U.PORTO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

INIBIDORES DA RENINA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Marco Filipe Ferreira Rego

Orientador: Dr. António Cândido de Freitas Fernandes Hipólito Reis

Co-Orientador: Dra. Isabel Maria de Queirós Fernandes Seixas Vilaça

Porto 2009

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer ao Dr. Hipólito Reis e à Dra. Isabel Seixas Vilaça por todo o apoio dado ao longo da realização deste artigo. Os seus conhecimentos na área deste projecto foram fundamentais para a elaboração do mesmo.
Não posso deixar de agradecer à minha namorada, Sónia Raquel Mendes, pela dedicação, empenho e auxílio na realização da minha tese de mestrado.
A todos, o meu muito obrigado.

RESUMO

A hipertensão arterial é uma das principais causas para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Doença tratável através da terapêutica adequada, é de acordo com a OMS a terceira causa de morte em Portugal, afectando quase 3 milhões de pessoas.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona, descrito como um eixo endócrino no qual cada componente da cascata é produzido por diferentes órgãos, representa um arranjo e interacção entre vários sistemas orgânicos mantendo, deste modo, a estabilidade hemodinâmica. Desempenha um papel preponderante na homeostase cardiovascular, no equilíbrio hidroelectrolítico e aparelho cardiovascular, mantendo o controlo dinâmico da resistência vascular periférica.

No organismo humano existem dois tipos de sistemas renina-angiotensina-aldosterona: o circulante e o local.

A renina é uma enzima produzida nas células justaglomerulares renais, em resposta a vários estímulos. A sua função principal é transformar o angiotensinogénio em angiotensina I que, posteriormente, será convertida em angiotensina II (potente peptídeo biológico, relacionado com a etiologia da hipertensão e com várias outras doenças cardiovasculares e renais) pela enzima de conversão da angiotensina.

Recentemente surgiu o Aliskireno - um inibidor directo da acção da renina - que difere dos outros agentes que actuam sobre o sistema renina-angiotensina por reduzir tanto a actividade plasmática da renina como a da angiotensina II.

O autor propõe fazer uma revisão bibliográfica sobre o mecanismo de inibição da renina, o seu valor real no controlo da hipertensão arterial e na prevenção da lesão de órgãos-alvo.

Palavras-chave: *Aliskireno; Anti-Hipertensores; Hipertensão Arterial; Inibidores da renina; Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona; Inibidores da enzima de conversão da angiotensina – IECA; Antagonistas dos receptores da angiotensina II – ARA II; Renina; Sistema renina-angiotensina-aldosterona.*

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da hipertensão arterial tem por base a interacção entre a predisposição genética de um dado indivíduo e factores ambientais, ainda que não sejam completamente conhecidas como estas interacções ocorrem. Sabe-se que a hipertensão é acompanhada por alterações funcionais do sistema nervoso autónomo simpático, da actividade renal, do sistema renina-angiotensina para além de outros mecanismos humorais e de disfunção endotelial (Brunner HR *et al*, 1974).

A hipertensão arterial resulta de várias alterações estruturais do sistema cardiovascular, que amplificam o estímulo hipertensivo e causam dano cardiovascular. A intervenção farmacológica sobre as várias etapas do sistema renina-angiotensina-aldosterona tem eficácia comprovada no controlo da pressão arterial, além de reduzir significativamente a hipertrofia ventricular esquerda. Os diversos fármacos têm eficácias distintas, sendo os beta-bloqueadores e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina II os de maior benefício clínico comprovado (Kim S *et al*, 2000).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um sistema hormonal de regulação da hipertensão arterial e de algumas funções renais existentes no organismo. O objectivo deste sistema é responder a uma instabilidade hemodinâmica e evitar a redução da perfusão tecidular sistémica. Actua de modo a contrariar a tendência à hipotensão arterial, pela indução da vasoconstrição arterial periférica e do aumento do volume plasmático por meio de retenção renal de sódio (acção da aldosterona) e água (pela libertação de ADH-vasopressina) (Campbell DJ *et al*, 1987).

As células justaglomerulares produzem renina a partir de uma pró-renina - precursor inactivo da renina. Dentro dos grânulos secretores, a pró-renina é convertida em renina activa, posteriormente é libertada na corrente sanguínea em resposta a diversos estímulos, sistémicos e/ou locais (Skeggs LT Jr *et al*, 1957). Os estímulos sistémicos para a libertação de renina incluem, entre outros, a depleção do volume extracelular e a diminuição da pressão arterial sistémica. Por outro lado, os mecanismos renais que estimulam a libertação da renina incluem a redução na pressão de perfusão arterial renal, a redução na carga de sódio na mácula densa, o aumento da actividade do nervo simpático renal e várias hormonas incluindo angiotensina II, vasopressina e prostaglandinas. Sendo assim, a síntese e libertação da renina constitui a chave inicial da regulação da cascata enzimática que irá induzir a produção de angiotensina II (Fisher ND *et al*, 1995).

OBJECTIVOS

Este trabalho tem como principal objectivo realizar uma revisão bibliográfica que permita concluir acerca do valor real do sistema renina-angiotensina-aldosterona no controlo da hipertensão arterial, bem como na prevenção da lesão de orgãos-alvo. Pretendo também:

- Estudar o mecanismo de inibição da renina, incluindo todas as suas etapas como o tratamento e resposta à situação de hipertensão arterial;

- Determinar a importância da intervenção farmacológica sobre as várias etapas do sistema renina-angiotensina-aldosterona;

- Avaliar a alteração dos orgãos-alvo como consequência da hipertensão arterial;

- Prevenir a lesão em orgãos-alvo provocada pela hipertensão arterial.

1. MECANISMO DA INIBIÇÃO DA RENINA

1.1 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Na década de 50, foram identificadas duas formas de angiotensina: a angiotensina I (decapeptídeo) e a angiotensina II (octapeptídeo). Esta última é formada a partir da angiotensina I, por acção de uma enzima, a enzima de conversão da angiotensina. Em 1958, Gross sugeriu que o sistema renina-angiotensina estava envolvido na regulação da secreção de aldosterona. Demonstrou-se deste modo, a importância do rim na sua regulação e também que a angiotensina sintética estimula a produção de aldosterona (Gross F *et al*, 1958).

No início da década de 70, alguns cientistas descobriram que polipeptídeos inibiam a formação da angiotensina II ou bloqueavam os seus receptores. Todos os estudos experimentais com estes inibidores demonstraram a importância do sistema renina-angiotensina na fisiopatologia da doença cardiovascular, nomeadamente na hipertensão e insuficiência cardíaca, levando ao desenvolvimento de um conjunto de novos fármacos que viriam a interferir no sistema renina-angiotensina (Burnier M *et al,* 1994).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é referido por muitos autores como um eixo endócrino, em que cada componente da cascata é produzido por diferentes órgãos, interagindo com vista à manutenção da estabilidade hemodinâmica (Wood JM *et al*, 2003).

A função principal do sistema renina-angiotensina-aldosterona é responder a situações de instabilidade hemodinâmica, evitando a redução na perfusão tecidular sistémica. Actua de forma a reverter a hipotensão arterial através da indução da vasoconstrição arteriolar periférica e do aumento da volémia por meio da retenção renal de sódio (pela aldosterona) e água (pela libertação de ADH-vasopressina). Uma vez activada a cascata, formam-se a angiotensina I e II que, em circulação, activam as suas estruturas - alvo, os vasos sanguíneos, rins, coração, glândulas supra-renais e sistema nervoso simpático (Wood JM *et al*, 2003).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é activado em várias condições como sejam a insuficiência cardíaca, a restrição de sódio, a contracção do compartimento intravascular, o aumento do tónus simpático e a hipotensão arterial (Webb DJ *et al*, 1985).

1.2 Cascata do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

O sistema renina-angiotensina está esquematizado na figura 1

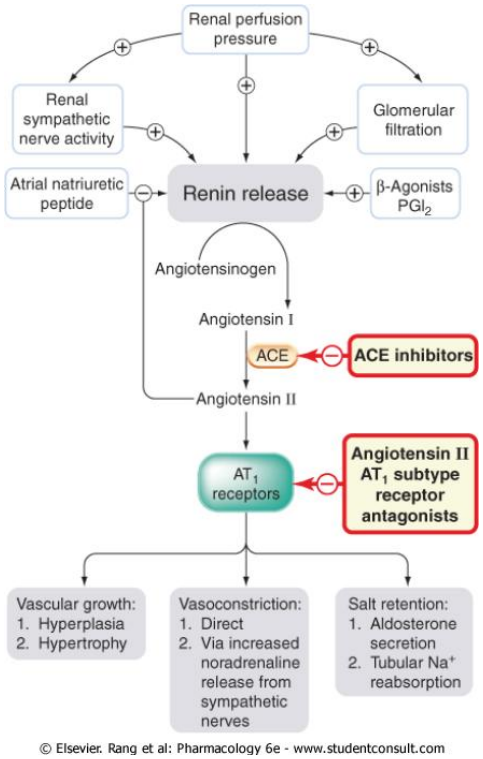


Figura 1

Inicialmente, a renina entra em contacto com o angiotensinogénio transformando-o em angiotensina I. Esta, sob acção de enzimas encontradas principalmente em capilares pulmonares, transforma-se em angiotensina II, que é levada pela corrente sanguínea aos diversos orgãos-alvo onde produz a devida resposta fisiológica (Webb DJ *et al*, 1985).

A angiotensina II actua através de diversos mecanismos, ainda que coordenados, para aumentar a tensão arterial acima dos seus valores normais. Este peptídeo tem acção em várias fases do sistema, no sentido de incrementar a resistência periférica total, contribuindo desta forma, para o controlo a curto prazo da tensão arterial. Mais importante ainda é a capacidade da angiotensina inibir a excreção renal de sódio e água. As alterações renais induzidas pela angiotensina II nas funções renais desempenham um papel importante na regulação da tensão arterial em resposta ao consumo de sódio na dieta (Oparil S *et al*, 1996).

1.3 Controlo da Secreção da Renina

O controlo da secreção da renina pelas células justaglomerulares renais é efectuado predominantemente por três vias: duas com acção renal e outra ao nível do sistema nervoso central (Campbell DJ, 1987).

As três vias reguladoras da libertação de renina encontram-se integradas numa espécie de rede fisiológica. O incremento da secreção da renina leva ao aumento na produção de angiotensina II, sendo que esta estimula os receptores do subtipo 1 (AT_1) das células justaglomerulares. Da estimulação destes receptores resulta, por sua vez, a inibição da libertação de renina. Este sistema de *feedback* é designado de "*short-loop negative feedback mechanism"*. Para além disto, a angiotensina II causa também um aumento na pressão arterial por estimulação directa dos receptores AT_1 (Cody RJ, 1994). Este aumento na pressão sanguínea inibe a libertação da renina de três formas: (1) activando os baroreceptores; (2) incrementando a pressão nos vasos pré-glomerulares e (3) reduzindo a reabsorção de cloreto de sódio nos túbulos proximais. A inibição da libertação da renina induzida pelo aumento da pressão arterial (promovido pela angiotensina II) é designada como "*long-loop negative feedback mechanism"* (Brunner HR *et al*, 1974).

Os mecanismos fisiológicos que regulam a libertação de renina podem ser influenciados por um conjunto de agentes farmacológicos. São exemplo disso os anti-inflamatórios não-esteróides, fármacos que inibem a formação de prostaglandinas e que levam a um decréscimo na libertação da renina (Campell DJ, 1987).

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas dos receptores AT_1 e inibidores da renina inibem os mecanismos de *feedback* levando a um aumento na libertação da renina. Os antagonistas dos receptores ß-adrenérgicos diminuem a secreção da renina por bloqueio do sistema ß-adrenérgico (Campell DJ, 1987).

No sistema renina-angiotensina-aldosterona para além da libertação da angiotensina, ocorre por estimulação da angiotensina II no córtex supra-renal a síntese e libertação de aldosterona, substância que pode igualmente ser produzida a nível tecidular - coração e vasos. A produção tecidular da aldosterona não está dependente da angiotensina II, facto confirmado por estudos recentes que demonstraram que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina impedem a secreção da aldosterona apenas de modo temporário. A aldosterona, pela sua acção mineralocorticoíde, promove a retenção de sódio e água para a manutenção do volume vascular efectivo em circulação e, por outro lado, a eliminação de potássio e magnésio (Weber KT, 2001).

A angiotensina II em contacto com receptores é responsável por inúmeras acções, entre as quais se destaca o aumento dos níveis da pressão arterial por vasoconstrição secundária (Weber KT, 2001).

2. INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA SOBRE AS VÁRIAS ETAPAS DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

2.1 Os Anti-Hipertensores e o seu papel no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

O objectivo do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbilidade e mortalidade cardiovasculares no doente hipertenso, pela redução dos valores de pressão arterial.

O desenvolvimento de fármacos capazes de bloquear o sistema renina-angiotensina permitiu compreender a contribuição deste sistema para o controlo da pressão arterial, bem como esclarecer a patogénese de algumas doenças como a hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e doenças renais (Laragh JH, 1991).

O primeiro bloqueador específico do sistema renina-angiotensina utilizado para o tratamento da hipertensão arterial foi a saralasina, um antagonista peptídeo não-seletivo dos receptores da angiotensina II. No entanto, graças à sua natureza peptídica, a saralasina necessitava ser administrada por via intravenosa, o que limitava o seu uso a algumas horas. Além disso, em doses elevadas, a saralasina apresentava um comportamento agonista, com efeitos similares aos da própria angiotensina II (Rongen GA *et al*, 1995).

Entretanto, com o avançar do conhecimento do sistema renina-angiotensina, surgiram os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (Timmermans PB *et al*, 1991). O principal efeito destes intervenientes no sistema renina-angiotensina é a inibição da conversão da angiotensina I em angiotensina II (bem como a conversão da [des-Asp1] Angiotensina I em Angiotensina III) inibindo, desta forma, a resposta à angiotensina I mas não à angiotensina II (Webb DJ *et al*, 1985).

2.2 Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

Em 1965, Ferreira descobriu que o veneno de uma determinada espécie de serpente (*Bothrops jararaca*) continha factores – dos quais se destacava o teprotide, um nonapeptídeo - que intensificava a resposta à bradicinina. O teprotide mostrou-se capaz de

impedir, quando administrado por via intravenosa, a conversão da angiotensina I em angiotensina II, por inibição da enzima conversora e consequentemente aumentar os efeitos da bradicinina.

A partir do reconhecimento do potencial terapêutico da inibição da enzima de conversão da angiotensina e da sua estrutura molecular, identificou-se o local activo desta enzima.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina são inúmeros, destacando-se o captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, moexipril, fosinopril, trandolapril e perindopril. Todos estes agentes farmacológicos quando administrados a longo prazo retardam o declínio da função renal em pacientes com nefropatia (diabética ou de outras etiologias) e diminuem a produção de angiotensina II, com consequente redução na produção de aldosterona (Ferreira SH *et al*, 1965).

2.3 - Efeito farmacológico da Enzima de Conversão da Angiotensina

O principal efeito dos agentes inibidores da enzima de conversão da angiotensina no sistema renina-angiotensina é a inibição da conversão da angiotensina I inactiva em angiotensina II, atenuando a resposta à angiotensina I e não à angiotensina II (Clozel JP *et al*, 1993).

Assim, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina comportam-se como fármacos muito selectivos, não interagindo com outro componente do sistema renina-angiotensina. Os seus efeitos clínicos e farmacológicos surgem simplesmente da supressão da síntese da angiotensina II (Campell DJ, 1987).

2.4 – Inibidores dos Receptores de Angiotensina II – AT1 / AT2

Em 1991, Laragh afirmou que os antagonistas dos receptores da angiotensina II eram uma nova classe de anti-hipertensores, capazes de bloquear o sistema renina-angiotensina-aldosterona**,** antagonizando selectivamente os receptores de angiotensina II do subtipo AT_1.

Existem dois tipos de receptores de angiotensina II: subtipo 1 (AT_1) e subtipo 2 (AT_2). Estes receptores medeiam as principais acções da angiotensina II - vasoconstrição e efeitos tróficos nos vasos sanguíneos e no coração - relevantes na fisiopatologia e na manutenção da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca (Laragh JH, 1991).

As funções dos receptores AT_2 ainda não estão bem definidas. Estes receptores desempenham um papel importante no feto e em adultos saudáveis, mas podem inclusivamente não existir. Por outro lado, o seu papel é oposto ao dos receptores AT_1 quando estimulados (Brenner BM *et al*, 1992). Portanto, o AT_2 é um receptor que nunca deve ser antagonizado farmacologicamente (Laragh JH, 1991).

2.5 - Inibidores da Renina

Vários grupos têm participado no desenvolvimento de uma nova classe de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (mais especificamente os inibidores directos da renina), que suprimem o sistema renina-angiotensina no seu ponto de activação. Estudos realizados em animais e humanos demonstraram que a administração de inibidores da renina, peptídeos ou não, como o Aliskireno reduz a actividade plasmática da renina e consequentemente dos níveis plasmáticos de angiotensina I, II e aldosterona, diminuindo a tensão arterial nos pacientes hipertensos (Ferrario CM *et al*, 2005).

2.5.1 Aliskireno

Aliskireno resultou da investigação da Indústria Farmacêutica. O Aliskireno actua por inibição directa da acção da renina, impedindo que conduza a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I, e que toda a cascata até à formação de angiotensina III e IV seja completa. Isso confere a esta nova geração vantagens sobre os outros anti-hipertensores, principalmente sobre os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos receptores da angiotensina II. Contêm na sua composição crospovidona, hipromelosa, extracto de magnésio, macrogol, celulose microscritalina, povidona, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro negro (E172) e óxido de ferro roxo (E172) (Wood JM *et al*, 2003).

O Aliskireno difere dos outros agentes que actuam sobre o sistema renina-angiotensina – os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos receptores da angiotensina II - por reduzir tanto a actividade plasmática da renina como a da angiotensina II. Em contraste, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos receptores da angiotensina II aumentam a actividade plasmática da renina e, consequentemente, podem não proporcionar supressão abrangente do sistema renina-angiotensina, o que pode limitar a sua eficácia (Mathias W Jr. *et al*, 2003).

Outros estudos confirmaram os benefícios adicionais do Aliskireno na redução da tensão arterial, quando combinado com outros anti-hipertensores (Brenner BM *et al*, 1992).

O Aliskireno é um fármaco análogo à angiotensina, desenhado pela engenharia molecular, que se liga com alta afinidade ao local activo da renina impedindo as suas acções. De absorção reduzida, a sua eliminação é lenta e preferencialmente hepática, permitindo toma única diária (Oparil S *et al,* 2003). Estudos de fase II demonstraram segurança e tolerabilidade nas doses preconizadas (150 a 300 mg/d) e a diarreia foi o único efeito colateral significativo na dose de 600 mg/dia. Estudos de fase III, em subgrupos específicos de pacientes, forneceram as primeiras evidências dos potenciais terapêuticos do Aliskireno (Fischer ND *et al*, 1995).

No estudo AVOID, doentes hipertensos e diabéticos com proteinúria, foram randomizados para doses crescentes de Aliskireno vs placebo. No final do estudo, constatou-se uma redução adicional de 18% da proteinúria no grupo tratado com o fármaco em comparação a 2% no grupo placebo, não havendo diferenças da pressão arterial entre os grupos. Estes dados preliminares apontam para o uso potencial desta classe de fármacos em pacientes que apresentam intolerância a outras classes de fármacos, como os beta-bloqueadores, que também actuam na inibição da renina (Parving HH *et al*, 2008).

O estudo ALOFT (2007) com 280 pacientes, teve como objectivo primário avaliar a segurança e a tolerabilidade do Aliskireno, quando administrado em associação à terapêutica padrão, em pacientes hipertensos com insuficiência cardíaca. Avaliou secundariamente o efeito sobre os níveis de BNP, NT-pró-BNP e aldosterona, para além dos efeitos sobre a melhoria dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e pressão arterial. Os resultados demonstraram redução significativa dos níveis de BNP, em relação ao placebo (-61pg/ml versus -12,1pg/ml; p <0,016) e boa tolerabilidade quando associada a um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou a um antagonista dos receptores da angiotensina II. O Aliskireno inibiu eficazmente a actividade da renina plasmática, apesar da maioria dos pacientes estarem sob terapêutica beta-bloqueadora. A adição do Aliskireno a um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou a um antagonista dos receptores da angiotensina II parece ser bem tolerada (Cleland JG *et al*, 2007).

Outro estudo efectuado (ALLAY) avaliou o Aliskireno em 460 pacientes com obesidade, hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda. Foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com um dos três agentes farmacológicos: Aliskireno 300 mg por dia (n = 154); Losartan 100 mg por dia (n = 152); Aliskireno 300 mg por dia associado a Losartan 100 mg por dia (n = 154). Todos os pacientes foram tratados durante 36 semanas. O *end-point* foi a redução do índice de massa ventricular esquerda e os objectivos secundários incluíam a avaliação da segurança e tolerabilidade dos tratamentos. O *end-*

point primário foi comparável entre os três agentes farmacológicos: Aliskireno reduziu isoladamente o índice de massa ventricular esquerda em -4,9 g/m2 em comparação com -4.8g/m2 de Losartan isolado e -5,8 g/m2 com a associação de ambos. Embora a redução da massa ventricular esquerda fosse numericamente maior na associação, não foi significativamente maior do que com o Losartan isolado. Não foram encontradas diferenças dos efeitos secundários nos três grupos do tratamento. A redução da pressão arterial também foi semelhante nos três grupos (Solomon SD *et al*, 2009).

O estudo ALTITUDE 2007 é um estudo-chave para esclarecer o papel do Aliskireno na diabetes mellitus tipo 2. Teve início em 2007 e permitirá avaliar o papel do Aliskireno em doentes diabéticos, usando para tal parâmetros de doença cardio-renal e avaliando directamente a morbilidade e mortalidade, bem como a protecção de orgãos-alvo. Foi desenhado para investigar se a associação do Aliskireno à terapia convencional proporciona protecção cardíaca e renal quando comparado com o placebo, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 sob alto risco de desenvolverem eventos clínicos (Parving HH *et al* 2009).

Em estudos clínicos, o Aliskireno em monoterapia apresentou reduções significativas e consistentes na pressão arterial sistólica e maiores reduções tensionais quando comparado com a terapêutica com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou diuréticos. A tolerância foi similar à observada com o placebo, com a variação da dose terapêutica esperada até 300 mg. As reacções adversas mais frequentemente relatadas para o Aliskireno foram diarreia, cefaleias e síndrome gripal. O Aliskireno pareceu ser bem tolerado quando usado isoladamente ou em associação com outros fármacos cardiovasculares e antidiabéticos comuns (Wood JM *et al*, 2003).

Em monoterapia ou terapêutica combinada, o Aliskireno administrado uma vez ao dia mostrou produzir uma redução consistente e prolongada da pressão arterial durante 12 meses, apresentando um controlo de 24 horas da pressão arterial. Não se observou tosse relacionada à enzima de conversão da angiotensina em indivíduos a tomar Aliskireno e a incidência da tosse foi menor em pacientes medicados com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina associado ao Aliskireno, em relação aos pacientes a tomar apenas o inibidor da enzima de conversão da angiotensina (Ménard J *et al*, 1995). O Aliskireno também mostrou alcançar uma redução estatisticamente significativa da pressão arterial em relação aos antagonistas dos receptores da angiotensina II, como o valsartan e o irbesartan (Timmermans PB *et al*, 1991).

Comparado com o placebo, a monoterapia com Aliskireno (150-600 mg) produziu reduções altamente significativas da actividade plasmática da renina (> 70% *versus* placebo), apesar dos aumentos dependentes da dose (média - 199%) na concentração de renina. Em contraste, os aumentos compensatórios na concentração da renina produzidos

pelo irbesartan (150 mg), ramipril (10 mg) e hidroclorotiazida (6,25-25mg) estavam associados com aumentos na actividade plasmática da renina. Nenhuma dependência da dose foi documentada com o uso do Aliskireno na actividade plasmática da renina. Isso poderá reflectir-se no facto do Aliskireno reduzir a actividade plasmática da renina para níveis abaixo dos limites de detecção dos exames e da redução real da percentagem na actividade plasmática da renina com Aliskireno poder ter excedido 70%-75% (Lefévre G *et al*, 2000).

Pode-se concluir que o Aliskireno quando associado a outros anti-hipertensores tem uma maior eficácia e mais rápida absorção (Fischer ND *et al*, 1995).

2.5.1.1 Propriedades farmacológicas do Aliskireno

O pico da concentração plasmática do Aliskireno é alcançado 1 a 3 horas após a ingestão oral e a sua biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 2 a 3%. Refeições com alto teor de gordura reduzem a capacidade máxima em 85% mas têm um efeito mínimo sobre a farmacodinâmica, pelo que este medicamento pode ser administrado independente da alimentação. A estabilização das concentrações plasmáticas máximas é atingida ao fim de 5 a 7 dias, após administração única diária e os níveis são aproximadamente 2 vezes superiores aos da dose inicial (Wood JM *et al*, 2003).

Distribuição: Após a administração oral, o Aliskireno é distribuído de forma homogénea pelo organismo. Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado estacionário é de quase 135 litros, indicando que o Aliskireno é amplamente distribuído no espaço extra-vascular. A ligação do Aliskireno às proteínas plasmáticas é moderada (47 - 51%) e independente da concentração (Wood JM *et al*, 2003).

Metabolismo e eliminação: A semi-vida média é de cerca de 40 horas (varia entre 34 e 41 horas). O Aliskireno é eliminado principalmente como composto inalterado nas fezes (91%) e aproximadamente 1,4% da dose total oral é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral; após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h (Fischer ND *et al*, 1995).

Resultados laboratoriais: Em ensaios clínicos controlados, a administração de Aliskireno raramente é associada a alterações clínicas significativas dos parâmetros laboratoriais. Em

ensaios clínicos com pacientes hipertensos, o Aliskireno não exerceu efeitos clínicos importantes sobre o colesterol total, lipoproteína de alta densidade, triglicerídeos, ácido úrico ou glicemia em jejum (Fischer ND *et al*, 1995).

Hemoglobina e hematócrito: Foram observadas ligeiras reduções da hemoglobina e do hematócrito, ainda que nenhum doente tenha interrompido a terapêutica devido à anemia. Este efeito também foi observado noutros fármacos com acção sobre o sistema renina-angiotensina, tais como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e antagonistas dos receptores da angiotensina II (Fischer ND *et al*, 1995).

2.5.1.2 Vantagens dos Inibidores da Renina – Aliskireno

A vantagem do Aliskireno é que tem grande afinidade com a renina, impedindo-a de se converter em angiotensinogénio e actuando logo na primeira etapa da angiotensina II. O Aliskireno promove um bloqueio mais completo do sistema renina-angiotensina e isso decorre do facto da renina ser limitante da velocidade da reacção e ter grande especificidade pelo seu substrato - o angiotensinogénio. O bloqueio directo da renina, logo no início do sistema renina-angiotensina-aldosterona, diminui a probabilidade de efeitos colaterais (Fisher ND *et al*, 1995).

Os inibidores da renina como o Aliskireno diminuem a formação tanto de angiotensina I como de angiotensina II, e assim, diferem dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e dos antagonistas dos receptores da angiotensina II. Por outro lado, o Aliskireno não altera o metabolismo das cininas e não causa edema angioneurótico como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Igualmente uma característica importante do Aliskireno é não aumentar os níveis de angiotensina II e portanto não estimular os receptores de AT_2 nem gerar angiotensina III. Bloqueia também as vias não dependentes da enzima de conversão da angiotensina e inibe a actividade plasmática da renina (Ferrario CM *et al*, 2005).

Pensou-se que a renina ou o complexo pró-renina/renina somente tivesse actividade biológica através da activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e que se ligaria às células apenas por clearance, sem comandar reacções intracelulares. Este conceito tem sido colocado em causa, pelo facto de existirem dois receptores de renina/pró-renina. Em pelo menos um destes receptores, a renina após se ligar, inicia reacções intracelulares por activação de cinases que não dependem da geração de angiotensina II (Oparil S *et al*, 1996).

Foi demonstrado um papel protector do Aliskireno na lesão renal e cardíaca, no modelo de um rato transgénico. Outra especulação interessante advém do facto de este receptor se poder ligar à pró-renina que, como se sabe, é um promotor importante das complicações microvasculares da diabetes mellitus. Não se sabe, no entanto, qual o mecanismo pelo qual a pró-renina (que se encontra muito aumentada na diabetes mellitus) levaria à lesão microvascular. Se o mecanismo envolver o receptor da renina isso representaria enorme vantagem clínica para os bloqueadores de renina mas, actualmente, essa hipótese é meramente especulativa (Burnier M *et al*, 1994).

Em resumo, os inibidores da renina como o Aliskireno prometem oportunidades muito promissoras no bloqueio mais completo do sistema renina-angiotensina, quer usado isoladamente ou em associação com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina II, no tratamento de doenças cardiovasculares. Finalmente, se a renina pode promover lesões de orgãos-alvo directamente (pela via do seu receptor), poderemos ter não só um novo conhecimento histopatológico, mas também um medicamento que bloqueia o sistema renina-angiotensina por mecanismo diferente dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e dos antagonistas dos receptores da angiotensina II (Ménard J *et al*, 1995).

2.5.1.3 - Desvantagens dos Inibidores da Renina – Aliskireno

As únicas desvantagens que foram observadas pelo uso do Aliskireno correspondem aos efeitos gastrointestinais que provocam efeitos desagradáveis (Fischer ND *et al*, 1995).

O Aliskireno tem um baixo perfil de interacção com outros fármacos, visto ser pouco metabolizado pelas vias principais. Nas doses disponíveis de 150 e 300 mg existem poucos efeitos colaterais, embora com doses superiores isso já não se verifique (Fischer ND *et al*, 1995).

3. ALTERAÇÃO DOS ORGÃOS-ALVO PROVOCADA PELA HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial é responsável pelo desenvolvimento ou agravamento de doenças cardiovasculares e renais.

As manifestações decorrentes da elevação da pressão arterial são consequência directa das alterações (quando não apropriadamente tratadas) em orgãos-alvo - artérias, coração, rins e sistema nervoso central. Deste modo, torna-se imprescindível que a lesão de

orgãos-alvo seja precocemente avaliada, de modo a prevenir o seu eventual desenvolvimento ou agravamento (Campell DJ, 1987).

A lesão de orgãos-alvo manifesta-se fundamentalmente por hipertrofia ventricular esquerda e seu potencial risco de evolução para insuficiência cardíaca e lesão renal (Verma A *et al*, 2009).

A hipertrofia ventricular esquerda, mecanismo adaptativo do ventrículo esquerdo ao aumento crónico da pós-carga, pode levar a disfunção diastólica e posteriormente disfunção sistólica (Verma A *et al*, 2009).

A presença isolada de hipertrofia ventricular esquerda, mesmo sem qualquer sinal de disfunção ventricular, eleva imenso o risco cardiovascular dos doentes (Cuspidi C *et al*, 2008).

O aumento excessivo da pós-carga ventricular decorrente da vasoconstrição periférica, bem como a elevação da frequência cardíaca, promovem o aumento do consumo de oxigénio pelo miocárdio e do trabalho cardíaco, além de contribuírem para a redução do fluxo sanguíneo do miocárdio. Os efeitos tóxicos das catecolaminas sobre o coração aumentam o risco de arritmias cardíacas e morte súbita (Maibaum J *et al*, 2003).

O próprio fluxo coronário em condições de repouso pode apresentar-se normal em pacientes com hipertensão arterial, mesmo na presença de uma hipertrofia ventricular esquerda significativa. Assim, em pacientes hipertensos, quando o fluxo coronário é medido em condições de estimulação fisiológica ou farmacológica consequente à vasodilatação coronária máxima, verifica-se que a reserva de fluxo coronário está reduzida (Maibaum J *et al*, 2003).

Muitos autores admitem que seja este o mecanismo causador da isquemia silenciosa e da angina microvascular em pacientes com hipertensão arterial.

A insuficiência cardíaca pode ocorrer na história natural de pacientes com hipertensão arterial, como resultado da actuação de um amplo conjunto de mecanismos adaptativos desencadeados pelo aumento persistente da pós-carga ventricular, resultando em disfunção diastólica ou sistólica (Hall JE *et al*, 1990).

Deste modo, torna-se fundamental o diagnóstico precoce da insuficiência cardíaca no paciente que apresente hipertensão arterial.

A ecocardiografia é um método de investigação não invasivo que permite avaliar os índices cardíacos, alterações da massa miocárdica e avaliação das funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (Cordero P *et al*, 1991).

A interacção entre a hipertensão arterial e lesão renal é discutida já há vários anos. Dados científicos comprovam que a hipertensão arterial sistémica tem um papel preponderante na perda progressiva da função renal (Ruilope LM, 2008).

A hipertensão arterial causa dano renal por múltiplos mecanismos, os quais podem variar nas diferentes formas de lesão renal. Um dos mais conhecidos é o da isquemia, no qual um estado de hipoperfusão renal causa atrofia isquémica do parênquima e, por vezes, esclerose glomerular. Este mecanismo é o principal factor na hipertensão de causa renovascular. Por outro lado, aqueles pacientes com hipertensão secundária a doença renal intrínseca, a hiperperfusão e a hipertensão glomerular desempenham um papel morfológico muito importante (Wilson DI *et al*, 1990).

Os estudos em modelos animais sugerem que a transmissão da hipertensão sistémica para o interior do glomérulo altera a hemodinâmica, causando glomeruloesclerose focal ou agravamento da doença renal preexistente (Wakerlin GE, 1958). Estes resultados têm grande influência na terapêutica anti-hipertensiva disponível, que agora tem como objectivo primordial diminuir tanto a pressão sistémica como a pressão intraglomerular. A avaliação destes efeitos em seres humanos é necessariamente indirecta e ainda limitada; em estudos não controlados, tanto os inibidores da enzima de conversão da angiotensina como os bloqueadores de canais de cálcio são úteis na diminuição da velocidade da progressão da doença renal (Walker WG *et al*, 1992).

Num estudo publicado em 1989, procedeu-se à alteração da medicação em 10 pacientes com vários tipos de doença renal parenquimatosa, de propanolol, hidralazina ou furosemida para captopril. Não houve diferenças no que respeita ao controlo da pressão arterial, mas houve maior protecção renal com o captopril (Ruilope LM *et al*, 1989).

Um estudo comparativo entre o telmisartan e o enalapril em doentes hipertensos, com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia ligeira, demonstrou diminuição da progressão da insuficiência renal. Não ocorreu nenhum caso de doença renal terminal e nenhum paciente necessitou de diálise nos 5 anos após este estudo (Barnett A, 2006).

4. **PREVENÇÃO DA LESÃO EM ORGÃOS-ALVO PROVOCADA PELA HIPERTENSÃO ARTERIAL**

À medida que a função renal se deteriora, regista-se aumento da pressão arterial que se torna cada vez mais de difícil controlo. O sistema renina-angiotensina e o sistema nervoso simpático são anormalmente activados, causando aumento da pós-carga, hipertrofia ventricular esquerda, maior consumo de oxigénio pelo miocárdio e maior tensão no endotélio (Ferrario CM *et al*, 2005).

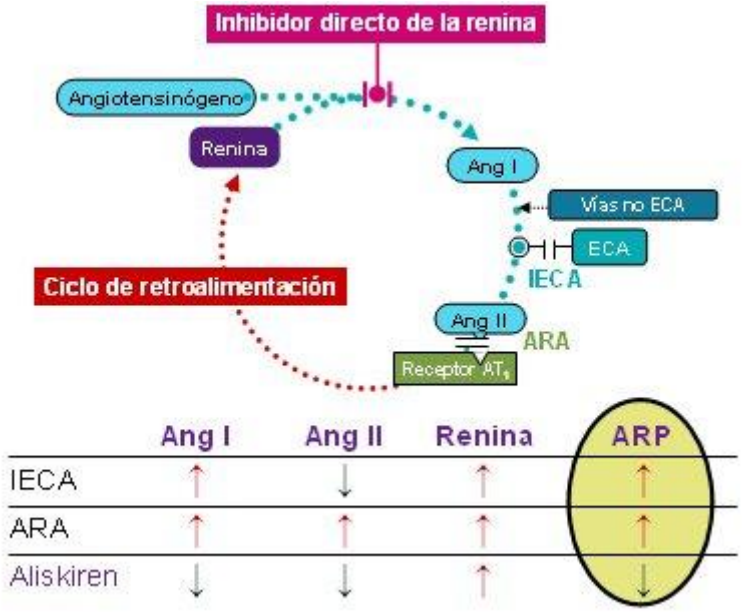


Figura 2 – Diferença dos IECA, ARA II e Aliskireno na indução e elevação compensatória da actividade plasmática da renina

Relativamente à eficácia e tolerabilidade do Aliskireno a longo prazo no tratamento da prevenção da lesão em orgãos-alvo, é bem aceite e tolerado pela maioria dos pacientes hipertensos. Mediante o seu mecanismo de acção, que consiste na inibição directa da renina, o Aliskireno oferece uma diminuição significativa da pressão arterial, com duração de pelo menos 24 horas e, em pacientes com insuficiência renal, a associação do Aliskireno com outros inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas dos receptores da angiotensina II e antagonistas da aldosterona apresenta efeitos neuro-hormonais favoráveis (Kobrin I *et al*, 1993).

O potencial terapêutico do Aliskireno como alternativa, ou em associação a outros inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina II) na insuficiência cardíaca está a ser investigado em vários estudos, com o objectivo de comprovar a sua real eficácia na prevenção da lesão provocada pela hipertensão arterial (Ferrario CM *et al*, 2005).

CONCLUSÃO

A hipertensão arterial, um dos principais factores de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, renais e cerebrais, tem etiologia multifactorial e, ainda que menos frequentemente, pode existir como consequência de outras patologias.

Para optimizar a terapia anti-hipertensora é necessário conhecer detalhadamente o comportamento cinético destes agentes farmacológicos, que dependem muitas vezes do próprio paciente e sua função renal, gastrointestinal e hepática.

Neste trabalho fez-se uma revisão bibliográfica do principal mecanismo fisiopatológico da hipertensão arterial - o sistema renina-angiotensina-aldosterona - seu funcionamento como resposta a situações de hipertensão arterial, bem como os seus constituintes e papel no controlo da hipertensão arterial. Este sistema tem sido considerado como um sistema humoral clássico, em que o produto final, a angiotensina II, é formado na circulação e tem um papel fulcral na homeostase cardiovascular.

Todos os estudos evidenciaram que os doentes hipertensos devem ser tratados com fármacos activos, levando à pesquisa e descoberta de novos medicamentos utilizados com sucesso na prática clínica.

A escolha de uma terapêutica eficaz e segura é extremamente relevante, não apenas pelos riscos inerentes que níveis persistentemente elevados da pressão arterial acarretam, mas também, porque o sucesso do tratamento depende da aderência do doente à terapêutica proposta.

A descoberta e o desenvolvimento dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina auxiliou no controlo da pressão arterial e no conhecimento da patogénese de doenças como a hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e nefropatia.

A vantagem dos inibidores da renina como o Aliskireno é terem grande afinidade com a renina, impedindo-a de se converter em angiotensinogénio e actuando logo na primeira etapa da angiotensina II, diminuindo então a formação de angiotensina I e consequentemente de angiotensina II, promovendo um bloqueio mais completo do sistema renina-angiotensina.

O Aliskireno permite um bloqueio mais completo do sistema renina-angiotensina, quer usado isoladamente ou em combinação com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina II, no tratamento de doenças cardiovasculares.

Pode-se concluir que os diferentes anti-hipertensores possuem capacidades distintas na redução ou reversão das alterações microvasculares secundárias à hipertensão arterial.

Todos os anti-hipertensores proporcionam uma diminuição na pressão arterial, mas, os efeitos microcirculatórios dos diferentes fármacos são independentes dos seus efeitos sobre a redução na pressão arterial.

Estas diferenças devem servir para orientar o tratamento anti-hipertensor no sentido da protecção e redução da lesão dos orgãos-alvo em geral.

BIBLIOGRAFIA

- Barnett A (2006) Prevention of loss of renal function over time in patients with diabetic nephropathy. The American Journal of Medicine 119:S40-7.

- Brenner BM, Anderson S (1992) The interrelationships among filtration surface area, blood pressure, and chronic renal disease. Journal of Cardiovascular Pharmacology 6:S1-7.

- Brunner HR, Gavras H, Laragh JH, Keenan R (1974) Hypertension in man. Exposure of the renin and sodium components using angiotensin II blockade. Circulation Research 34:1-35.

- Burnier M, Waeber B, Brunner HR (1994) The advantage of the angiotensing II antagonism. Journal of Hypertension 12:S7-15.

- Campell DJ (1987) Circulating and tissue angiotensin systems. The Journal of Clinical Investigation 79:1-6.

- Cleland JG, Abdellah AT, Khaleva O, Coletta AP, Clark AL (2007) Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress 2007: 3CPO, ALOFT, PROSPECT and statins for heart failure. European Journal of Heart Failure 9:1070-1073.

- Clozel JP, Fischli W (1993) Comparative effects of three different potent renin inhibitors in primates. Hypertension 22:9-17.

- Cody RJ (1994) The clinical potential of the renin inhibitors and angiotensin antagonists. Drugs 47:586-598.

- Cordero P, Fisher ND, Moore TJ, Gleason R, Williams GH, Hollenberg NK (1991) Renal and endocrine responses to a renin inhibitor, enalkiren, in normal humans. Hypertension 17:510-516.

- Cuspidi C, Sala C, Zanchetti A (2008) Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure. Expert Review of Cardiovascular Therapy 6:731-743.

- Ferrario CM, Trask AJ, Jessup JA (2005) Advances in biochemical and functional roles of angiotensing-converting enzyme 2 and angiotensing-(1-7) in regulation of cardiovascular function. American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology 289:H2281-2290.

- Ferreira SH, Rocha e Silva M (1965) Potentiation of bradykinin and eledoisin by BPF (bradykinin potentiating factor) from Bothrops jararaca venom. Experientia 21:347-349.

- Fischer ND, Hollenberg N (1995) Renal vascular responses to renin inhibition with zankiren in men. Clinical Pharmacology and Therapeutics 57:342-348.

- Gross F, Lichtlen P (1958) Experimental renal hypertension: renin content of kidneys in intact and adrenalectomized rats given cortexone. The American Journal of Physiology 195:543-548.

- Hall JE, Mizelle HL (1990) Control of arterial pressure and renal function during chronic renin inhibition. Journal of Hypertension 8:351-359.

- Kim S, Iwao H (2000) Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II - mediated cardiovascular and renal diseases. Pharmacological reviews 52:11-34.

- Kobrin I, Viskoper RJ, Laszt A, Bock J, Weber C, Charlon V (1993) Effects of an orally active renin inhibitor, Ro 42-5892, in patients with essential hypertension. American Journal of Hypertension 6:349-356.

- Laragh JH (1991) Renin system blockade as a therapy strategy past present and future. American Journal of Hypertension 4:273S-274S.

- Lefévre G, Duval M, Poncin A (2000) Direct micro-radioimmunoassay of the new renin inhibitor CGP 60536. Journal of Immunoassay 21:65-84.

- Maibaum J, Feldman DL (2003) Renin inhibitors as novel treatments for cardiovascular disease. Expert Opinion on Therapeutic Patents 13:589-603.

- Mathias W Jr, Tsutsui JM, Andrade JL, Kowatsch I, Lemos PA, Leal SM, Khandheria BK, Ramires JF (2003) Value of rapid beta-blocker injection at peak dobutamine-atropine stress

echocardiography for detection of coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology 41:1583-1589.

- Ménard J, Boger RS, Moyse DM, Guyene TT, Glassman HN, Kleinert HD (1995) Dose-dependent effects of the renin inhibitor zankiren HCl after a single oral dose in mildly sodium-depleted normotensive subjects. Circulation 91:330-338.

- Oparil S, Dyke S, Harris F, Kief J, James D, Hester A, Fitzsimmons S (1996) The efficacy and safety of valsartan compared with placebo in the treatment of patients with essential hypertension. Clinical Therapeutics 18:797-810.

- Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA (2003) Pathogenesis of hypertension. Annals of Internal Medicine 139:761-776.

- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Ghadanfar M, Weissbach N, Xiang Z, Armbrecht J, Pfeffer MA (2009) Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. Nephrology, Dialysis, Transplantation 24:1663-1671.

- Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators (2008) Aliskiren combined with Losartan in type 2 diabetes and nephropathy. New England Journal of Medicine 358:2433-2446.

- Rongen GA, Lenders JW, Smits P, Thien T (1995) Clinical pharmacokinetics and efficacy of renin inhibitors. Clinical Pharmacokinetics 29:6-14.

- Ruilope LM (2008) New ADVANCEs in guidelines. Journal of Hypertension 26:S16-8.

- Ruilope LM, Miranda B, Morales JM, Rodicio JL, Romero JC, Raij L (1989) Converting enzyme inhibition in chronic renal failure. American Journal of Kidney Diseases 13:120-126.

- Skeggs LT Jr, Kahn JR, Lentz K, Shumway NP (1957) Preparation, purification, and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate. The Journal of Experimental Medicine 106:439-453.

- Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, Cherif Papst C, Smith BA, Dahlöf B; Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators (2009) Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. Circulation 119:530-537.

- Timmermans PB, Carini DJ, Chiu AT, Duncia JV, Price WA Jr, Wells GJ, Wong PC, Johnson AL, Wexler RR (1991) The discovery of a new class of highly specific nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. American Journal of Hypertension 4:275S-281S.

- Verma A, Solomon SD (2009) Diastolic dysfunction as a link between hypertension and heart failure. The Medical clinics of North America 93:647-664.

- Wakerlin GE (1958) Antibodies to renin as proof of the pathogenesis of sustained renal hypertension. Circulation 17:653-657.

- Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD (1992) Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. JAMA 268:3085-3091.

- Webb DJ, Manhem PJ, Ball SG, Inglis G, Leckie BJ, Lever AF, Morton JJ, Robertson JI, Murray GD, Ménard J, *et al* (1985) A study of the renin inhibitor H142 in man. Journal of Hypertension 3:653-658.

- Weber KT (2001) Aldosterone in Congestive Heart Failure. The New England Journal of Medicine 345:1689-1697.

- Wilson DI, Appleton RE, Coulthard MG, Lee RE, Wren C, Bain HH (1990) Fetal and infantile hypertension caused by unilateral renal arterial disease. Archives of disease in childhood 65:881-884.

- Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, Grütter MG, Cohen NC, Rasetti V, Rüger H, Göschke R, Stutz S, Fuhrer W, Schilling W, Rigollier P, Yamaguchi Y, Cumin F, Baum HP, Schnell CR, Herold P, Mah R, Jensen C, O'Brien E, Stanton A, Bedigian MP (2003) Structure-based design of Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. Biochemical and Biophysical Research Communications 308:608-705.