

# **N**EFROESCLEROSE HIPERTENSIVA COMO CAUSA DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

## *Autores*

Luiz Carlos Ferreira de Andrade<sup>1</sup>  
Rogerio Baumgratz de Paula<sup>1</sup>  
Luiz Antonio Moura<sup>2</sup>  
Marcus Gomes Bastos<sup>3</sup>

## **RESUMO**

*Os autores apresentam um caso de nefroesclerose hipertensiva clássico, comprovado com achados típicos à biópsia renal. Entabulou-se uma discussão clínica, salientando-se aspectos epidemiológicos, patológicos, fisiopatogênicos, justificando o uso terapêutico do inibidor da enzima de conversão da angiotensina para preservar os vasos, a estrutura glomérulo-intersticial e retardar a insuficiência renal crônica.*

## **UNITERMOS**

*Hipertensão arterial, nefroesclerose, insuficiência renal crônica.*

## **Correspondência:**

Luiz Carlos Ferreira de Andrade  
Fundação IMEPEN.  
Rua Tiradentes, 75  
Santa Helena. Juiz de Fora/MG  
CEP 36015-360

1. Professor Adjunto de Nefrologia da FAMED e do Serviço de Nefrologia do HU-UFJF (MG).
2. Professor Adjunto do Departamento de Informática da UNIFESP-EPM (SP).
3. Professor Adjunto e Chefe da Disciplina e Serviço de Nefrologia-FAMED-HU-UFJF.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das patologias mais prevalentes no Brasil, estimando-se que atinja 15 milhões de brasileiros<sup>21</sup>. Acima dos 55 anos de idade, a HAS atinge taxa superior a 50% de prevalência, tanto no sexo masculino quanto no feminino<sup>7</sup>.

Pacientes com HAS e doença renal crônica sem evidências de qualquer outra doença sistêmica ou glomerulonefrite são denominados portadores de nefrosclerose hipertensiva (NH)<sup>11</sup>. A NH é uma doen-

ça renal progressiva causadora de insuficiência renal crônica grave (IRCG), principalmente em indivíduos masculinos, negros e, como o diagnóstico na maioria das vezes não é comprovado por biópsia renal, ele poderá ser superestimado<sup>44</sup>.

O objetivo desta publicação é rever um caso de NH em um paciente hipertenso de longa data, já denotando prejuízo da função renal, discutindo aspectos importantes da doença evidenciados pela biópsia renal.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino, preto, 57 anos de idade, operário aposentado, não tabagista, encaminhado ao serviço de Nefrologia do HU-UFJF em Junho de 1998 por ser hipertenso crônico, apresentando edema de membros inferiores, proteinúria e dosagens plasmáticas de uréia e creatinina elevadas. História progressiva de HAS há mais ou menos 30 anos, tratada e controlada pelo serviço médico da fábrica aonde trabalhava. Há 3 anos soube estar apresentando proteinúria. Refere história familiar de HAS.

Ao exame físico, pressão arterial de 160x115 mmHg; frequência cardíaca de 70 bpm; índice de massa corporal de 32,6 kg/m<sup>2</sup>; propedêutica cardíaca sem alterações; edema de membros inferiores (+/4); fundo de olho dentro da normalidade, com os vasos preservados.

Exames laboratoriais: exame de urina: densidade 1012, pH de 7, 3000 hemácias/ml e 1750 piócitos/ml, presença de cilindro granuloso. Proteinúria de 2,9 g/24 horas.

Hematimetria de 4,55 milhões/mm<sup>3</sup>, hemoglobina de 13,6g/dl, hematócrito de 41%. Ureia de 54 mg/dl. Creatinina de 2 mg/dl. Glicemia de 99 mg/dl. Ácido úrico de 6,3 mg/dl. Colesterol total de 192 mg/dl, HDL colesterol de 38 mg/dl, Triglicérides de 160 mg/dl. Proteínas totais de 6,9

g/dl e albumina de 4,5 g/dl.

Potássio plasmático de 4,4 mEq/l. Depuração da creatinina plasmática de 24 horas de 45 ml/min.

Marcadores plasmáticos virais (anti-HBsAg; HBsAg; anti-HCV - Elisa 3ª geração) e para lupus eritematoso (célula LE; fator anti-nuclear): ausentes.

Dimensões renais pela ultra-sonografia: rim direito de 11,6 cm, rim esquerdo de 11,2 cm.

ECG normal. Ecocardiograma: discreta ectasia da aorta, dimensões normais das cavidades cardíacas, espessura normal das paredes do ventrículo esquerdo, com as suas funções sistó-diastólicas normais.

Em uso de diurético, betabloqueador e, eventualmente, antagonista de cálcio, demonstrando boa aderência ao tratamento.

Biópsia renal percutânea esquerda: 6 glomérulos foram analisados, sendo 4 globalmente esclerosados, os remanescentes aumentados de volume, com celularidade conservada e alças capilares regulares e sem alterações; túbulos com áreas de atrofia, com membrana basal espessada e tortuosas ao lado de outros dilatados, com cilindros hialinos no seu interior. Interstício com moderado grau de fibrose e focos de células mononucleares. Vasos arteriais de pequeno e médio calibres com espessamento

fibroso na íntima. Imunofluorescência direta: ausência de depósitos glomerulares para IgA, IgG, IgM, C1q e C3d, cadeias leves (kapa e lâmbda) e fibrinogênio. Diagnósticos: 1) hipertrofia glomerular moderada (esclerose global 4/6); 2) atrofia tubular moderada com fibrose intersticial

e cilindros hialinos; 3) hiperplasia fibrosa moderada da íntima arterial.

Conclusão: as alterações glomerulares de hipertrofia foram interpretadas como provável mecanismo adaptativo. As lesões vasculares são compatíveis com aquelas observadas em quadros de HAS.

## DISCUSSÃO

Desde Volhard e Fahr (1914) sabe-se que a HAS é uma importante causa de IRCG<sup>49</sup>. A importância da HAS na doença renal crônica tem despertado inusitado interesse, após a análise dos últimos registros em diversos países, observando-se uma progressiva e crescente demanda dos casos. Na Europa, a incidência de HAS como causa de IRCG tem dobrado (7 para 13%) nas últimas duas décadas, com a idade dos novos pacientes em diálise cada vez mais elevada, acima de 65 anos<sup>10</sup>. A incidência no Japão é de 6% ao ano e nos Estados Unidos é de 28,5% ao ano<sup>45</sup>. No Brasil, a NH foi a única alteração histológica associada à insuficiência renal em 18,8% dos 64 pacientes biopsiados no Hospital das Clínicas da USP no período de 1988-97<sup>5</sup>. A explicação para estas discrepâncias é a carência de um consenso entre os diferentes registros para padronizar os critérios de diagnósticos para a NH e a nefropatia isquêmica. Diferentes doenças renais são classificadas como NH (Tab. 1)<sup>52</sup>.

A nefrosclerose ou nefroangiosclerose é um conceito histológico antigo, usado nas primeiras décadas deste século para definir as alterações da rede vascular/capilar preglomerular achadas nos indivíduos hipertensos. Atualmente é tida como lesão comum a diferentes tipos de doença renal, evoluindo com perda progressiva da filtração glomerular<sup>6</sup>.

A degeneração das arteríolas e capilares intersticiais provocaria isquemia crônica dos glomérulos e, conseqüente, glomerulosclerose global, com posterior obsolescência glomerular, redução da massa funcionante renal, induzindo alterações adaptativas nos néfrons remanescentes, preservados ou me-

nos lesados, através do aumento do fluxo plasmático, elevação da pressão hidrostática intraglomerular, ultrafiltração de proteínas plasmáticas e proteinúria<sup>1</sup>. As proteínas filtradas são absorvidas por endocitose pelas células tubulares proximais, onde são catabolisadas em seus lisossomas. A ruptura destes lisossomas produziria amônia, hipóxia, liberação de citocinas e moléculas de adesão, produção de matriz extra-celular, estimulação de fibroblastos e aparecimento de inflamação e fibrose túbulo-intersticial<sup>33</sup>.

A isquemia crônica do parênquima estimularia o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) local, surgindo a angiotensina II ( $A_{II}$ ) como substância ativa vasoconstrictora da arteríola eferente, aumentando a pressão de filtração intraglomerular e induzindo hiperfiltração. A  $A_{II}$  produziria ainda efeitos tróficos sobre as células próprias do glomérulo, causando hiperplasia, hipertrofia e conseqüente aumento da síntese de matriz extra-celular. A  $A_{II}$  está relacionada à inibição da degradação da matriz extra-celular. Vários fatores adicionais são reconhecidos na gênese da NH, tais como o fator de crescimento e transformação  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) que mediarão o aumento da síntese, superando a degradação, acumulando matriz extra-celular<sup>12</sup>.

A biópsia renal é raramente realizada em pacientes hipertensos, especialmente se for idoso. O diagnóstico de NH, na ausência de biópsia renal, é sugerido em um paciente com insuficiência renal progressiva, na ausência de maciça proteinúria ou em um paciente hipertenso de longa data sem evidência de pielonefrite, glomerulonefrite

ou doença metabólica<sup>52</sup> (Tab. 2).

O caso em discussão, do ponto de vista clínico, atende às características aventadas para a NH. É um paciente negro de 57 anos de idade, hipertenso de longa data, com história familiar de HAS. O que é de se estranhar neste caso, é a presença de grande acometimento renal na ausência de comprometimento de outros órgãos alvo (encéfalo e coração). A presença de proteinúria e retenção nitrogenada traduzem lesão renal importante, coerente com a depuração da creatinina plasmática menor do que 50 ml/min. Tem-se a impressão que a terapêutica usada para controlar a pressão arterial neste paciente, não foi capaz de poupar os rins da NH.

Estudos prospectivos realizados predominantemente em populações negras, masculinas, nos anos 50 e 60, demonstraram que a HAS não tratada é um fator de risco fundamental para a IRCG<sup>23,28</sup>. Estudos subseqüentes demonstraram que na NH tratada, a creatinina plasmática maior do que 1,5 mg/dl foi o mais importante fator de risco para a progressão da doença renal<sup>4,23,28,39</sup>. Pressão arterial muito elevada, raça negra, sexo masculino, pacientes idosos, todos seriam fatores que independentemente relacionar-se-iam com o risco elevado de IRCG. Porém, todos estes estudos sugerem que o controle a longo prazo da pressão arterial diminuiria o risco de IRCG<sup>3,4,9,23,26,28,32,34,35,36,39,50,51</sup>.

A que nível dever-se-ia baixar a pressão arterial para manter a função renal ou estabilizar a insuficiência renal nos pacientes com NH? Baixando a pressão arterial em hipertensos obteve-se a redução da mortalidade devido ao acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio, mas a incidência de IRCG manteve-se alta. Sugeriu-se que, baixando a pressão diastólica para níveis igual ou menor do que 90 mmHg proteger-se-ia o encéfalo e o coração, mas não os rins<sup>22,24,29,30,47,48</sup>.

A biópsia renal realizada no caso em discussão obedeceu aos critérios de diagnóstico da NH demonstrados no estudo African American Study of Kidney Disease (AASK),

cujas sensibilidade foi da ordem de 97%<sup>10</sup>.

O padrão típico morfológico de nefrosclerose presumida devido à HAS é descrito como espessamento da camada média da parede vascular com depósitos hialinos arteriolares freqüentes, fibrose da íntima e alterações isquêmicas glomerulares focais, atrofia tubular, fibrose intersticial e glomerulosclerose global, envolvendo 20 a 80% dos glomérulos. Tal qual o paciente referido, estas lesões renais são freqüentemente encontradas em negros americanos, masculinos, na faixa etária de 42-64 anos, acometendo vários membros de uma mesma família, com uma taxa de risco quatro vezes maior de evoluir para IRCG em relação aos indivíduos brancos. A intensidade da artério-arteriolo esclerose não correlaciona com a idade, o que deduziu-se que um processo patológico maior do que aquelas alterações próprias da idade ocorreu. Baseando-se em achados de necrópsias, o estudo AASK mostrou alterações renais próprias da idade em diferentes populações étnicas, com espessamento mais intenso dos vasos em negros americanos do que nos brancos e somente lesões mínimas vasculares em índios bolivianos<sup>10,11</sup>.

Se as lesões intersticiais, vasculares ou glomerulares contribuiriam para desencadear a IRCG não está elucidado. Os achados sugerem até mesmo uma doença microvascular renal primária, originando HAS e glomerulosclerose global e finalmente, IRCG<sup>13</sup>. Há uma alta prevalência de glomerulosclerose global nesta patologia<sup>14</sup>. Esta lesão pode normalmente estar presente em 1-3% dos glomérulos de indivíduos adultos em torno dos 50 anos, mas por volta dos 80 anos aumenta para 30%<sup>17,40</sup>. Assim, quando houver uma maior porcentagem de glomérulos lesados seria admitida a possibilidade de ser uma forma primária de doença renal, glomerulosclerose global idiopática. Em vários estudos de NH, os graus de glomerulosclerose global têm variado de 4 a 80%<sup>18,19,41</sup>.

A microalbuminúria parece constituir em um método simples e seguro para detectar precocemente o alto risco do acome-

timento renal e cardiovascular em um paciente hipertenso, principalmente se for da raça negra. Os fatores conhecidos associados à microalbuminúria na HAS primária seriam: disfunção endotelial, resistência à insulina, níveis lipídicos elevados, índice de massa corporal elevado e sensibilidade ao sal, dando à microalbuminúria da HAS uma conotação genética<sup>15,16,31,37</sup>.

Fatores genéticos têm sido enfatizados na maior suscetibilidade à NH entre diferentes grupos populacionais. Com especial relevância para o SRAA, onde a angiotensina II além de ser uma substância vasoconstritora promove o crescimento de células mesangiais e produção de matriz extra-celular, prolifera a camada muscular lisa dos vasos, resultando esclerose do glomérulo e dos vasos renais. Polimorfismo específico nos genes que expressam a enzima de conversão da angiotensina, o angiotensinogênio e o receptor 1 da angiotensina II tem sido relacionado aos distúrbios cardiovasculares, HAS, infarto do miocárdio e hipertrofia cardíaca<sup>43</sup>. As muta-

ções do gene do angiotensinogênio estão aumentados nos negros americanos hipertensos, comparados aos brancos hipertensos<sup>2</sup>. O genótipo DD é significativamente mais encontrado nos negros do que nos brancos americanos<sup>8,38</sup>. O polimorfismo D pode afetar a atividade do SRAA e a resposta ao inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA). A redução da proteinúria em resposta ao IECA é mais pronunciada em pacientes com genótipo DD, independentemente do efeito antihipertensivo<sup>46</sup>. A estratégia terapêutica de se usar o IECA a longo prazo como modulador do SRAA reduzirá a expansão da matriz mesangial e o espessamento da parede vascular<sup>27,42</sup>.

O paciente em discussão apresenta como evidências do comprometimento renal a presença de proteinúria de 2,9 g/24 horas e retenção nitrogenada, com redução da depuração da creatinina. Foi instituído como tratamento a dieta hipoprotéica (1g/kg peso/dia com 85% de aminoácidos de alto valor biológico, 35 kcal/kg/dia e 2 gramas de sal; IECA (lisinopril 20mg/dia) associado ao diurético. Após sete meses, houve redução da proteinúria para 1,3 g/24 horas, queda da filtração glomerular para 36 ml/min. e controle da pressão arterial (Fig. 1).

O protocolo proposto tem como objetivo baixar e controlar a pressão arterial, reduzir os índices de proteinúria, no sentido de atenuar as ações da AII e a expressão dos fatores de crescimento<sup>1</sup>. A restrição protéica não tem efeito hemodinâmico, mas atenuaria a expressão do TGF- $\beta$  e PDGF, restabelecendo o balanço produção/degradação da matriz extra-celular. A queda da taxa de filtração glomerular observada é reversível com o passar do tempo e é determinada quando submete-se o paciente à restrição protéica, com depuração da creatinina de 25-55 ml/min<sup>20,25</sup>.

Em conclusão, trata-se de um caso de NH com comprometimento renal, sem lesão importante em outros órgãos-alvo, mas o uso do IECA poderá estabilizar a função renal e retardar o início da IRCG.

### Tabela 1

Doenças renais hipertensivas classificadas como nefrosclerose

---

Nefrosclerose Hipertensiva verdadeira (Nefroangiosclerose)  
Doença renal isquêmica  
Doença renovascular ateromatosa  
Microembolização por colesterol  
Nefropatia túbulo-intersticial severa (fibrose)

---

\*Ref. 52

### Tabela 2

Características clínicas sugestivas de Nefrosclerose Hipertensiva

---

Raça negra  
História familiar: início de HA entre 25 - 45 anos de idade  
HA de longa data ou grave  
Evidência de retinopatia hipertensiva  
Evidência de hipertrofia VE hipertensiva  
Início de HA antes do aparecimento de proteinúria  
Ausência de qualquer outra causa de doença renal primária  
Achados de biópsia renal

---

\* Ref. 6;

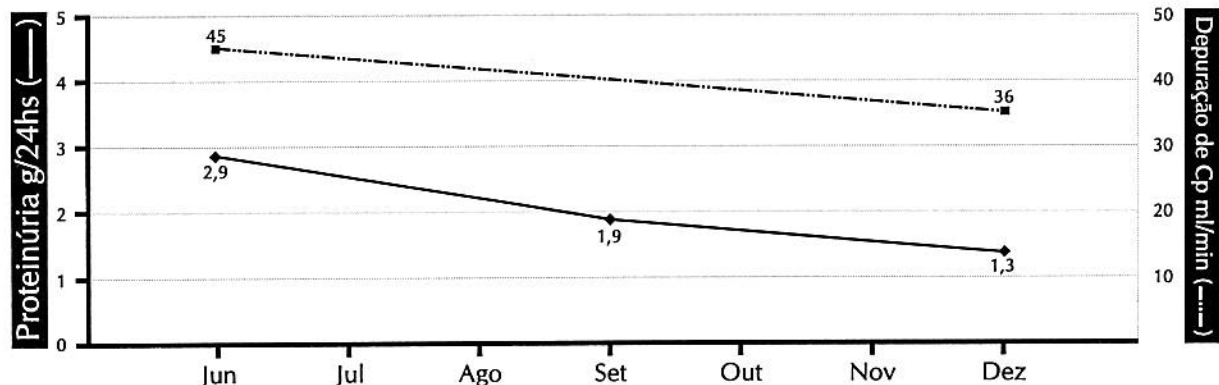
\* HA - Hipertensão arterial;

\* VE- Ventrículo esquerdo



## Gráfico 1

Evolução clínica do paciente tratado com IECA e dieta hipoprotéica.



\* Lisinopril 20 mg/dia

\* Dieta Hipoprotéica 0,8 - 1 g/kg/dia

Houve melhora significativa da proteinúria e uma redução da depuração da creatinina plasmática em 6 meses de terapêutica.

## SUMMARY

### HIPERTENSIVE NEPHROSCLEROSIS AS CAUSE OF CHRONIC RENAL FAILURE

*The authors present a case of classical hypertensive nephrosclerosis, confirmed at renal biopsy. Epidemiologic, pathologic, physiopathogenic aspects of the condition are discussed, as well as. The beneficial utilization of inhibitors of angiotensin convertive enzyme in preservine vessels, the glomerulo-intersticial structure and in retardire renal insuficiency.*

**KEY WORDS:** Arterial hypertension, nephrosclerose, chronic renal insuficiency.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - ALMEIDA, J B. Hipertensão arterial e a progressão da lesão renal. Em que podem intervir? *J Bras Nefrol*, 20: 327-31, 1998.

2 - BLOEM, L J; MANATRUGA, A K; TEWKABURY, D A; PROTT, J H. The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. *J Clin Invest*, 95: 948-953, 1995.

3 - BLYTHE, W D; MADDUX, F W. Hypertension as a causative diagnosis of patients entering end-stage renal disease programs in the United States form 1980-1986. *Am J Kid Dis*, 28:33-37, 1991.

4 - BRECKENRIDGE, A.; DOLLERY, C T; PARRY, E H O. Prognosis of treated hypertension: changes in life expectancy and causes of death between 1952 and 1967. *Quart J Med.*, 39: 411-429, 1970.

5 - CAETANO, E R S P; SALDANHA, L B; MARCONDES, M; PRAXEDES, J N. Nefrosclerose hipertensiva como causa importante de insuficiência renal. *Anais do VII Cong Bras HA*, p. 37, Goiânia, 5-8/agosto/98.

6 - CAMPDERÁ, F J G; LUÑO, J, VIMESA, S G; VALDERRÁBANO, F. Renal vascular disease in the elderly. *Kidney Int*, 54 (supl. 68): 573-577, 1998.

7 - DEBERT-RIBEIRO, M B. Epidemiologia da Hipertensão Arterial, In. Ribeiro, AB. *Atualização em HA: clínica, diagnóstico e terapêutica*. Ed. Atheneu, 1996, São Paulo, p. 12-13.

8 - DURU K; FARROW, S; WANG, J M; LOCKETTE, W; KURTZ, T. Frequency of a deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is increased in African-Americans with hypertension. *Am*

- J Hypertens, 7:759-762, 1994.
- 9 - EGGERS, P W; CONNEITON, R; MCMULLANcM, M. The medicare experience with end-stage renal disease: Trends in incidence, prevalence and survival. *Heath Care Fin Rev*, 5: 69-88, 1984.
- 10 - FOGO, A; BREYER, J A; SMITH, M C; CLEVELAND, W H; AGODOO, L; KIRK, K A; GLESSOCK, R; and the AASK Pilot Study Investigators. Accuracy of the diagnosis of hipertensive nephrosclerosis in African Americans: A report from the African American study of Kidney Disease (AASK) Trial. *Kidney Int*, 51: 244-252, 1997.
- 11 - FOGO, A. Nephrosclerosis: Does it exist? *J Bras Nefrol*, 20 (supl. I): 34, 1998.
- 12 - FOGO, A. Role of RAS GTPases in renal damage-Progression of renal disease. *J Bras Nefrol*, 20 (supl. I): 51, 1998.
- 13 - FREEDMAN, B I; ISKANDAR, S S; APPEL, R G. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kid Dis*, 25:207-221, 1995.
- 14 - FREEDMAN, B I; ISKANDAR, S S; BUCKALEW, V M; BRUKANT, J M; APPEL, R G. Renal biopsy findings in presumed hipertensive nephrosclerosis. *Am J Nefrol*, 14: 90-94, 1994.
- 15 - HARVEY, J M; HOWIE, A S; LESS, S J; NEWBOLD, K M; ADUD, D; MICHAEL, J.; BEEYERS, D G. Renal biopsy findings in hipertensive patients with proteinuria. *Lancet*, 340: 1435-1436, 1992.
- 16 - JRANS, X; SRIMIVASAN, S R; RADHAKRISHNAMURTHY, B; DALFERES, E R; BAO WEIHANG, B; BERENSON, G S. Microalbuminuria in young adults related to blood pressure in a biracial (black-white) population. *Am J Hypertens*, 7: 794-800, 1994.
- 17 - KAPPEL, B; OLSENI, S: Cortical interstitial tissue and sclerosed glomerule in the normal human kidney, related to age and sex. A quantitative study. *Virchows Arch Pathol Anat*, 387: 271-277, 1980.
- 18 - KATOFUCH, R; TAKEKAYASH, S. Morphometrical and functional correlations in benign nephrosclerosis, *Clin Nephrol*, 28: 238-243, 1987.
- 19 - KATZ, S M; LAVIN, L; SWARTZ, C. Glomerular lesions in benign essential hypertension. *Arch Pathrol Lab Med*, 103: 199-203, 1970.
- 20 - KLAHR, S. Prevention of progression of nephropathy. *Nephrol Dial Transpl*, 12(supl. 2): 63-66, 1997.
- 21 - LEITE, A A; ROCHA, L A; BASTOS, M G; PAULA, R B. Conduita na crise hipertensiva. *HU-Revista*, 24: 46-56., 1998.
- 22 - LUKE, R G. Can renal failure due to hypertension be prevented? *Hypertension*, 18 (Suppl. 3): 1139-42, 1991.
- 23 - MAGEE, J H; UNGER, A M; RICHARDSON, D N. Changes in renal function associated with drug or placebo therapy of human hypertension. *Am J Med*, 36: 95-804, 1964.
- 24 - Management Committee of the Australian therapeutic trail in Mild Hypertension: Untreated mild hypertension. A report by the management committee of the Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet*, 1: 185-91, 1982.
- 25 - MARTINEZ-MALDONADO, M; SATTIN, R D. Rate of progression of renal disease and low-protein diet. *Am J Kid Dis*, 31: 1048-49, 1998.
- 26 - MCCLELLAN, W; TUTTLE, E; ISSA, A. Racial differences in the incidence of hipertensive end-stage renal disease are not entirely explained by differences in the prevalence of hipertension. *Am J Kid Dis*, 12:285-90, 1988.
- 27 - MICHEL, J B; HENDES, D; MICHEL, O; POTTEVIN, P; PHILIPPE, M; SCALBERT, E; CORMAN, B; LEVY, B I. Effect of chronic Ang I-converting enzyme inhibition on aging process: II. large arteries. *Am J Physiol*, 267: 124-35, 1994.
- 28 - MOYER, J H; HEIDER, C; PEVEY, K; FORD, R V. The effect of treatment on the vascular deterioration associated with hipertension, with particular emphasis on renal function. *Am J Med*, 24: 177-92, 1988.
- 29 - Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Risk factor changes and mortality results. *JAMA*, 248: 1465-67, 1982.
- 30 - National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Working Group report. Bethesda, US Department of Heath and Human Services, Public Heath Service, **National Institutes of Heath**, 1990.
- 31 - REDON, J.; LIAO, Y; LOZANO, J V; MIRALLES, A; BALDO, E; COOPER, R S. Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hipertension. *Am J Hypertens*, 7: 801-7, 1994.
- 32 - RELMAN, A S. Race and end-stage renal disease. *N Engl J Med*, 306: 1290-91, 1982.
- 33 - REMUZZI, G. Abnormal protein traffic through

the glomerular barrier induces proximal tubular cell dysfunction and causes renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 4: 339-42, 1995.

34 - ROSANSBY, S J; HOOVER, D R; KING, L; GIBSON, J. The association of blood pressure levels and change in renal function in hypertensive and nonhypertensive subjects. *Arch Intern Med*, 150: 2073-76, 1990.

35 - ROSTAND, S G; KIRL, K A; RUTSBY, E A; PATE, B A. Racial differences in the incidence of treatment for end-stage renal disease. *N Engl J Med*, 306: 1276-79, 1982.

36 - ROSTAND, S G; BROWN, G; KIRL, K A; RUTSKY, E A; DUSTAN, H P. Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med*, 320: 684-88, 1988.

37 - RUILOPE, L M. Microalbuminuria as risk in essential hypertension. *Nephrol Dial Transpl*, 12 (Suppl 2): 2-5, 1997.

38 - RUTLEDGE, D R; KUBILIS, P; BROWNE, C S; ROSS, E A. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene in essential hypertensive patients. *Biochem Mol Biol Int*, 35: 661-68, 1995.

39 - SHULMANH, N B; FORD, C E; HALL, W D; BLANFOX, D; SIMON, D; LANGFORD, H B; SCHNEIDER, K A. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function: Results from the hypertension detection and follow-up study. *Hypertension*, 13 (suppl. 1): 180-93, 1989.

40 - SMITH, S M; HOY, W E; COBB, L. Low incidence of glomerulosclerosis in normal kidneys. *Arch Pathrol Lab Med*, 113: 1253-56, 1989.

41 - TAMURA, T. Histologia features of renal biopsies from patients with essential hypertension and from the aged. *JPN Cir J*, 30: 829-62, 1966.

42 - TANAKA, R; KON, V; YOSHIOKA, T; ICHIKAWA, I; FOGO, A. Angiotensin converting enzyme inhibition modulates glomerular function and structure by distinct mechanisms. *Kidney Int*, 45: 537-43, 1994.

43 - TEIO, K K. Angiotensin converting enzyme genotypes and disease. *Brit Med J* 311: 76-77, 1995.

44 - TOTO, R D; MITCHELL, H C; SMITH, R; LEE, H; MCINTIRE, D; PETTINGER, W A. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int*, 48: 851-59, 1995.

45 - VALDERRÁBANO, F, GOMES, CAMPDERÉ, F; JONES, E H P. Hypertension as cause of end-stage renal disease. Lessons from international registries. *Kidney Int (suppl. 68)*: 560-66, 1998.

46 - VEDE, S; ELLIOT, H L; MORTON, J J; CONNELL, J M C. Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with the deletion genotype (DD) for angiotensin-converting enzyme. *Hypertension*, 25: 1266-69, 1995.

47 - Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents: effects of treatment on morbidity in hypertension III. Influence of age, diastolic pressure and prior cardiovascular disease; Further analysis of side effects. *Circulation*, XLV: 991-1003, 1972.

48 - Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA*, 202: 116-22, 1967.

49 - VOLHARD, F; FAHR, T. Die bright'sche nierenkrankheit, in Klinik. *Pathologie und Atlas*, Berlin, Springer, 1914.

50 - WALKER, G W; NEATON, J D; CUTLER, J A; NEUWIRTH, R; COHEN, J D. Renal function change in hypertensive members of the multiple risk factor intervention trial. *JAMA*, 268: 3085-91, 1992.

51 - WHELTON, P K; KLAG, M J. Hypertension as a risk factor for renal disease. *Hypertension*, 13 (Suppl. 1): 119-27, 1993.

52 - ZUCHELLI, P and ZUCCALÁ, A. Progression of renal failure and hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int*, 54 (suppl. 68): 555-59, 1998.