

Editor: Eduardo Pimenta

Sistema renina-angiotensina-aldosterona na hipertensão refratária: bloqueio ou modulação?

Renin-angiotensin-aldosterone system in resistant hypertension: blockade or modulation?

Leandro de Mattos Boer Martins¹, Luiz Cláudio Martins¹, Heitor Moreno Jr.¹

Os avanços no tratamento medicamentoso da doença hipertensiva são considerados recentes, breves e intensos, posto que achados arqueológicos mostram que a hipertensão arterial já se constituía preocupação de médicos do antigo Egito. Não só descobertas de novas classes terapêuticas ocorreram, mas também houve melhor entendimento das interfaces e nuances patológicas do que hoje chamamos de doença hipertensiva.

Em 1970 ocorreu a apresentação da classe de anti-hipertensivos mais amplamente estudada: os inibidores da enzima de conversão de angiotensina. Foi neste último contexto que a medicina farmacêutica brasileira brilhou à comunidade científica internacional por meio das singulares contribuições de Maurício Oscar da Rocha e Silva e Sérgio Henrique Ferreira. Estes brasileiros, com seus estudos sobre a bradicinina e a ação de peptídeos de venenos de uma víbora brasileira (*Bothrops jararaca*), contribuíram para a síntese do primeiro medicamento inibidor da enzima conversora de angiotensina: o captopril.

Na última década, baseando-se nos desdobramentos dos estudos desses dois expoentes pesquisadores, desenvolveram-se os bloqueadores dos receptores de angiotensina (AT1) como o losartan e, mais recentemente, a incorporação da nona classe de anti-hipertensivos: os inibidores da renina. Essa nova classe, que possui como representantes as moléculas aliskiren, remikeren, zonkiren, vem sendo estudada com afinco e otimismo.

É importante frisar que o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) permeia o foco científico dessas descobertas, que se iniciaram na década de 1970, com o captopril, até os dias atuais, com o advento dos promissores inibidores de renina.

A tendência científica, delineada nestas últimas quatro décadas, indica que o profissional médico deve aprofundar sua atenção nos estudos sobre o SRAA, suas particularidades patofisiológicas e suas interações medicamentosas.

Há quatro maneiras conhecidas para bloqueio do SRAA: a) bloqueadores de receptores β -adrenérgicos, b) inibição direta da atividade da renina por seus inibidores específicos, c) inibição

da enzima conversora do decapeptídeo inativo, angiotensina I, para o octapeptídeo ativo, angiotensina II, e d) bloqueio das ações da angiotensina por bloqueador competitivo de receptor de angiotensina. Excetuando-se a inibição direta da atividade da renina por inibidores específicos, todas as outras modalidades estão disponíveis no arsenal terapêutico para manejo da hipertensão refratária.

Entretanto, analisando-se o perfil farmacodinâmico das moléculas disponíveis para manejo do SRAA, uma questão não pode ser negligenciada no tratamento da hipertensão refratária: outorga-se, necessariamente, o tratamento com as maiores doses toleradas pelo paciente para o completo bloqueio do SRAA.

Mais de 100 mil pacientes oriundos de estudos clínicos randomizados foram avaliados para a constatação dos reais benefícios dos inibidores da enzima conversora de angiotensina na isquemia miocárdica.

Em relação à insuficiência cardíaca, o bloqueio do SRAA por meio da utilização de IECA em altas doses também foi estabelecido por importantes estudos como o CONSENSUS e o SOLVD.

Dessa forma, vemos que o manejo do SRAA é importante aos pacientes portadores de hipertensão resistente e insuficiência cardíaca secundária à isquemia miocárdica. Entretanto, para inferir que o conceito de bloqueio máximo do SRAA em pacientes hipertensos resistentes também acarreta benefícios concretos, como nos pacientes portadores de ICC, ainda se necessitam de maiores estudos clínicos.

Dados epidemiológicos evidenciam que a hipertensão resistente constitui-se, em sua maioria, de pacientes resistentes à aderência ao tratamento (50% a 60% dos pacientes hipertensos possuem aderência completa e 30% a 40% dos pacientes possuem aderência parcial), de médicos resistentes e, finalmente, em menor quantidade, de pacientes hipertensos resistentes puros.

Recebido: 4/2/2009 Aceito: 26/5/2009

1 Setor de Farmacologia Cardiovascular e Hipertensão Refratária do Hospital das Clínicas, Laboratório de Farmacologia Cardiovascular da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/Unicamp), Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Correspondência para: Heitor Moreno Jr. Laboratório de Farmacologia Cardiovascular e Hipertensão Refratária/Depto. de Farmacologia, FCM/Unicamp. Cidade Universitária – Distrito de Barão Geraldo – 13087-970 – Campinas, SP. E-mail: hmoreno@uol.com.br

Conseqüentemente, considerando a baixa aderência à terapia medicamentosa instituída, os efeitos adversos do bloqueio do SRAA e os mecanismos compensatórios de que o organismo dispõe para restabelecer seus níveis hormonais de angiotensina e aldosterona prévios (quando sob regime terapêutico de altas doses), convém indagar se a terapêutica anti-hipertensiva não está sob influência do *furor curandis* hipocrático. Pode existir alto risco de prejuízo à eficácia e à segurança clínica na doença hipertensiva refratária com o uso de altas doses.

Talvez, uma possível solução para lidarmos com essa patologia seja a utilização combinada, em baixas doses, das três classes anti-hipertensivas relacionadas ao SRAA. Resta investigar, no entanto, se a relação risco-benefício aumentaria com a possibilidade de, em vez de bloquearmos assertivamente o SRAA, optarmos por sua “modulação” pela inibição cautelosa com baixas doses desses fármacos associados.

BIBLIOGRAFIA

1. Marey E. Recherches sur l'état de la circulation d'après les caracteres du pouls, fournis par un nouveau sphygmographe. Gazette Hebdomadaire de Médecine et Chirurgie. 1860. Tome VII.
2. Ondetti MA, Williams NJ, Sabo EF, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops jararaca*: isolation, elucidation of structure and synthesis. *Biochemistry*. 1971;10:4033-9.
3. Siegl PKS. Discovery of losartan, first specific non-peptide angiotensin II receptor antagonist. *J Hypertens*. 1993;11:19-22.
4. Nobre F, Serrano Jr. CV. Tratado de Cardiologia – SOCESP. Cap. 5, p. 447.
5. De Kaplen NM. Clinical hypertension. 7ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 223.
6. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821-8.
7. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
8. 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.
9. Tykarski A. Resistant hypertension. *Blood Press*. 2005;14(Suppl 2):42-5.