalbuminúria, ou TFGe 30-60 ml/min/1.73 m² e microalbuminúria, ou TFGe 30-60 ml/min/1.73 m² e história de doença cardiovascular), a idade média da população foi 65 anos, 42% tinha doença cardiovascular, 67% tinha TFGe < 45 ml/min/1.73 m² e apenas 58% dos participantes tinham macroalbuminúria. Os pacientes incluídos também tinham PA de base < 135/85, ou PA entre 135/85 e 170/110 se tratados com pelo menos três anti-hipertensores; assim, a PA média basal foi 137/74 mmHg e 69% dos participantes estavam a efetuar diuréticos juntamente com I-ECA ou ARA.

De acordo com o descrito, uma grande proporção de participantes do estudo ALTITUDE pareceu suscetível a complicações de redução da PA (na verdade, a hipotensão foi mais frequente nos idosos e nos que estavam a efetuar diuréticos de ansa), muito mais do que do bloqueio do SRA, e os efeitos laterais importantes que conduziram à interrupção prematura podem ser diretamente atribuídos ao bloqueio "potente" do SRA em indivíduos suscetíveis [25]; Além disso, em análises de subgrupos do ALTITUDE, o risco de eventos primários foi significativamente maior nos pacientes com potássio de base ≥ 6 mmol/L, um achado que pode diretamente afetar o resultado. Por outras palavras, a população de base do ALTITUDE assemelhou-se mais à de um estudo de eventos cardiovasculares do que renais, e era muito diferente da população do AVOID; neste sentido, ainda não se sabe se o duplo bloqueio do SRAA pode ser benéfico para

TABELA 1 - Agentes de primeira linha preferenciais para pacientes hipertensos com doença renal crónica com base na evidência disponível a partir de estudos renais e cardiovasculares

Tipo de doença renal	Normoalbuminúria (< 30 mg/dia ou RAC < 30 mg/g)	Microalbuminúria (30-300 mg/dia ou RAC 30-300 mg/g)	Macroalbuminúria (> 300 mg/dia ou RAC > 300 mg/g) ou proteinúria clínica (> 0.5 g/dia)
Doença renal não diabética	Nenhum preferido	Nenhum preferido	I-ECA ou ARA*
Doença renal diabética	I-ECA ou ARA**	I-ECA ou ARA **	I-ECA ou ARA*

* Com base em estudos clínicos de curta duração com proteinúria como evento primário, doses ultra-altas de I-ECAs ou ARAs ou o duplo bloqueio com a dose convencional de I-ECAs, ARAs, aliscireno ou espironolactona pode ser testado com cautela por médicos experientes, em indivíduos selecionados com altos níveis de proteinúria e baixos riscos de complicações do bloqueio agressivo do SRAA (ver texto);

** Bloqueadores do SRAA têm demonstrado reduzir a progressão da nefropatia diabética típica de normo para microalbuminúria e de micro para macroalbuminúria. No entanto, não são indicados os agentes específicos em pacientes com diabetes, normoalbuminúria e outras causas de redução da TFGe (especialmente nos idosos);

renoproteção em grupos de pacientes selecionados, ou seja, pacientes jovens com proteinúria, TFGe preservada, sem doença vascular e elevada adesão a restrições dietéticas de potássio. O estudo em curso VA NEPHRON que aleatorizou 1850 pacientes com diabetes e proteinúria estabelecida para uma combinação de losartan e lisinopril *versus* losartan isoladamente é aguardado para responder a esta importante questão.

Conclusões

A abordagem do bloqueio do SRAA para renoproteção em pacientes hipertensos deve basear-se no tipo e gravidade da doença renal subjacente. Por um lado, estudos importantes de avaliação de eventos renais têm estabelecido que I-ECAs e ARA's protegem inquestionavelmente contra a progressão de DRC para DRT em pacientes com doença renal proteinúrica diabética ou não diabética, assim como contra a progressão de micro para macroalbuminúria em doenças renais com evolução natural previsível (isto é, nefropatia diabética), como demonstrado na Tabela 1 [1]. Atualmente, não há evidência suficiente que favoreça o bloqueio combinado do SRAA em qualquer tipo de DRC; o valor desta abordagem na nefropatia proteinúrica continua sob investigação. Por outro lado, subanálises de importantes estudos cardiovasculares, sugerem não haver benefício específico da inibição do SRAA em pacientes hipertensos com normoalbuminúria e TFGe preservada, bem como possíveis danos (especialmente com o bloqueio combinado) em indivíduos suscetíveis (ou seja, idosos com história de DCV e lesão renal isquêmica subjacente) [23, 25]. Assim, a utilização de bloqueadores do SRAA nestes pacientes deverá ser ponderada contra os possíveis riscos. Em qualquer paciente, a prescrição destes fármacos deve ser complementada com a vigilância da função renal em intervalos regulares de acordo com a TFGe basal de forma a evitar a deterioração aguda da função renal e complicações relevantes em pacientes com doença renal isquêmica não diagnosticada.

Referências

1. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 12–26.
2. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 2): B54–B64.
3. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 936–946.
4. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ON-TARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462.
6. Brenner BM, Cooper ME, de ZD, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860.
8. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in

glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857–1863.

9. Wright JT, Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–2431.
10. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131–140.
11. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309–2320.
12. Lea J, Greene T, Hebert L, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005; 165: 947–953.
13. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73–87.
14. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952–1961.
15. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180–188.
16. O'Hare AM, Kaufman JS, Covinsky KE, et al. Current guidelines for using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II-receptor antagonists in chronic kidney disease: is the evidence base relevant to older adults? *Ann Intern Med* 2009; 150: 717–724.
17. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026–2033.
18. Mann JF, McClellan WM, Kunz R, Ritz E. Progression of renal disease — can we forget about inhibition of the renin-angiotensin system? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2348–2351.
19. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173–1181.
20. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3038–3045.
21. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–2446.
22. Sarafidis PA, Bakris GL. Renin-angiotensin blockade and kidney disease. *Lancet* 2008; 372: 511–512.
23. Ruilope LM, Segura J, Zamorano JL. New clinical concepts after the ONTARGET trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9: 685–689.
24. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204–2213.
25. Sarafidis PA, Bakris GL. Does evidence support renin-angiotensin system blockade for slowing nephropathy progression in elderly persons? *Ann Intern Med* 2009; 150: 731–733.