

# Inibidores da renina – uma nova classe de hipertensivos

## Renin inhibitors – a new class of antihypertensive drugs

Artur Beltrame Ribeiro<sup>1</sup>

A renina é uma protease com dois lobos homólogos que na sua fenda interna possui dois resíduos de ácido aspártico com atividade catalítica. A renina cliva o angiotensinogênio, gerando angiotensina I (Ang I) que é a precursora do produto ativo do sistema renina-angiotensina, a angiotensina II (AII). A renina é formada no rim, a partir do seu precursor inativo, a prorenina. A prorenina é inativa por possuir um propeptídeo de 43 amino-ácidos que recobre a fenda com atividade catalítica da renina. No rim, a remoção do propeptídeo forma a renina, também denominada de renina ativa. A renina participa na primeira etapa da ativação do sistema renina-angiotensina (SRA) clivando a ligação Leu<sup>10</sup> – Val<sup>11</sup> do angiotensinogênio. Sua localização privilegiada faz com que possa iniciar e determinar a velocidade de toda a cascata enzimática do SRA. Intensos esforços foram feitos na década de 1970 para o desenvolvimento de inibidores da renina sem grande sucesso devido à baixa biodisponibilidade e eficácia. O aparecimento dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e, posteriormente, os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) permitiram que se confirmasse o importante papel do bloqueio do SRA na hipertensão, lesão renal e insuficiência cardíaca, diminuindo, de certa forma, o interesse pelos bloqueadores de renina. No entanto, reconhece-se que a interrupção do SRA, quer por IECAs quer por BRAs, pode não ser tão completa como se pensava. Assim, tanto os BRAs como os IECAs aumentam a atividade plasmática de renina (nível de atividade enzimática da renina: a velocidade de formação da Ang I), a concentração plasmática de renina e o nível de prorenina. Os IECAs inibem a ECA tissular e plasmática enquanto os BRAs não as inibem. O nível de AI aumenta bastante tanto com o uso dos IECAs, como com os dos BRAs. Com os IECAs há diminuição do nível da AII e com os BRAs, aumento. Além disso, reconhece-se, hoje, que o SRA é mais complexo do que se pensava, gerando produtos antes não conhecidos como a angiotensina III (AIII), a angiotensina IV (AIV) e a angiotensina 1-7 (Angio 1-7) que parecem ter ações biológicas importantes. Os IECAs diminuem, enquanto os BRAs aumentam a AIII, a AIV.

Tanto os IECAs como os BRAs aumentam a Angio 1-7. Com os IECAs, por exemplo, há possibilidade de formação de AII por vias diferentes da ECA e com o grande acúmulo de AI suplantando o bloqueio dos IECAs que são inibidores competitivos. Assim, a AII continua sendo gerada após o uso de IECA em vasos sanguíneos, rins e coração. Além disso, os IECAs aumentam a bradicinina que, via receptores B<sub>2</sub>, liberam óxido nítrico e prostaciclina que aumentam a vasodilatação. Tanto os BRAs como os IECAs aumentam a Ang 1-7 que apresenta ação vasodilatadora. Finalmente, com os BRAs ocorre estímulo dos receptores AT<sub>2</sub> da A II, cujas conseqüências não estão totalmente esclarecidas. Há nesse quadro complexo uma evidente vantagem em se inibir diretamente a renina.

### OS INIBIDORES DA RENINA (IR)

Baseados em cristalografia, há pelo menos três produtos que inibem diretamente a renina em diversas fases de desenvolvimento pelos laboratórios Novartis/ Speedel, Actelion/Merck e Pfizer. O produto desenvolvido pela Novartis, o Aliskiren®, é o que está mais desenvolvido e seus dados clínicos estão sendo analisados pelo FDA para comercialização.

### VANTAGENS POTENCIAIS DOS INIBIDORES DA RENINA

Os inibidores da renina têm grande afinidade pela renina impedindo-a de clivar o angiotensinogênio. Agindo logo na primeira reação que gera a AII, os IR promoverão um bloqueio mais completo de SRA, isso decorre do fato de a renina ser limitante da velocidade de reação e ter grande especificidade pelo seu substrato, o angiotensinogênio. O bloqueio direto da renina, logo no início da ativação do SRA, diminui a probabilidade de efeitos colaterais. Os inibidores da renina diminuem a formação tanto de AI como de AII e, assim, diferem dos IECAs e dos BRAs. Os IECAs aumentam a AI que pode ser convertida em AII por vias não dependentes da ECA. Além disso, os inibidores da renina não alteram o metabolismo das cininas e não devem causar

Recebido: 08/06/2005 Aceito: 30/07/2006

<sup>1</sup> Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp-EPM).

Endereço para correspondência: Fundação Oswaldo Ramos – Hospital do Rim e Hipertensão. Rua Leandro Dupret, 365 – 04025-011 – São Paulo – SP. Fone: (11) 5904-0402; fax: (11) 5904-0401; e-mail: artur.ribeiro@hrim.com.br

tosse ou edema angioneurótico como os IECAs. Diferentemente dos BRAs, os inibidores da renina não aumentam o nível de All não estimulando, portanto, os receptores  $AT_2$ , nem a geração de AIII, AIV e Angio 1-7. Finalmente, bloqueiam as vias não dependentes de ECA para geração de renina e diferentemente dos IECAs e BRAs, inibem a atividade plasmática de renina. Há, portanto, várias diferenças no mecanismo do bloqueio do SRA que justifiquem potenciais benefícios clínicos. Um desses potenciais benefícios já foi demonstrado comparando-se os aumentos do fluxo plasmático renal (FPR) obtidos com IECA e inibidores da renina. Os IR aumentam muito mais eficientemente o FPR em voluntários sadios.

## OS RECEPTORES DA RENINA

Classicamente sempre se pensou que a renina ou o complexo prorenina-renina somente exercesse atividade biológica através da ativação do SRA e que se ligariam às células somente por receptores de clearance sem comandar reações intracelulares. Este conceito, no entanto, tem sido desafiado pela demonstração de que existem dois receptores de renina-prorenina. Em pelo menos um destes receptores, identificado no mesângio renal, a renina ao ligar-se inicia reações intracelulares por ativação de kinases que independem da geração de All. Este receptor está expresso no mesângio e no subendotélio de artérias renais e cardíacas. É, portanto, tentador imaginar a renina *per se* lesando o rim e coração em função de suas ações via receptores próprios. Nesta situação, o bloqueio do SRA com o uso do IR traria maior proteção do que com IECAs e BRAs. Corroborando essa

hipótese, demonstrou-se um papel protetor para o Aliskiren® na lesão renal e cardíaca no modelo de rato transgênico. Outra especulação interessante advém do fato de que este receptor liga-se à prorenina que ao ligar-se passa a ter ações similares à renina. Como se sabe, a prorenina é um preditor importante das complicações microvasculares do diabetes melito. Não se sabe, no entanto, qual o mecanismo pelo qual a prorenina (que se encontra muito aumentada no diabetes) levaria à lesão microvascular. Se o mecanismo envolver o receptor de renina isso traria enorme vantagem clínica para os bloqueadores de renina. No momento, no entanto, essa hipótese é especulativa.

Em resumo, os inibidores de renina oferecem promissoras oportunidades de bloqueio mais completo do SRA quer usados isoladamente, quer em combinação com IECAs ou BRAs no tratamento de afecções cardiovasculares. Finalmente, se a hipótese de que a renina pode promover lesões de órgãos-alvo diretamente, via seu receptor, estiver correta, teremos não só um novo conhecimento fisiopatológico, mas também um medicamento que bloqueia o SRA por mecanismo diferente dos IECAs e dos BRAs. Futuros estudos clínicos deverão testar esta hipótese.

## LEITURA RECOMENDADA

1. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *Journal of Hypertension* 2006;24:243-56.
2. Danser AH. Prorenin: back into the arena. *Hypertension* 2006;47(5):824-6.
3. Fisher NDL, Hollenberg NK. Renin inhibition: what are the therapeutic opportunities? *J Am Soc Nephrol* 2005;16:592-9.
4. Reudelhuber TL. A place in our hearts for the lowly angiotensin 1-7 peptide? *Hypertension* 2006;47(5):811-5.
5. Sharma AM. Telmisartan: the ACE of ARBs? *Hypertension* 2006;47(5):822-3.