

Drogas que intervêm no sistema renina-angiotensina

WILLE OIGMAN, MARIO TOROS FRITSCH

O sistema renina-angiotensina desempenha papel preponderante na homeostase cardiovascular, principalmente mantendo controle dinâmico da volemia e da resistência vascular periférica.

Contudo, desajustes do sistema parecem estar envolvidos no surgimento e/ou na manutenção da hipertensão arterial, da insuficiência cardíaca e da esclerose glomerular.

A intervenção farmacológica sobre as várias etapas do sistema renina-angiotensina tem repetidamente comprovado controlar a pressão arterial a níveis normais, além de reduzir significativamente a hipertrofia ventricular esquerda; nos pacientes com insuficiência cardíaca ou pós-infarto do miocárdio, os inibidores da enzima conversora da

angiotensina (ECA) promovem remodelação miocárdica com melhora da função cardíaca, além de promover aumento na sobrevida desses pacientes.

Em pacientes diabéticos com proteinúria e graus variáveis de perda da função renal, os inibidores da ECA também têm determinado alterações importantes na história natural dessa doença, reduzindo a proteinúria e a velocidade de perda da massa funcionante renal.

Palavras-chave: inibidores da ECA, antagonistas da AII, hipertensão arterial.

HiperAtivo 1998;2:84-90

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência:

Rua Barão Torre, 295/402 — CEP 22411-001 — Rio de Janeiro — RJ

INTRODUÇÃO

O sistema renina-angiotensina representa um alvo importante no tratamento da hipertensão arterial humana. Apesar da sua importância na homeostase cardiovascular, o sistema renina-angiotensina tem sido implicado na perpetuação do processo hipertensivo e no desenvolvimento de complicações como hipertrofia ventricular esquerda e vascular arterial, na esclerose glomerular, principalmente em diabéticos, e no agravamento da insuficiência cardíaca.

As drogas que intervêm no sistema renina-angiotensina podem agir desde a redução na geração de renina até no receptor da angiotensina II. As diversas drogas têm eficácias distintas, sendo os betabloqueadores, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os antagonistas de receptor da angiotensina II os de maior benefício clínico comprovado.^(1,2)

Além de apresentar elevado porcentual na redução pressórica como monoterapia, principalmente em hipertensos em estágio I e II, determinam regressão na hipertrofia

miocárdica e vascular.

Especificamente, os inibidores da enzima conversora e os antagonistas de receptor da angiotensina II apresentam excelente perfil de tolerabilidade. Excluindo-se o desenvolvimento de tosse entre os inibidores da ECA e de fadiga entre os antagonistas de receptor da angiotensina II, os demais efeitos colaterais são tão freqüentes quanto os do placebo.

O sistema renina-angiotensina tem se constituído em alvo freqüente e preferencial para intervenção farmacológica, tanto para o tratamento da hipertensão arterial como da insuficiência cardíaca.⁽³⁾

A abordagem terapêutica farmacológica sobre o sistema renina pode ser esquematicamente dividida em quatro partes (Figura 1):

- drogas que atuam na secreção da renina renal;
- drogas que antagonizam a ação da renina;
- drogas que inibem a conversão de angiotensina I em angiotensina II;
- drogas que antagonizam o receptor da angiotensina II.

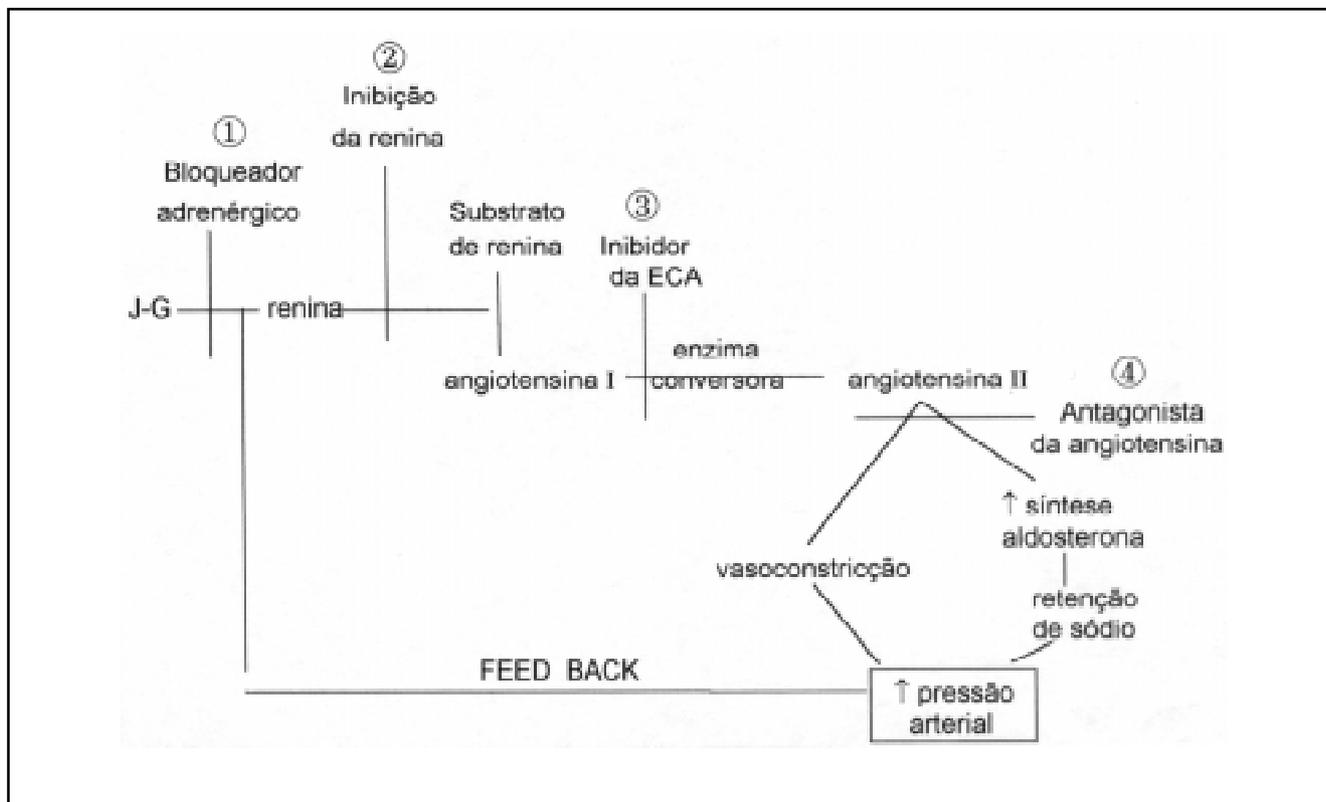


Figura 1. Sistema renina-angiotensina e quatro sítios onde sua atividade pode ser inibida.

DROGAS QUE ATUAM NA SECREÇÃO DA RENINA RENAL

Os bloqueadores beta-adrenérgicos representam um grupo de agentes anti-hipertensivos cujos mecanismos de ação não estão ainda totalmente esclarecidos. Dentre os prováveis mecanismos, encontra-se redução significativa na secreção da renina pelas células justaglomerulares devido ao bloqueio dos beta-receptores adrenérgicos aí encontrados.⁽⁴⁾

Na realidade, o trabalho de Brunner e colaboradores⁽⁵⁾, publicado em 1972, foi a primeira tentativa de se introduzir um tratamento menos empírico para a hipertensão arterial humana.⁽⁵⁾ Na ocasião, propôs-se que a população hipertensa poderia ser subdividida em três grupos, de acordo com a atividade plasmática de renina (alta, normal ou “inapropriadamente” normal, e baixa).

Os betabloqueadores foram considerados adequados para os hipertensos com atividade plasmática de renina elevada e para muitos com a atividade plasmática de renina normal; os diuréticos, por sua vez, seriam mais indicados para os hipertensos com atividade plasmática de renina baixa.

O conceito de que a população hipertensa é constituída por três subgrupos, de acordo com a atividade plasmática de

renina, foi útil durante muito tempo; porém, evidentemente, não funcionava, sob o ponto de vista de orientação terapêutica, para uma parte significativa de hipertensos. O sistema renina-angiotensina não é único e exclusivo na fisiopatologia da hipertensão arterial; além disso, não é um sistema unicamente circulante, sendo encontrado em muitos tecidos, desenvolvendo atividade local ou nas células contínuas.⁽⁶⁾

Os simpaticolíticos de ação central exercem parte de sua atividade anti-hipertensiva reduzindo a secreção de renina. O mecanismo é complexo, mas deve estar relacionado à diminuição da atividade simpática central sobre as fibras eferentes renais.

DROGAS QUE ANTAGONIZAM A AÇÃO DA RENINA

Uma abordagem que pode trazer resultados significativos no tratamento da hipertensão arterial é o bloqueio da cascata do sistema renina-angiotensina, inibindo a renina, a enzima responsável pela taxa limitante do sistema circulante, já que é responsável pela conversão do substrato, o angiotensinogênio, em angiotensina I.

Diversos estudos têm demonstrado que os inibidores de

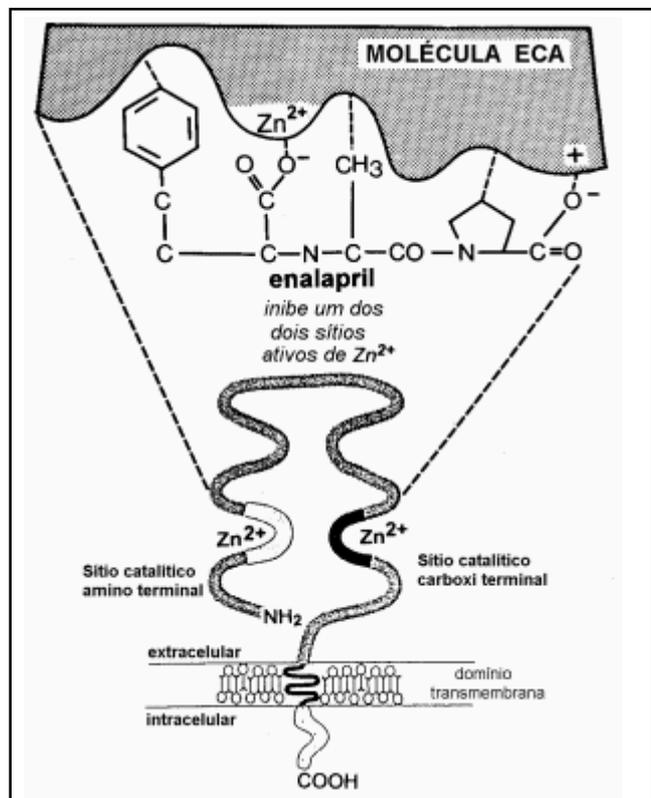


Figura 2. Estrutura molecular da enzima conversora interagindo com um inibidor da ECA. Nota-se que o sítio ativo da enzima está dentro da luz do vaso e contém dois átomos de zinco.

renina são capazes de reduzir a pressão arterial sem taquicardia reflexa. Por exemplo, agentes como o enalkirem, o remikirem e o CGP 38560A reduzem consideravelmente a pressão arterial quando administrados por via intravenosa. O maior pro-

blema com esses agentes tem sido sua baixa biodisponibilidade quando administrados por via oral, tornando, por hora, inviável sua aplicação clínica.⁽⁷⁾

DROGAS QUE INIBEM A CONVERSÃO DE ANGIOTENSINA I EM ANGIOTENSINA II — INIBIDORES DA ECA

A introdução dessa família de anti-hipertensivos resultou dos trabalhos experimentais de Sérgio Ferreira⁽⁸⁾ com o veneno obtido da cobra *Bothrops jararaca*.⁽⁸⁾ Nesse veneno foi identificado um nonapeptídeo (teprotide) capaz de impedir, quando administrado intravenosamente, a conversão de angiotensina I em angiotensina II, inibindo a enzima conversora.

A partir do reconhecimento do potencial terapêutico da inibição da ECA e de sua estrutura molecular, identificando-se o sítio ativo da enzima (Figura 2), um modelo da enzima zinco-metaloprotéica foi desenvolvido e uma série de potentes e ativos inibidores da ECA por via oral foi desenvolvida e usada na prática médica nos últimos 15 anos.

A Tabela I apresenta os inibidores da ECA encontrados para aplicação clínica. Eles diferem quanto à capacidade em se ligar ao átomo de zinco no sítio ativo; alguns são pró-drogas, ésteres de compostos ativos que são mais lipossolúveis e rápida e completamente absorvíveis. A maior parte é de eliminação renal (excetuando-se o fosinopril), além de apresentar alta relação “trough/peak” (vale-pico), que a conferem como grupo a sua administração uma vez ao dia (excetuando-se o captopril, que deve ser administrado no mínimo duas vezes ao dia e o enalapril, que também, por vezes, deve ser administrado duas vezes ao dia).

O principal mecanismo de ação dos inibidores da ECA é o de diminuir a produção de angiotensina II. Como consequência, pode-se observar a redução na produção de aldosterona.

Tabela I. Características dos inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Droga	Ligação ao zinco	Pró-droga	Via de eliminação	Duração da ação (horas)	Dose (mg)
Benazepril	Carboxila	Sim	Renal	24 +	10-40
Captopril	Sulfidril	Não	Renal	6-10	25-150
Cilazapril	Carboxila	Sim	Renal	24 +	2,5-5,0
Enalapril	Carboxila	Sim	Renal	18-24	5-40
Fosinopril	Fosforila	Sim	Renal-hepática	24 +	10-40
Lisinopril	Carboxila	Não	Renal	18-24	5-40
Perindopril	Carboxila	Sim	Renal	24 +	1-16
Quinapril	Carboxila	Sim	Renal	24 +	5-80
Ramipril	Carboxila	Sim	Renal	24 +	1,25-20
Spirapril	Carboxila	Sim	Hepática	24 +	12,5-50

A completa redução na produção de aldosterona não é atingida porque outros mecanismos, como o potássio e o ACTH, acabam sendo, nessa situação, os principais estimulantes na produção da aldosterona.

A inibição da ECA determina menor destruição de algumas cininas, principalmente da bradicinina. Como esta tem meia-vida circulante muito rápida, de poucos segundos, o real significado da elevação dos níveis sistêmicos da bradicinina ainda é desconhecido. Por outro lado, o aumento dos níveis locais, teciduais, de bradicinina pode ter importância fisiológica, como, por exemplo, determinado aumento na produção de óxido nítrico.⁽⁹⁻¹²⁾

Outra ação importante da redução na produção de angiotensina II seria a redução na atividade simpática, justificando a ausência de taquicardia reflexa e a manutenção do débito cardíaco, apesar da significativa queda pressórica.

Recentemente, admite-se que a diminuição de angiotensina II determinaria também supressão na produção endógena de endotelina e melhora na disfunção endotelial.

Repercussões clínicas dos inibidores da ECA

Sobre o coração e vasos

Independentemente de como os inibidores da ECA reduzem a pressão arterial, eles o fazem de maneira que determinam real proteção a vários órgãos vitais, como coração, vasos e rins. No coração, são observadas as seguintes ações:⁽¹³⁾

- Regressão da hipertrofia ventricular esquerda em grau e rapidez maior que qualquer outro agente anti-hipertensivo. Por vezes, a regressão da hipertrofia ventricular ocorre mesmo que a pressão arterial não esteja adequadamente controlada.
- Melhora da reserva coronária.
- Atenuação da vasoconstrição coronária mediada pelo sistema simpático.
- Prevenção da tolerância dos nitratos (mais bem observado com o captopril, devido ao radical sulfidril).
- Redução na mortalidade pós-infarto do miocárdio, principalmente naqueles com evidente insuficiência cardíaca.
- Regressão da hipertrofia vascular arterial, comprovada em estudo realizados em humanos com dois anos de seguimento, avaliando-se, com biópsias seriadas, vasos arteriais com diâmetro inferior a 300 µm.

Metabólica

Os inibidores da ECA não promovem depleção de eletrólitos, principalmente potássio e magnésio. Não determinam alterações no metabolismo lipídico ou glicídico na presença de algumas evidências que possam aumentar a sensibilidade periférica à insulina. Dessa maneira, diferente dos diuréticos e betabloqueadores, reduzem a hiperinsulinemia freqüentemente observada entre hipertensos obesos.

Os inibidores da ECA apresentam perfil anti-hipertensivo, como monoterapia, próximo ao dos diuréticos. Reduzem a

pressão arterial em cerca de 50% a 60% dos hipertensos leves. Há alguns questionamentos quanto à maior eficácia entre subgrupos de hipertensos. Assim, hipertensos da raça negra apresentariam resposta menor comparada à dos brancos. Na realidade, não existem trabalhos cientificamente aceitáveis demonstrando tal fato. Em idosos, que também apresentam atividade plasmática de renina baixa, a resposta anti-hipertensiva é semelhante entre as diversas etnias.

As repercussões dos inibidores da ECA sobre o rim serão abordadas em capítulo à parte.

Efeitos adversos

Os inibidores da ECA são drogas com bom perfil de tolerabilidade e muitos dos efeitos observados, como cefaléia, tonteira e fadiga, não diferem do placebo. Contudo, a tosse constitui o efeito adverso mais observado, podendo atingir de 5% a 18% dos hipertensos. Esse efeito é classe específico, não havendo referências de que um paciente possa apresentar tosse com um e não com outros.

Alguns hipertensos em uso crônico de diuréticos podem apresentar hipotensão postural, principalmente com o uso de captopril, que não é pró-droga administrada na sua forma ativa.

O emprego de doses menores dos inibidores da ECA, que não apresentam o radical sulfidril, como, por exemplo, captopril, vem determinando um número menor de efeitos tipo distúrbio do paladar, erupção cutânea e leucopenia.

Um porcentual pequeno de hipertensos pode experimentar, após as primeiras doses, um quadro clínico de edema angioneurótico, ou mesmo de anafilaxia. A conduta, nesse momento, é de suspensão da droga e não retorno à mesma.

Não se observa hipertensão rebote após a suspensão abrupta do medicamento, e a superdosagem com manifestações de hipotensão deve ser corrigida com reposição de volume. A gravidez constitui contra-indicação formal ao uso dos inibidores da ECA.

DROGAS QUE ANTAGONIZAM O RECEPTOR DA ANGIOTENSINA II

A angiotensina II atua, nas células, em receptores específicos; no homem, dois desses, o AT₁ e o AT₂, já foram identificados e até clonados. Esses receptores, quando estimulados pela angiotensina II, expressam respostas distintas (Figura 3).⁽³⁾

O AT₁ é o receptor responsável pela maioria das ações até então conhecidas da angiotensina II; através das vias intermediárias, envolvendo substâncias como o diacilglicerol (DAG), o trifosfato de inositol (PI₃), a fosfolipase C (PLC) e o cálcio, a angiotensina II tanto promove a vasoconstrição como estimula a síntese protéica intracelular e o conseqüente desenvolvimento de hipertrofia.

Por outro lado, o receptor AT₂ apresenta ações não total-

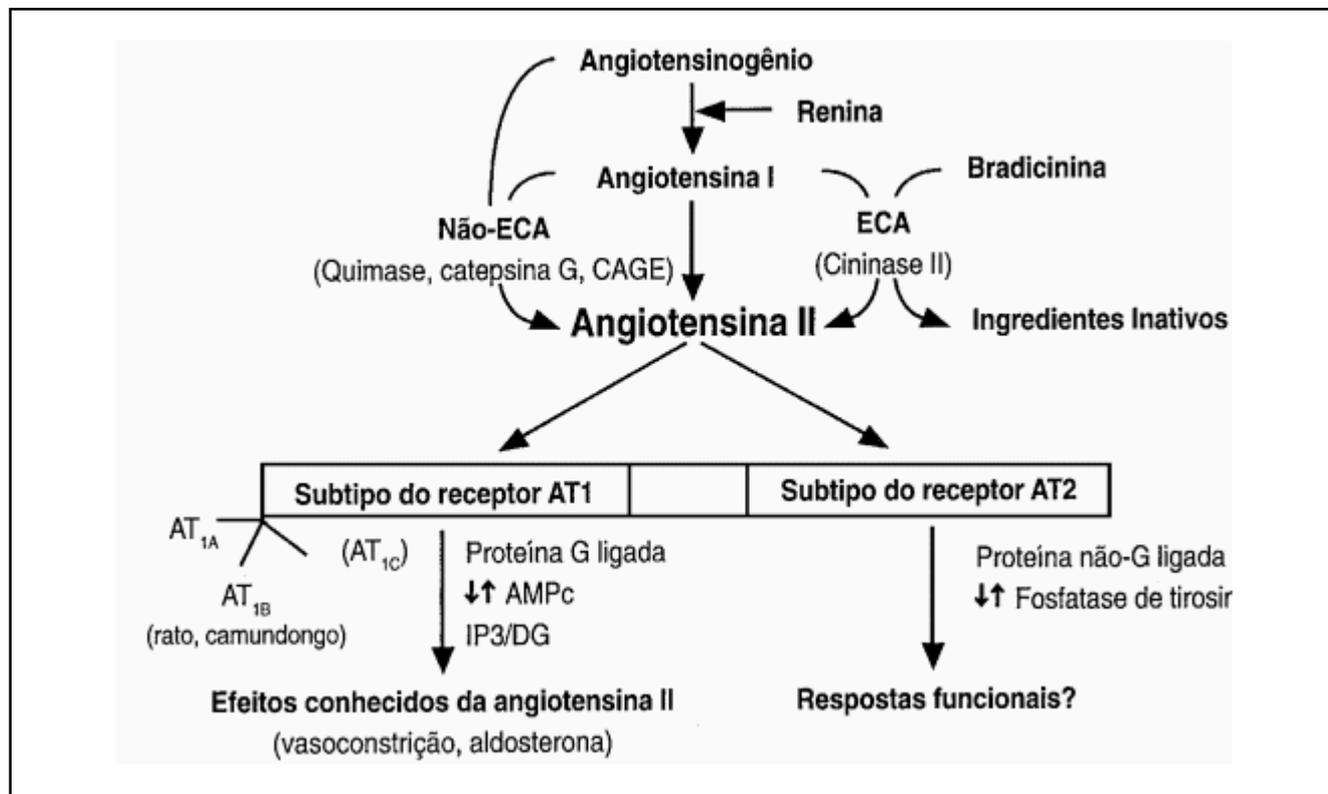


Figura 3. Vias clássica e alternativa (não-dependente da ECA) envolvidas na produção de angiotensina II. Os efeitos conhecidos da angiotensina II são fundamentalmente mediados pelo receptor AT₁. As ações do receptor AT₂ não estão, até o presente momento, totalmente esclarecidas, admitindo-se funcionar modulando as ações do receptor AT₁.

mente esclarecidas, mas é provável que esteja envolvido na modulação dos efeitos da angiotensina II sobre o receptor AT₁ (contrabalanzando o estímulo pró-síntese). Há algumas hipóteses de que esse receptor estaria envolvido com a apoptose celular. Além disso, há algumas evidências experimentais de que, quando estimulado, o AT₂ determinaria aumento local da síntese de óxido nítrico. Portanto, o AT₂ é um receptor que não deve ser antagonizado, farmacologicamente, em nenhum momento.

A angiotensina II é produzida classicamente a partir da ação da renina sobre seu substrato, o angiotensinogênio, dando origem ao decapeptídeo inativo angiotensina I. Este, ao sofrer ação da enzima conversora, perde dois aminoácidos e se transforma no peptídeo ativo angiotensina II. O reconhecimento de que a angiotensina II poder ser produzida por outras vias (Figura 3), não-dependentes da enzima conversora, aumenta a importância da utilização de outras drogas que intervenham sobre o final do sistema. Dentre as vias alternativas de produção de angiotensina II, a mais conhecida é a da quimase, inclusive já identificada no miocárdio humano.

A saralasin foi a primeira substância a ser empregada

com antagonista de receptor de angiotensina II. Sendo um peptídeo, apresentava a desvantagem de ser administrada apenas por via intravenosa. Além disso, apresenta efeito agonista parcial, ou seja, na presença de baixos níveis circulantes de angiotensina II exerce efeito vasoconstritor. Não apresentando valor terapêutico, foi durante algum tempo usada para o diagnóstico de hipertensões secundárias que cursam com renina alta, como é o caso da hipertensão renovascular.

Até o presente momento, 1998, há cerca de 5 antagonista da angiotensina II no mercado e mais de 20 em experimentação. O losartan, o valsartan, o irbesartan, o candesartan e o eprosartan são os que apresentam maior experiência clínica.^(14, 15)

O mecanismo básico de ação dos antagonistas da angiotensina II é o de antagonizar especificamente o receptor AT₁, deixando livre o receptor AT₂. Os antagonistas da angiotensina II apresentam perfil farmacodinâmico diferente dos inibidores da ECA, pois não bloqueiam a enzima conversora e, dessa maneira, não aumentam os níveis de bradicinina.⁽¹⁶⁾

Apresentam eficácia anti-hipertensiva semelhante à dos inibidores da ECA e seu efeito hipotensor é ampliado quando

Tabela II. Antagonistas do receptor da angiotensina II.

Droga	Pró-droga	Via de eliminação	Duração de ação	Dose mínima	Dose máxima
Losartan	Sim	Hepática	24 h +	50 mg	100 mg
Valsartan	Não	Hepática	24 h +	80 mg	160 mg
Irbesartan	Não	Hepática	24 h +	160 mg	320 mg

associados a doses pequenas de diuréticos (12,5 mg/dia a 25 mg/dia de hidroclorotiazida). Admite-se que os benefícios dos antagonistas da angiotensina II sobre os sistemas cardiovascular e renal, a longo prazo, são semelhantes aos dos inibidores da ECA.

A Tabela II apresenta as principais características farmacológicas e clínicas desses medicamentos.

Efeitos adversos

O grande avanço terapêutico desse grupo de drogas está, fundamentalmente, em sua tolerabilidade. São drogas que desenvolvem poucos efeitos colaterais, sendo os mais comuns tonteira e reação urticariforme.

A tosse, o efeito colateral mais freqüente dos inibidores da ECA, ocorre entre os usuários dos antagonistas da angiotensina II com freqüência semelhante à dos diuréticos.⁽¹⁶⁾

Estudos a longo prazo avaliando eventos terminais

Todas as drogas anti-hipertensivas, por definição, redu-

zem a pressão arterial. Contudo, na atualidade, torna-se fundamental reconhecer se as drogas usadas a longo prazo, pelo menos durante 5 anos seguidos, são capazes de reduzir a morbidade e a mortalidade promovidas pela hipertensão arterial.

Até o presente momento, apenas os estudos com diuréticos e betabloqueadores demonstraram os objetivos anteriormente referidos. Os antagonistas de canais de cálcio, representados pela nitrendipina, um diidropiridínico de ação prolongada, demonstraram reduzir a mortalidade por acidente vascular cerebral e, em menor magnitude, por doença coronária em hipertensos com hipertensão sistólica isolada.

Há alguns estudos em andamento, tanto com inibidores da ECA como com antagonistas da angiotensina II, que deverão determinar, nos próximos anos, a real eficácia desses medicamentos na modificação da história natural da hipertensão arterial.

Pharmacological intervention on renin-angiotensin-system

WILLE OIGMAN, MARIO TOROS FRITSCH

The renin-angiotensin system has a major role in keeping the cardiovascular homeostases maintaining dynamic control of the cardiac output total peripheral resistance.

However disarrangements of the system have been related with development and sustaining of essential and or secondary arterial hypertension.

Pharmacological intervention upon different steps of the system have provided a significant reduction and control of increased arterial blood pressure, besides promoting regression of left ventricular hypertrophy; on the same token in patients after acute myocardial infarction or with significant heart failure the ACE inhibitors have demonstrated a significant improvement in clinical symptoms, remodeling the heart and increasing the survival time.

In diabetic patients with some degree of renal failure and proteinuria ACE inhibitor reduces the rate of declining of renal function and reduces the loss of proteinuria.

Key words: ACE inhibitors, AII antagonists, arterial hypertension.

HiperAtivo 1998;2:84-90

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laragh JH. The renin system and the impact of ACE inhibition for understanding, diagnosis, and treatment of hypertension. In: Sonnenblick EH, Laragh JH, Lesch M, eds. New Frontiers in Cardiovascular Therapy. Princeton: Excerpta Medica, 1989;pp.83-116.
2. Laragh JH. Renin system blockade as a therapeutic strategy: past, present and future. Am J Hypertens 1991;4:273S-274S.

3. Timmermans PBMWM, Carini DJ, Chiu AT, et al. The discovery of a new class highly specific nonpeptide angiotensin receptors antagonists. *Am J Hypertens* 1991;4:275-81.
4. Laragh JH, Case DB, Wallace JM, et al. Blockade of renin or angiotensin for understanding human hypertension: a comparison of propranolol, saralasin and converting enzyme blockade. *Fed Proc* 1977;36:1781-7.
5. Brunner HR, Laragh JB, Baer L, et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 1972;286:441-9.
6. Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation* 1988;77(suppl):I-4-II-13.
7. Cody RJ. The clinical potential of renin inhibitors and angiotensin antagonists. *Drugs* 1994;47:586-98.
8. Ferreira SF. The bradykinin potentiation factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *Brit J Pharmacol* 1965;24:163-9.
9. Goodfriend TL, Elliot ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996;334:1649-54.
10. Tufro-McReddie A, Johns DW, Geary KM. Angiotensin II type I receptor: role in renal growth and gene expression during normal development. *Am J Physiol* 1994;266:F911-F918.
11. Dzau VJ. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. *Am J Cardiol* 1987;59:59A.
12. Campbell DJ. Circulating and tissue angiotensin system. *J Clin Invest* 1987;79:1.
13. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110.
14. Goldeberg AI, Dunlay MC, Sweet C. Safety and tolerability of Losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin converting enzyme inhibitor for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:793-5.
15. Oparil S, Dyke S, Harris F, et al. The efficacy and safety of valsartan compared with placebo in the treatment of patients with essential hypertension. *Clin Ther* 1996;18(5):797-810.
16. Burnier M, Waeber B, Brunner H. The advantage of angiotensin II antagonism. *J Hypertens* 1994;12(suppl 2):S7-S15.