

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA- ALDOSTERONA E sua Modulação Farmacológica

Anabela GIESTAS, Isabel PALMA, Maria Helena RAMOS

RESUMO

O sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um sistema neuroendócrino complexo responsável pela modulação do equilíbrio hidroelectrolítico e regulação da pressão arterial. Através das suas múltiplas interações contribui para a protecção do tecido endotelial, cardíaco, cerebral e renal. Adicionalmente, regula ainda a resposta do endotélio à inflamação e lesão. A sua activação crónica/desregulação induz hipertensão e perpetuação de uma cascata pró-inflamatória, pró-trombótica e aterogénica, que está na base da lesão de vários órgãos-alvo (coração, cérebro, rim, endotélio). Consequentemente, o SRAA constitui um alvo terapêutico importante nestas situações. O artigo aborda a fisiologia, patofisiologia e mecanismos de modulação farmacológica do SRAA.

SUMMARY

RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM (RAAS)

And its Pharmacologic Modulation

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is a neuroendocrine complex system that regulates the modulation of salt and water homeostasis, and regulation of blood pressure. Through its multiple interactions it protects the endothelium, heart, brain and kidney. In addition, the RAAS regulates the vascular response to injury and inflammation. Chronic activation/dysregulation of the RAAS leads to hypertension and perpetuates a cascade of proinflammatory, prothrombotic and atherogenic effects associated with end-organ damage (heart, brain, kidney, endothelium). Consequently, the RAAS is an important therapeutic target in these situations. This article presents an overview of physiology, pathophysiology and pharmacologic modulation of the RAAS.

A.G., I.P., M.H.R.: Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Santo António (CHP). Porto

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é uma cascata hormonal envolvida no controlo da pressão arterial, volemia e equilíbrio hidroelectrolítico. A desregulação do SRAA desempenha um papel importante na patogénese de doenças renais, cardiovasculares e na hipertensão arterial (HTA).

Em 1898, Robert Tigerstedt e Per Bergman publicaram um estudo onde mostraram um aumento da tensão arterial ao injectarem extractos de córtex renal em coelhos, e sugeriram que este aumento tensional se devia a uma proteína solúvel produzida pelos rins que designaram de renina¹. Levou mais meio século até que fossem identificados os outros elementos deste complexo sistema e articulados num modelo que tem servido de base à compreensão da fisiopatologia da HTA².

Fisiologia

Os principais elementos da cascata englobam o angiotensinogénio, a renina, a angiotensina I (Ang.I), a enzima conversora de angiotensina (ECA) e a angiotensina II (Ang.II).

O angiotensinogénio consiste numa α -2 globulina de 411 aminoácidos segregada pelo fígado e cuja produção é estimulada em resposta aos glicocorticoides, estrogénios e citocinas inflamatórias (interleucina-1, factor de necrose tumoral)³. Circula no plasma como um péptido biologicamente inactivo, servindo de substrato à renina.

A renina regula a etapa limitante do SRAA ao clivar a porção N-terminal do angiotensinogénio para formar o decapeptido inactivo Ang.I e é sintetizada por células justaglomerulares como uma preprohormona. A renina activa forma-se a partir da remoção proteolítica de um segmento péptido na região N-terminal da prorenina, o precursor da renina. A secreção da renina activa é regulada principalmente pelos seguintes factores:

- Alterações na concentração de cloreto de sódio (NaCl) detectadas pela mácula densa do tubo distal (que juntamente com as células justaglomerulares formam o aparelho justaglomerular);
- Mecanismo baroreceptor renal na arteríola aferente sensível a alterações da pressão de perfusão renal;
- Estimulação nervosa simpática via receptores adrenérgicos β -1;
- Feedback negativo por acção directa da Ang.I nas células justaglomerulares⁴.

A secreção de renina é estimulada por reduções da pressão de perfusão ou do conteúdo de NaCl e por aumento da actividade simpática.

A enzima conversora de angiotensina (ECA), descrita em 1956, é uma dipeptidil-carboxilase que activa um vasoconstritor potente ao converter a Ang.I (10 aminoácidos) em Ang.II (8 aminoácidos). Exerce ainda um efeito anti-vasodilatador ao inactivar o sistema das cininas (bradicinina, substância P)⁵. Está presente no endotélio vascular sistémico (60%), sendo mais abundante no endotélio vascular pulmonar (40%).

A angiotensina II (Ang.II) circula no plasma como um octapéptido [Ang.(1-8)] biologicamente activo¹. Tem origem no pulmão e localmente em vários tecidos (rins, coração, cérebro, adrenais e vasos). O seu tempo de semivida é curto (\approx 2 min) devido à rápida clivagem em Ang.III e IV, através da remoção de aminoácidos da porção N-terminal pelas aminopeptidases. Existe ainda um heptapéptido [Ang.(1-7)] formado a partir da Ang.I ou da clivagem da porção C-terminal da Ang.II, por acção de carboxipeptidases, uma das quais possui homologia estrutural com a ECA, designando-se *ECA2* (figura 1). Ao contrário da ECA, esta enzima leva à formação de péptidos com efeitos predominantemente vasodilatadores, nomeadamente, a Ang.(1-7), a qual actua em receptores específicos (receptor Mas) que exercem uma acção vasodilatadora e cardioprotectora⁶.

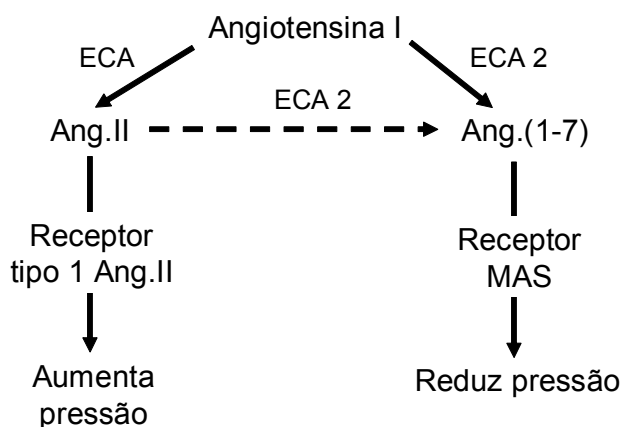


Fig.1 – Angiotensina (1-7) e receptor MAS

Os efeitos vasoconstritores da Ang.II devem-se à sua ligação aos receptores tipo 1, porém, já foram identificados até à data quatro tipos diferentes de receptores de angiotensina (quadro 1)⁷.

Os receptores tipo 1 (AT1-R) medeiam a maioria dos efeitos fisiológicos e patofisiológicos atribuídos à Ang.II. A ligação a estes receptores, amplamente distribuídos pelo organismo, resultam em vasoconstrição, inflamação, stress oxidativo, transcrição de factores de crescimento responsáveis pela proliferação celular, efeitos cardiovasculares

Quadro 1 – Subtipos de receptores da angiotensina II

AT1-R (Receptor Tipo 1 de Angiotensina)

- Vasoconstrição
- Inflamação
- Stress oxidativo
- Proliferação celular
- Efeitos cardiovasculares: ↑aterogenicidade; ↑contractibilidade miocárdio; ↑HVE, remodeling; ↑arritmias; ↑atividade SNS
- Efeitos renais: ↑reabsorção Na⁺ no tubo proximal; Inibe libertação renina
- Vasoconstrição arteriolar (+eferente)
- Efeitos cortex SR (zona glomerulosa): libertação aldosterona
- Efeitos SNC: libertação ADH

AT2-R (Receptor Tipo 2 de Angiotensina)

- Desenvolvimento tecido fetal
- Vasodilatação
- Inflamação
- Apoptose
- Anti-proliferação (fibroblastos, endotélio, miócitos)
- Composição MEC
- Melhoria função cardíaca e ↓efeito cronotrópico
- ↓reabsorção Na⁺ no tubo proximal

AT3-R (Receptor Tipo 3 de Angiotensina)

- ?

AT4-R (Receptor Tipo 4 de Angiotensina)

- Libertação IAP-1 através Ang.II e péptidos N-terminais (Ang.III e IV)

ADH – Hormona Anti-diurética; IAP-1 – Inibidor do activador de plasminogénio 1; HVE - Hipertrofia Ventricular Esquerda; MEC – Matriz Extracelular; SNS – Sistema Nervoso Simpático; SNC Sistema Nervoso Central; SR – Supra-Renal; ↓/↑ – Diminuição/Aumento

(aterogenicidade; aumento da contractibilidade miocárdica; hipertrofia ventricular; remodeling; aumento das arritmias), estimulação da actividade do sistema nervoso simpático (SNS), efeitos renais (aumento da reabsorção de sódio no tubo proximal; inibição da libertação da renina; vasoconstrição arteriolar renal, preferencialmente da arteriola eferente, com conseqüente aumento da taxa de filtração glomerular e redução do fluxo sanguíneo renal), libertação da hormona antidiurética (ADH) na hipófise posterior, efeitos no córtex da suprarenal com libertação de aldosterona na zona glomerulosa e retenção de sódio e água a nível do tubo distal^{5,8}.

Os receptores tipo 2 (AT2-R) são abundantes em vários tecidos durante o período fetal, mas o seu número diminui após o nascimento. A activação destes receptores produz efeitos benéficos, como vasodilatação, anti-proliferação (fibroblastos, endotélio, miócitos), melhoria da função cardíaca e diminuição da reabsorção de sódio no tubo proximal⁹.

A função dos receptores tipo 3 (AT3-R) não está bem esclarecida, mas os receptores tipo 4 (AT4-R) induzem a libertação do inibidor do activador de plasminogénio 1 (IAP-1) através da ligação da Ang.II e seus péptidos N-terminais (Ang. III e IV)⁷.

A Ang. II pode ainda interferir com toda a sinalização intracelular dos receptores de insulina, impedindo a deslocação dos receptores de glicose, sendo assim uma das bases fisiopatológicas da insulinoresistência.

Estudos recentes identificaram a presença de receptores de membrana angiotensina independentes específicos para a renina e prorenina em vários tecidos (placenta, cérebro, coração, endotélio vascular e rim)¹⁰. Estes receptores têm uma acção pró-fibrótica e pró-inflamatória, estimulam a proliferação celular e poderão contribuir para o desenvolvimento de nefropatia diabética experimental.

Existe ainda evidência de produção local de Ang.II em vários tecidos (cardíaco, renal, encefálico, endotélio vascular, tecido adiposo). A desregulação deste SRAA local

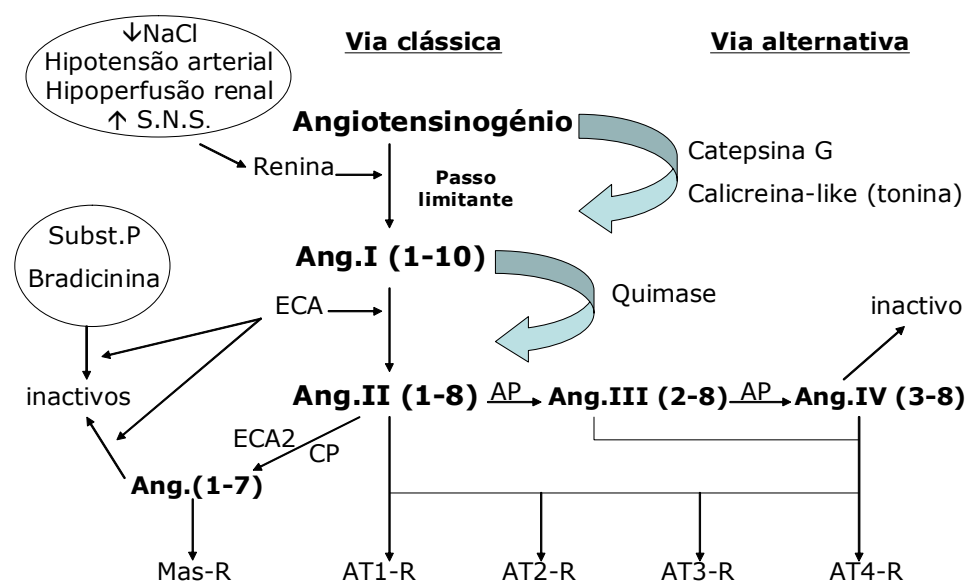


Fig. 2 – Sistema-renina-angiotensina-aldosterona

AT1-R – Receptor Tipo 1 de Angiotensina; AT2-R – Receptor Tipo 2 de Angiotensina; AT3-R – Receptor Tipo 3 de Angiotensina; AT4-R – Receptor Tipo 4 de Angiotensina; AP – Aminopeptidases; CP – Carboxipeptidases; ECA - Enzima Conversora de Angiotensina; Mas-R – Receptor Mas; NaCl – Cloreto de sódio; S.N.S. – Sistema Nervoso Simpático; Subst.P – Substância P

também contribui para a patogénese de doenças cardiovasculares e renais¹¹.

A síntese de Ang.II depende em grande parte da renina. A renina é libertada em resposta à restrição de sódio, estimulação do sistema nervoso simpático, hipotensão arterial e outras situações de hipoperfusão renal (ex. insuficiência cardíaca, desidratação, hemorragia, diarreia). A renina circulante converte o angiotensinogénio em Ang.I. Na via clássica (figura 2) a ECA é responsável pela conversão de 60% do decapeptídeo inactivo Ang.I no octapeptídeo activo Ang.II. A conversão dos restantes 40% de Ang.II processa-se através de uma via alternativa (figura 2) pela acção de outras enzimas (quimase, catepsina G e outras proteases serinas)¹².

Patofisiologia

A activação excessiva do SRAA tem sido reconhecida como elemento de importância na progressão de lesões de órgãos-alvo, como hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia vascular, remodeling ventricular após enfarto do miocárdio e doenças renais.

A síndrome metabólica (SM) está associada à estimulação do SRAA e ao risco de doença cardiovascular e renal crónica. Os componentes clínicos que constituem o SM incluem a obesidade central, hipertensão arterial, dislipidemia, insulinoresistência e microalbuminúria. Estes

vão induzir um estado de stress oxidativo com disfunção endotelial, causando activação da Ang.II localmente, que por sua vez, através da ligação aos diferentes receptores vai induzir um estado pró-inflamatório, pró-trombótico e pró-fibrótico, contribuindo assim para o desenvolvimento de lesões cardiovasculares e renais¹³ (figura 3).

A desregulação do SRAA também está envolvida na patogénese de várias doenças hipertensivas. A relação entre SRAA, hipertensão arterial e lesão de órgãos-alvo é explicada pelo papel do SRAA na homeostase hi-

droelectrolítica e na resposta vascular à lesão. O aumento da tensão de cisalhamento causado pela elevação da tensão arterial causa lesão no endotélio e activação do SRAA. A activação do SRAA contribui para o aumento da tensão arterial e estimulação de uma resposta inflamatória local para reparar a lesão. A agressão mantida e repetida leva a disfunção endotelial e doença microvascular. As progressivas alterações patofisiológicas resultam nas manifestações clínicas das lesões dos órgãos-alvo, incluindo enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca, trombose, doença arterial periférica e doença renal¹⁴.

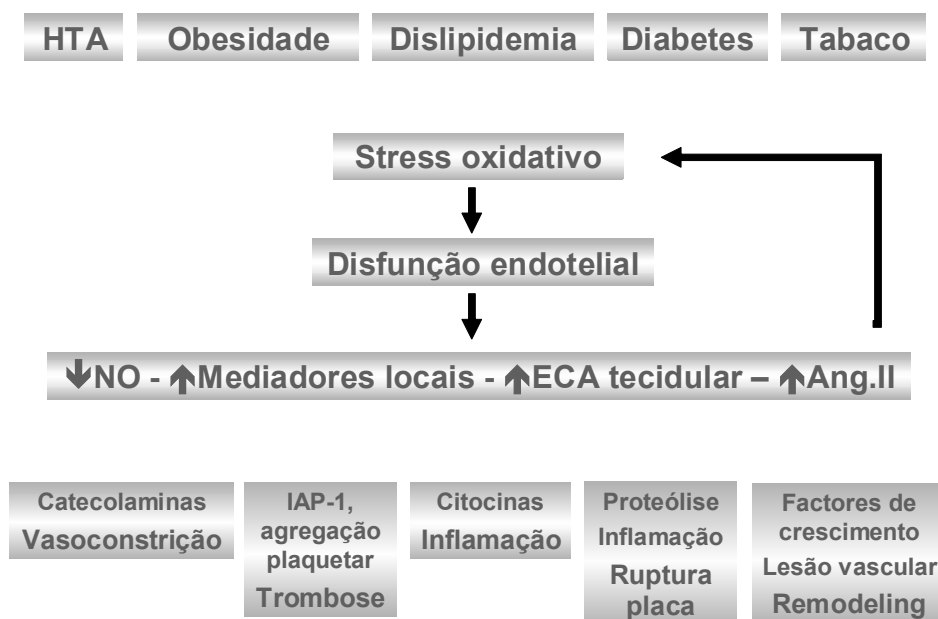
Modulação Farmacológica do SRAA

O envolvimento do SRAA em lesões cardiovasculares e renais prova que os aumentos de renina e angiotensina II exercem feitos deletérios em vários órgãos.

O tratamento com agentes moduladores do SRAA vai permitir uma protecção cardio-renal resultante da activação patológica do SRAA. A abordagem terapêutica farmacológica sobre o SRAA pode ser efectuada em várias etapas da sua cascata (quadro 2).

Bloqueadores Beta

O bloqueio dos receptores simpáticos β_1 justaglomerulares inibe a libertação da renina, havendo uma redução de 75% dos níveis de renina no plasma. Há ainda evidência que o bloqueio beta impede a conversão intrarenal



São contra-indicados em doentes com asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crónica, fenómeno de Raynaud grave, bradicardia severa, bloqueio auriculoventricular e insuficiência cardíaca congestiva instável¹⁷.

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA)

A descoberta, nos anos 60, de um péptido (teprotide) extraído do veneno de uma cobra (*Bothrops jararaca*) capaz de inibir a ECA, permitiu o primeiro grande desenvolvimento da terapêutica moderna na modulação do SRAA⁸.

Fig. 3 – Papel do SRAA no desenvolvimento das lesões cardiovasculares e renais

ECA - Enzima Conversora de Angiotensina; IAP-1 – Inibidor do activador de plasminogénio 1, NO – Óxido Nítrico

da prorenina em renina¹⁵. Apesar do seu efeito preferencial na hipertensão essencial com *renina alta*, há evidência dos benefícios dos bloqueadores beta (particularmente o propranolol) em doentes hipertensos com *renina baixa*¹⁶.

Estão indicados na insuficiência cardíaca após enfarte do miocárdio. Nestas situações, e em associação com diuréticos e IECA, melhoram a função ventricular esquerda, reduzem o tónus simpático (taquicardia, vasoconstrição), diminuem a incidência de disritmia, isquemia e fibrose do miocárdio, aumentando desse modo a sobrevida destes doentes.

Causam vários efeitos secundários cardiovasculares (bradicardia, alteração da condução auriculoventricular, hipotensão), gastrointestinais (náuseas, vômitos), respiratórios (broncoespasmo), endócrinos (agravamento da hipoglicemia em doentes com medicação hipoglicemiante, hipertrigliceridemia) e a nível central (fadiga, depressão).

O bloqueio da ECA a curto prazo leva à redução dos níveis de Ang.II, aldosterona e actividade do SNS, mas por perda do mecanismo de feedback negativo vai haver um aumento da renina e da Ang.I. No entanto, a longo prazo, as concentrações plasmáticas de Ang.II e aldosterona normalizam devido ao *escape* à ECA através da via alternativa¹⁸.

Os IECA induzem vários efeitos protectores cardiovasculares, como a diminuição da precarga e poscarga; redução do remodeling cardíaco, da hipertrofia ventricular esquerda e da resistência vascular periférica; e ainda diminuição da tensão arterial sistólica e diastólica. Melhoram a sobrevida na insuficiência cardíaca e após enfarte do miocárdio.

Os efeitos renais incluem redução da resistência vascular renal (predominantemente na arteríola eferente), aumento do fluxo renal, aumento da excreção de sódio e

Quadro 2 – Fármacos usados no bloqueio do SRAA

Mecanismos de Acção	Exemplos
Bloqueio do sistema nervoso simpático	Bloqueadores Beta
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)	Ramipril, lisinopril, ...
Inibição do receptor tipo 1 de AngII (ARAII)	Losatan, valsartan, ...
Antagonismo competitivo com receptores de aldosterona	Espironolactona, eplerenona
Inibição directa da renina	Aliscereno

água, diminuição da microalbuminúria e proteinúria, e redução da progressão para insuficiência renal crónica.

Não causam alterações do metabolismo lipídico e glicídico, reduzem a insulinoresistência permitindo a prevenção da diabetes mellitus (DM) tipo 2¹⁹. Ao inibir a ECA não há degradação das cininas, havendo efeitos benéficos adicionais resultantes do aumento da bradicinina, como vasodilatação, efeito antitrombótico, antiaterogénico e antiproliferativo²⁰.

A monoterapia com IECA reduz os valores de pressão arterial em 40 a 60% dos doentes com hipertensão leve a moderada²¹.

Geralmente são eliminados por via renal e a duração de acção varia com os diferentes IECA, logo, aqueles com maior duração de acção podem ser administrados uma vez por dia²², enquanto que os restantes são administrados duas vezes dia (ex. enalapril) ou três vezes dia (ex. captopril).

De um modo geral são bem tolerados, embora haja menor sensibilidade aos seus efeitos em indivíduos da raça negra²³. Um dos efeitos secundários mais frequentes é a tosse seca, que ocorre até 20% dos casos e tem sido atribuída á acumulação de bradicinina (que normalmente é degradada pela ECA)²⁴. Outros efeitos secundários incluem hipotensão, hipercaliémia, agravamento da função renal e muito raramente angioedema (0,1-0,2%). Podem também causar efeitos tóxicos raros (principalmente com o captopril), tais como sabor metálico, rash, neutropenia e toxicidade hepática²⁵. Os IECA são contra-indicados na estenose bilateral das artérias renais ou estenose com rim único e na gravidez devido ao seu potencial teratogénico.

Os IECA estão indicados na hipertensão arterial (HTA), insuficiência cardíaca (IC) congestiva, disfunção sistólica, doença renal crónica proteinúrica (de etiologia diabética ou não-diabética) e após enfarte do miocárdio.

O Collaborative Study Group²⁶ foi um dos primeiros estudos a avaliar a eficácia dos IECA no tratamento de lesões dos órgãos-alvo. Neste estudo, o captopril, comparado com placebo, reduziu a perda da função renal em 409 doentes com DM tipo 1. Os estudos CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)²⁷, SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)²⁸, AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy)²⁹, TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation)³⁰ e SAVE (Survival and Ventricular Enlargement)³¹ mostram benefícios dos IECA em doentes com IC e disfunção do ventrículo esquerdo (VE), com redução da mortalidade e morbidade nesses casos. Os estudos HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)³², EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events with perindopril in Stable Coronary Artery Disease)³³, PROGRESS (Perindopril Protection Against

Recurrent Stroke Study)³⁴ e PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition)³⁵ mostram benefícios dos IECA para além da diminuição da pressão arterial em doentes sem disfunção do VE e com tensão arterial (TA) controlada. Vários ensaios mostram ainda a redução da incidência de diabetes de *novo* com os IECA, como é o caso do estudo HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)³², SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)²⁸ e PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition)³⁵.

Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAII)

Os receptores da Ang.II tipo 1 medeiam a maioria dos efeitos deletérios da Ang.II, responsáveis pela lesão dos órgãos-alvo. Os ARAII, desenvolvidos desde o início dos anos 90⁸, actuam como antagonistas selectivos destes receptores, sem afectar os outros subtipos de receptores, e permitem estimulação adicional dos receptores tipo 2 através do aumento da Ang.II com efeitos benéficos cardíacos, renais e do endotélio vascular. Tal como os IECA, há perda do mecanismo de feedback negativo com consequente aumento da renina e Ang.I. Apresentam vantagem sobre os IECA porque ultrapassam o fenómeno de escape da ECA a longo prazo¹⁸ e estudos recentes mostram que o telmisartan é um agonista parcial dos receptores PPAR-g (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)³⁶, o que contribui para a redução da insulinoresistência³⁷.

À semelhança dos IECA a monoterapia com ARAII reduz os valores de pressão arterial em 40 a 60% dos doentes com hipertensão leve a moderada²¹.

As contra-indicações e efeitos secundários são praticamente os mesmos dos IECA, à excepção da tosse e angioedema, visto que não interferem com o sistema das cininas^{38,39}.

Os ARAII também têm as mesmas indicações que os IECA em doentes com hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda, enfarte do miocárdio e nefropatia. O estudo IRMA2 (Irbesartan in Patients with type 2 Diabetes Mellitus and Microalbuminuria)⁴⁰, DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril)⁴¹, RENAAL (Reduction of End-points in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus With Angiotensin II Antagonist Losartan)⁴² e IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)⁴³ mostram benefícios dos ARAII na renoprotecção. Existem também vários ensaios clínicos a evidenciar a eficácia dos ARAII na protecção vascular em doentes com HTA e disfunção do VE. São exemplos o estudo LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension)⁴⁴, VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evolution)⁴⁵, OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial In-

fraction with Angiotensin II Antagonist Losartan)⁴⁶ e Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)⁴⁷. Os ensaios clínicos RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan)⁴², IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)⁴³, IRMA II (Irbesartan MicroAlbuminuria type 2 diabetes mellitus in hypertensive patients)⁴⁰ e DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril)⁴¹, entre outros, estudaram os benefícios dos ARAII em diabéticos. As conclusões destes estudos revelam que os ARAII comparativamente aos IECA, bloqueiam de um modo mais completo o SRAA (ao impedirem o fenómeno de escape da ECA a longo prazo), possuem eficácia semelhante na nefropatia diabética mas apresentam melhor perfil de tolerância⁴⁸. Podem ser usados, à semelhança dos IECA, como fármacos de primeira linha no tratamento da microalbuminúria e nefropatia diabética. A eficácia na redução do risco de diabetes mellitus com ARAII é semelhante aos IECA, como demonstram os estudos VALUE⁴⁵, LIFE⁴⁴ e CHARM-Added⁴⁹.

A hipótese de que a terapêutica combinada com IECA e ARAII melhorava os resultados comparativamente com monoterapia foi testada em vários estudos clínicos. Verificou-se maior redução da mortalidade cardiovascular com a associação IECA e ARAII nos estudos CHARM-Added (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity)⁴⁹ e VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial)⁵⁰. Os ensaios clínicos CALM (Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria)⁵¹, COOPERATE (Combination Treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in Non Renal Disease)⁵² e IMPROVE (Irbesartan in the Management of Proteinuric Patients at High Risk for Vascular Events)⁵³ mostraram melhor efeito renoprotector com associação IECA e ARAII em relação à monoterapia. Recentemente surgiram os resultados do estudo ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint)⁵⁴, o maior ensaio clínico (n = 25620) que avaliou a não inferioridade de um ARAII (telmisartan), comparado a um IECA (ramipril) e ainda se a associação de ambos era superior ao uso do ramipril isolado, como tratamento para prevenir eventos vasculares em doentes com alto risco cardiovascular. As conclusões foram as seguintes: o telmisartan teve eficácia equivalente ao ramipril em todos os end-points; houve maior tolerabilidade com o telmisartan, embora fossem registados mais casos de hipotensão com o ARAII; a combinação de telmisartan mais ramipril, quando comparado ao ramipril isoladamente, foi associada a uma maior incidência de efeitos colaterais (hipotensão, lesão renal) e não trouxe nenhum benefício adicional.

Inibidores da Aldosterona

A aldosterona ao ligar-se aos seus receptores distribuídos no organismo (miocárdio, vasos arteriais, rim) vai promover retenção de sódio e água contribuindo para a formação de edema em casos de hiperaldosteronismo. Favorece também a excreção de potássio e magnésio, o que aumenta a probabilidade de arritmias em situações de desregulação do SRAA e estimula ainda a deposição de colagénio causando fibrose do miocárdio e dos vasos⁵⁵.

A espirolactona exerce um efeito antagonista competitivo sobre o receptor de aldosterona⁵⁶. Está indicada no hiperaldosteronismo primário e secundário (ex. síndrome nefrótica, cirrose, IC congestiva). Melhora a sobrevida na IC congestiva, conforme demonstra o estudo RALES (Randomized ALdactone Evaluation Study)⁵⁷, em que há uma redução de 30% da mortalidade. A hipercaliemia é um dos principais efeitos colaterais. A espirolactona possui uma acção antiandrogénica e progestativa fraca⁵⁵, causando ginecomastia e impotência no sexo masculino e irregularidades menstruais na mulher, está contra-indicada na gravidez devido ao risco de feminização dos fetos masculinos.

Recentemente tem surgido evidência da implicação da aldosterona, além da Ang.II, como factor patogénico importante na progressão de doença renal e IC⁵⁸. Os estudos CALM⁵¹, COOPERATE⁵² e IMPROVE⁵³ mostraram melhor efeito renoprotector com bloqueio duplo (IECA e ARAII) em relação à monoterapia, pelo que o bloqueio adicional da aldosterona (bloqueio triplo) poderá constituir uma estratégia terapêutica racional na abordagem da doença renal⁵⁸. A eficácia do bloqueio triplo do SRAA com IECA, ARAII e espirolactona foi avaliado por Furumatsu et al⁵⁹ num ensaio de 32 doentes com nefropatia não diabética e proteinúria (> 0.5g/dia). Durante 12 semanas os doentes estiveram medicados com enalapril 5 mg mais losartan 50 mg (bloqueio duplo). Depois foram divididos em dois grupos com 16 doentes cada. Foi adicionada espirolactona 25 mg a um dos grupos (bloqueio triplo), enquanto no grupo controlo foi adicionado um diurético. Um ano após constatou-se uma redução significativa da proteinúria em cerca de 58% no grupo com bloqueio triplo ($p < 0,05$) permanecendo inalterado no grupo controlo. Os valores de tensão arterial, potássio e creatinina não apresentaram alterações significativas nos dois grupos. Neste ensaio clínico o bloqueio triplo do SRAA foi eficaz no tratamento da proteinúria em doentes com nefropatia não diabética e proteinúria que não responderam ao bloqueio duplo.

A eplerenona distingue-se da espirolactona por bloquear selectivamente o receptor de aldosterona, não se

verificando com este fármaco efeitos anti-androgénicos nem progestativos⁵⁶.

No estudo EPHEMUS (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study)⁶⁰, comparou-se o efeito da adição de eplerenona (25-> 50 mg/d) versus placebo em 6632 doentes com enfarte do miocárdio, disfunção do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca (IC) tratados com IECA/ARAI. O end-point primário era a mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou arritmia ventricular. Além do aumento da sobrevida ($p = 0,008$), a adição da eplerenona reduziu a ocorrência do end-point primário (RRR: 13%, $p = 0,002$). O estudo EPHEMUS confirma que a monitorização rigorosa da concentração plasmática de potássio, devido ao risco acrescido de hipercalemia com a associação de poupadores de potássio.

Inibidores Directos da Renina

Recentemente surgiu uma nova classe de bloqueadores do SRAA, os inibidores directos da renina, representados pelo aliscireno e que foi aprovado para uso clínico pela FDA (Food and Drug Administration) em Março de 2007 no tratamento da hipertensão. Este novo fármaco, ao contrário dos IECA e ARAII, diminui a actividade da renina plasmática e ainda as concentrações de Ang.I e II. O aliscireno inibe o SRAA através de dois mecanismos: ligação ao lugar activo da renina e prorenina impedindo o acesso do angiotensinogénio à enzima e, redução da expressão do receptor de renina e prorenina. O tempo de semi-vida do aliscireno é de 40 horas (eficaz com uma administração diária) e por ser pouco absorvido pelo tubo digestivo é essencialmente eliminado inalterado nas fezes. A dose diária recomendada é de 150 a 300 mg. O aliscireno mostrou ser eficaz na hipertensão leve a moderada, sendo bem tolerado em monoterapia ou combinado com outros anti-hipertensores. Não influencia o perfil lipídico nem a glicemia. Os efeitos adversos incluem diarreia (2%), cefaleias, nasofaringite, exantema e raramente angioedema. Existe risco acrescido de hipercalemia se associado a outros moduladores do SRAA ou quando administrado em doentes com insuficiência renal. Não há dados sobre a sua segurança na insuficiência renal grave ou estenose da artéria renal, e está contra-indicado na gravidez.

A combinação desta nova substância com outros fármacos que interferem no SRAA foi testada com sucesso por alguns investigadores, na tentativa de conseguir uma maior modulação do sistema com efeitos clínicos mais evidentes⁶¹.

Estão em curso vários estudos clínicos para avaliação da eficácia do aliscireno na protecção de órgãos-alvo (pro-

grama ASPIRE HIGHER). Salienta-se o estudo ALOFT (Aliskeren Observation of Heart Failure Treatment)⁶² que mostra os efeitos benéficos neurohormonais da adição do aliscireno em 302 doentes com insuficiência cardíaca ou hipertensão medicados com IECA/ARAI ou beta bloqueadores. Com o estudo AVOID (Aliskeren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes Trial)⁶³ outro passo foi dado ao sugerir-se que os efeitos renoprotectores do aliscireno poderiam ser independentes da sua actividade anti-hipertensora.

Vacina Angiotensina II

Nos últimos anos tem havido muita investigação no sentido de desenvolver uma vacina anti-hipertensora.

A eficácia de uma vacina dirigida contra a Ang.II foi avaliada num estudo randomizado caso-controlo de 72 doentes com hipertensão leve a moderada. Foram administradas três injeções subcutâneas de vacina anti-Ang.II (CYT006-AngQb) nas semanas 0, 4 e 12, tendo-se constatado uma redução da tensão arterial sistólica de 9 mmHg e diastólica de 4 mmHg comparativamente ao placebo. A síndrome influenza-like transitório foi o efeito adverso mais comum (20%)^{64,65}.

CONCLUSÃO

O SRAA desempenha um papel preponderante na homeostase cardiovascular, principalmente mantendo controlo dinâmico da volemia e da resistência vascular periférica. Contudo, a desregulação deste complexo sistema está envolvida na génese, manutenção e agravamento da HTA, IC e esclerose glomerular. Os fármacos que bloqueiam o SRAA em diferentes passos da sua cascata impedem a progressão da patologia cardiovascular e renal.

O bloqueio do SRAA está indicado no tratamento da HTA, HVE, IC ou na disfunção ventricular esquerda pós-enfarte do miocárdio, aumentando a sobrevida em doentes com alto risco cardiovascular. Diminuem a progressão da doença renal, a proteinúria e a microalbuminúria em doentes com nefropatia diabética. Alguns estudos mostram ainda a redução da incidência de diabetes de *novo* com estes fármacos.

No entanto, o bloqueio do SRAA é incompleto com os IECA e ARAII, devido ao aumento compensatório da renina, tendo recentemente surgido um novo fármaco (aliscireno) que impede este fenómeno⁶⁶.

Os IECA não bloqueiam toda a produção de Ang.II (devido à via alternativa), colocando-se a hipótese de que os ARAII seriam mais eficazes, porém não existem estudos randomizados que mostrem a superioridade dos ARAII

sobre os IECA. Alguns estudos mostraram benefícios da terapêutica de combinação ARAII/IECA em doentes com insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda e proteinúria crónica¹⁸, mas os resultados do estudo ONTARGET revelam que em doentes com alto risco cardiovascular esta associação, além de não trazer benefícios adicionais relativamente à monoterapia, está associada a uma maior taxa de efeitos adversos.

No futuro a investigação clínica irá dirigir-se a novos alvos terapêuticos da cascata do SRAA, como é o caso dos outros péptidos [Ang. III, IV, (1-7)] e subtipos de receptor da Ang.II.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. TIGERSTEDT R, BERGMANN P: Skand Arch Physiol 1898;8:223-271
2. PIEPHO RW, BEAL J: An overview of antihypertensive therapy in the 20th century. J Clin Pharmacol 2000;40:967-977
3. MORGAN L, BROUGHTON PF, KALSHEKER N: Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. Int J Biochem Cell Biol 1996;28:1211-22
4. BROWN MJ: Direct renin inhibition – a new way of targeting the renin system. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2006;7(suppl 2):S7-S11
5. CAREY RM, SIRAGY HM: Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. Endocr Rev 2003;24:261-271
6. REUDELHUBER TL: The renin-angiotensin system: peptides and enzymes beyond angiotensin II. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005;14:155-9
7. STANTON A: Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. Am J Cardiovasc Drugs 2003;3:389-94
8. FERRARIO CM: Role of angiotensin II in cardiovascular disease: Therapeutic implications of more than a century of research. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2006;7:3-14
9. HERNADEZ SCHULMAN I, ZHOU MS, RAIJ L: Cross-talk between angiotensin II receptor types 1 and 2: Potential role in vascular remodeling in humans. Hypertension 2007;49:270-1
10. NGUYEN G, DELARUE F, BURCKLE C, BOUZHIR L, GILLER T, SRAER J-D: Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. J Clin Invest. 2002;109:1417-27
11. PAGLIARO P, PENNA C: Rethinking the renin-angiotensin system and its role in cardiovascular regulation. Cardiovasc Drugs Ther 2005;19:77-87
12. HOLLENBERG NK, FISHER ND, PRICE DA: Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: Evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. Hypertension 1998;32:387-392
13. WHALEY-CONNELL A, PAVEY B, CHAUDHARY K, SAAB G, SOWERS JR: Renin-angiotensin-aldosterone system intervention in the cardiometabolic syndrome and cardio-renal protection. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease 2007;1:27-35
14. WEIR MR: Providing end-organ protection with renin-angiotensin system: The evidence so far. J Clin Hypertens (Greenwich) 2006;8:99-105
15. BLUMENFELD JD, SEALEY JE, MANN SJ et al: β -Adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects. Am J Hypertens 1999;12:451-9
16. HOLLIFIELD JW, SHERMAN K, ZWAGG RV, SHAND DG: Proposed mechanisms of propranolol's antihypertensive effect in essential hypertension. N Engl J Med 1976;295:68-73
17. PRICHARD BN, TOMLINSON B: The additional properties of beta adrenoceptor blocking drugs. J Cardiovasc Pharmacol. 1986;8 (Suppl 4):S1-15
18. RUILOPE LM, ROSEI EA, BAKRIS GL et al: Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. Blood Press 2005;14:196-209
19. POLLARE T, LITHELL H, BERNE C: A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. N Engl J Med 1989;321:868
20. LOPEZ-SENDON J, SWEDBERG K, MCMURRAY J et al, for the Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. Eur Heart J 2004;25:1454-70
21. IBRAHIM MM: RAS inhibition in hypertension. J Hum Hypertens 2006;20:101-108
22. ZANNAD F, MATZINGER A, LARCHE J: Trough/peak of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. Am J Hypertens 1996;9:633
23. WEIR MR, GRAY JM, PASTER R, et al. Differing mechanisms of action of angiotensin-converting enzyme inhibition in black and white hypertensive patients. Hypertension. 1995; 26:124-30
24. SEMPLE PF. Putative mechanisms of cough after treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. J Hypertens Suppl 1995 Sep;13(3):S17-21
25. WONG J, PATEL RA, KOWEY PR: The clinical use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Prog Cardiovasc Dis 2004;47:116-130
26. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, BAIN RP, ROHDE RD, for the collaborative study group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993;329:1456-62
27. The CONSENSUS Trial study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429-35
28. VERMES E, DUCHARME A, BOURASSA MG, LESSARD M, WHITE M, TARDIF J-C: Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation 2003;107:1291-6

29. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators: Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821-8
30. KOBER L, TORP-PEDERSEN C, CARLSEN JE et al. for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group: A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6
31. RUTHERFORD JD, PFEFFER MA, MOYE LA et al for the SAVE Investigators: Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *Circulation* 1994;90:1731-8
32. YUSUF S, SLEIGHT P, POGUE J et al, for The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53
33. FOX KM for the European Trial on Reduction of Cardiac Events with in Stable Coronary Artery Disease Investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: Randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8
34. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41
35. The PEACE Trial Investigators: Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68
36. IMAYAMA I, ICHIKI T, INANAGA K et al: Telmisartan downregulates angiotensin II type 1 receptor through activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Cardiovasc Res* 2006;72(1):184-190
37. KURTZ TW: Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. *Acta Diabetol* 2005;42 Suppl 1:S9-16
38. WEBER MA: Comparison of type 1 angiotensin II receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *J Hypertens Suppl* 1997;15(6):S31-6
39. ARONOW WS: Epidemiology, pathophysiology, prognosis, and treatment of systolic and diastolic heart failure. *Cardiol Rev* 2006;4(3):108-24
40. PARVING HH, LEHNERT H, BROCHNER-MORTENSEN J et al, for the Irbesartan in Patients with type 2 DM and Microalbuminuria Study Group: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8
41. BARNETT AH, BAIN SC, BOUTER P et al, for the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group: Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy [published correction appears in *N Engl J Med* 2005;352:1731]. *N Engl J Med*. 2004;351:1952-61
42. BRENNER BM, COOPER ME, ZEEUW D et al, for the RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9
43. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, CLARKE WR, et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the a Angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:851-860
44. DAHLF B, DEVEREUX BB, KJELDSSEN SE, et al, for the LIFE Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003
45. JULIUS S, KJELDSSEN SE, WEBER M, et al, for the VALUE Trial Group: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31
46. DICKESTEIN K, KJEKSHUS J, for the OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group: Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: The OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360:752-760
47. COHN JN, TOGNONI G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators: A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75
48. BARNETT AH: Inhibition of the renin-angiotensin system in diabetic patients – beyond HOPE. *Br J Cardiol* 2004;11:123-7
49. MCMURRAY JJ, OSTERGREN J, SWEDBERG K et al, for the CHARM Investigators and Committees: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin- converting enzyme-inhibitors. The CHARM-Added Trial. *Lancet* 2003;362:767-771
50. MCMURRAY J, SOLOMON S, PIEPER K et al: The effects of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction. An analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:726-733
51. MOGENSEN CE, NELDAM S, TIKKANEN I et al: Randomised controlled trial of dual blockage of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes. The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) Study. *BMJ*. 2000;321:1440-1444
52. NAKAO N, YOSHIMURA A, MORITA H et al: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomised controlled trial. [published correction appears in *Lancet*. 2003;361:1230]. *Lancet* 2003;361:117-124
53. BAKRIS GL, RUILOPE L, LOCATELLI F et al: Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: Results of the IMPROVE trial. [published online ahead of print August 1, 2007]. *Kidney Int*. doi:10.1038/sj.ki.5002455
54. YUSUF S, TEO KK, POGUE J et al: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high-risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59
55. DAWSON A, DAVIES JI, STRUTHERS AD. The role of aldosterone in heart failure and the clinical benefits of aldosterone blockade. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2(1):29-36
56. DELYANI JA, ROCHA R, COOK CS et al: Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist (SARA). *Cardiovasc Drug Rev* 2001 Fall;19(3):185-200
57. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-717

58. EPSTEIN M: Aldosterone blockade: an emerging strategy for abrogating progressive renal disease. *Am J Med* 2006;119(11):912-9
59. FURUMATSU, Y, NAGASAWA, Y, TOMIDA, K et al: Effect of RAAS blockade on non-diabetic renal disease: addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an ACEI and ARAII. *Hypertens Res* 2008;31:59-67
60. PITT B, REMME W, ZANNAD F et al: for the Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. [published correction appears in *N Engl J Med* 2003;348:2271]. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21
61. NAOMI D.L. FISHER et al: Renal and Hormonal Responses Direct Renin Inhibition With Aliskiren in Healthy Humans. *Circulation* 2008;117:3199-205
62. MCMURRAY JV, PITT B et al: for the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor in patients with symptomatic heart failure. *Circulation Heart Failure* 2008;1:17-24
63. PARVING HH, PERSSON F et al: for the AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46
64. TISSOT AC, MAUER P, NUSSBERGER P et al: Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet* 2008;371:821
65. SAMUELSSON O, HERLITZ H: Vaccination against high blood pressure: a new strategy. *Lancet* 2008;371:788
66. POOL JL: Direct renin inhibition: focus on aliskiren. *J Manag Care Pharm* 2007;13(8)(suppl b):S21-S33



Hospital Santo António (CHP). Porto