
Sistema renina-angiotensina e insuficiência cardíaca: o uso dos antagonistas do receptor da angiotensina II

Gilson Soares Feitosa, Eduardo Novaes de Carvalho

Resumo

A insuficiência cardíaca congestiva se apresenta como problema importante e crescente no mundo atual e à espera de melhores estratégias que resultem em maiores benefícios para os pacientes.

O emprego dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina representaram um avanço nessa direção, como demonstrado por vários estudos randomizados em diversas fases de insuficiência cardíaca congestiva. Como um número elevado de óbitos permanece a despeito do seu emprego, um esforço se desenvolve tanto no escl-

recimento de tal fato assim como na procura de soluções alternativas.

Os antagonistas de receptores tipo 1 de angiotensina II oferecem a esperança de que, em função de sua ação mais específica, possa trazer benefícios adicionais. A expectativa sugerida pelo estudo ELITE I não se confirmou por inteiro na conclusão do estudo mais adequado que foi o ELITE II. Neste último, os resultados comparativos do losartan com o captopril foram semelhantes para mortalidade e morbidade em geral, restando apenas a confirmação da melhor tolerabilidade do primeiro. Novos estudos comparativos com outros delineamentos estão sendo aguardados.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca congestiva; Sistema renina-angiotensina; Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; Antagonistas de receptores tipo 1 de angiotensina II .

Recebido: 22/4/00 – Aceito: 17/5/00

Rev Bras Hipertens 3: 250-54, 2000

A insuficiência cardíaca congestiva representa um importante problema contemporâneo de saúde pública no mundo ocidental¹⁻³. Para isso concorre o envelhecimento da população, principalmente nos países desenvolvidos, como demonstrado no estudo Framingham⁴, entre outros,

além do próprio sucesso do tratamento de doenças cardiovasculares, permitindo que os pacientes acometidos pelas mesmas apresentem maior sobrevivência e, assim, possam vir a desenvolver a insuficiência cardíaca⁵.

No estudo Framingham, a prevalência da insuficiência cardíaca foi de

1% nas pessoas entre 50 e 59 anos e aumentou progressivamente com a idade, atingindo 10% nas pessoas com mais de 80 anos.

Essa é uma síndrome que além de ser relativamente prevalente, também apresenta uma elevada morbimortalidade⁶, sendo o seu manejo muito

Correspondência:

Gilson Soares Feitosa

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Coordenação de Ensino do Hospital Santa Izabel

Praça Almeida Couto, 500 – 40000 – Salvador, BA, Brazil

E-mail: Gsfeitosa@e-net.com.br

caro, particularmente pelas freqüentes e prolongadas hospitalizações⁷. Mas o que parece ainda mais desapontador é que esses pacientes, mesmo quando adequadamente tratados, mantêm uma péssima qualidade de vida⁸ e um pobre prognóstico, como demonstrado na insuficiência cardíaca severa na qual se registra em vários estudos uma mortalidade de até 50% em um ano.

No Brasil, embora as informações ainda sejam limitadas, alguns dados do SUS⁹ apresentam concordância com os daqueles países desenvolvidos, no que tange à importância da insuficiência cardíaca como um problema de saúde pública.

Sistema renina-angiotensina na fisiopatologia da insuficiência cardíaca

O entendimento atual da fisiopatologia da insuficiência cardíaca vai além da falência de bomba propriamente dita e, em consequência desta, retenção de sal e água¹⁰.

Identificam-se outros aspectos fisiopatológicos que envolvem o sistema neuroendócrino, as citocinas, a modificação imune, o remodelamento ventricular e a morte celular programada¹¹.

Todas essas alterações estão envolvidas na gênese ou na manutenção da descompensação cardíaca. Entre elas, a participação do sistema renina-angiotensina é a que tem merecido atenção mais concentrada, e conferido melhores resultados no tangente a intervenções terapêuticas.

Na patogênese da insuficiência cardíaca, convém lembrar que, por variados mecanismos, como a queda de perfusão glomerular decorrente de queda de débito cardíaco adaptado às solicitações, resultante de disfunção sistólica ventricular esquerda, além de mecanismos reflexos, mediados por

sistema nervoso autônomo, via sistemas de barorreceptores, estabeleceu-se a ativação relativamente precoce do sistema renina-angiotensina no processo.

Esse processo, inicialmente adaptativo, serve para restaurar o débito cardíaco; porém, tornar-se-á maladaptativo no decorrer da evolução da síndrome.

Sistema renina-angiotensina periférico (circulante)

Em resposta à diminuição do volume sanguíneo efetivo, a renina é liberada pela mácula densa do aparelho justaglomerular. Na circulação, ela catalisa a conversão do angiotensinogênio, que é liberado pelo fígado, em angiotensina I, que, por seu turno, ao entrar em contato com a enzima conversora da angiotensina, situada na superfície do endotélio vascular, é convertida no peptídeo efector angiotensina II. Para exercer sua atividade biológica, a angiotensina II liga-se, preferencialmente, ao receptor de alta afinidade AT₁ existente em uma variedade de tecidos. Assim, a angiotensina II exerce suas ações, que vão além de seu grande poder vasoconstritor, estimulando diretamente a reabsorção de sódio no túbulo proximal dos rins e aumentando a produção adrenal da aldosterona que, por seu turno, promove a reabsorção tubular distal de sódio.

A angiotensina II também aumenta a liberação de catecolaminas das terminações nervosas simpáticas, portanto, aumentando a contratilidade miocárdica. Porém, além desses efeitos mais imediatos da ativação dos SRAs, a produção exagerada crônica de angiotensina II pode resultar em remodelação dos vasos sanguíneos e do coração, papel preponderante na evolução do processo.

Sistema renina-angiotensina tecidual

Embora o clássico SRA plasmático esteja envolvido neste processo, há evidências de que a produção autócrina e parácrina da angiotensina II nos tecidos, especialmente o muscular cardíaco, por uma variedade de caminhos, possa ser mais importante no remodelamento cardiovascular¹².

O completo SRA tem sido identificado em vários tecidos, como no coração e várias enzimas podem catalisar a produção de angiotensina II dentro desses tecidos, incluindo catepsina G, enzima quimiosstatina-sensitiva geradora de angiotensina II e quimase.

Esta formação intratecidual de angiotensina II pode ser fundamental na progressão da doença vascular, além do que essas vias alternativas de formação de angiotensina II podem estar hiperativadas em situações patológicas como na sobrecarga de pressão ou volume no coração, levando à falência cardíaca sistólica.

Há fortes sugestões de que a quimase cardíaca seja responsável pela maior parte da angiotensina II gerada pelo coração, ao menos em condições patológicas.

Portanto, estratégias terapêuticas que possam bloquear mais intensamente a produção de angiotensina II, ou antagonizar seus efeitos, poderão ser de fundamental importância no tratamento da insuficiência cardíaca.

Impacto do uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina no tratamento da insuficiência cardíaca

Estudos prospectivos e randomizados demonstram que o uso dos inibi-

dores da enzima conversora da angiotensina reduzem, de forma significativa, a morbimortalidade tanto nas formas assintomáticas como, principalmente, nas formas mais severas de disfunção ventricular esquerda.

Na metaanálise de 32 estudos randomizados envolvendo 7.105 pacientes, foi encontrado que o inibidor de ECA tinha o seguinte benefício absoluto comparado com o placebo na insuficiência cardíaca¹³:

- Uma menor mortalidade total (15,8% *versus* 21,9%); o benefício absoluto de 6,1% significa que 16 pacientes precisam ser tratados para um beneficiar-se. O maior benefício na mortalidade foi devido à redução de morte por progressiva falência cardíaca;
- Uma menor mortalidade combinada com hospitalização (22,4% *versus* 32,6%); o benefício absoluto de 10% significa que 10 pacientes precisam ser tratados para um beneficiar-se.

Dessa maneira, os IECAs tornaram-se a terapia padrão na descompensação cardíaca. Entretanto, a morbimortalidade da insuficiência cardíaca permanece elevada, mesmo entre os doentes tratados. A explicação para esse fato é que alguns dados revelam que os IECAs ainda são menos prescritos que deveriam, principalmente nos idosos; observa-se um certo temor pela constatação de hipotensão entre esses pacientes. Além disso, as doses utilizadas, muitas vezes, estão aquém daquelas recomendadas nos grandes estudos e, por fim, a descontinuação do uso dos IECAs devido a efeitos adversos, alguns atribuídos ao excesso de bradicinina, como a tosse, não é um fato desprezível. Entretanto, esses aspectos por si só não parecem justificar o atual prognóstico da insuficiência cardíaca congestiva. Um fato que tem sido considerado é que os IECAs

bloqueiam a formação da angiotensina II, apenas, na sua via clássica, enquanto a produção desse hormônio por vias alternativas como a da quimase permanece desbloqueada. Assim, parece necessário explorar outras formas de tratamento que possibilitem um bloqueio mais completo da ação da angiotensina II, independente da sua via de formação.

Diferenças entre IECAs e ARAs e suas implicações terapêuticas

Os antagonistas dos receptores da angiotensina II teoricamente realizam um bloqueio mais completo das ações cardiovasculares desse hormônio. O primeiro representante dessa classe de drogas foi a saralasin, introduzida em 1971. Contudo, sua estrutura peptídica limitava o uso oral, além da sua falta de biodisponibilidade, tinham uma curta duração de ação e alta atividade intrínseca. Além do mais, não conseguia, na sua ação, discriminar os diferentes subtipos de receptor de angiotensina II. Esta foi a base para o futuro desenvolvimento de substâncias bloqueadoras do receptor AT₁ da angiotensina, altamente seletivas e específicas, surgindo, inicialmente, em 1990, o losartan¹⁴ e posteriormente outros com igual perfil como valsartan, irbesartan, candesartan, eprosartan, telmisartan e outros.

Já não é aceita a idéia de que essas drogas são IECAs que apenas não causam tosse. Pode-se estabelecer duas diferenças principais no mecanismo de ação dessas drogas. A primeira é que a enzima conversora de angiotensina é uma carboxipeptidase que atua em vários sistemas peptídicos e, como resultado, a inibição dessa enzima por essa classe de drogas leva a um aumento dos níveis de bradicinina que tem sido relacionada com ocorrência de tosse, um efeito não visto com os ARAs.

Contudo, o acúmulo de bradicinina tem possíveis efeitos inibidores do crescimento e propriedades vasodilatadoras endotélio-dependentes, parecendo mediar alguns dos efeitos benéficos dos IECAs¹⁵. Um antagonista do receptor da bradicinina bloqueia muitos dos efeitos protetores dos IECAs, sugerindo que seu papel coadjuvante é importante.

Uma segunda diferença, que, em parte, já foi comentada, é que os IECAs não bloqueiam a formação da angiotensina II pelas vias alternativas, a quantidade desse peptídeo permanece livre para exercer suas ações em ambos os receptores AT₁ e AT₂. Diferentemente os ARAs parecem promover um completo bloqueio da angiotensina II, apenas nos receptores AT₁, que são responsáveis por mediar as ações mais conhecidas desse hormônio¹⁶.

Por outro lado, os ARAs não bloqueiam os receptores AT₂, deixando livre a atuação da angiotensina II nos mesmos, o que é potencializado pelo fato de que angiotensina II se acumula com o uso dos ARAs.

Não se sabe a real importância deste fato, pois as próprias ações fisiológicas desses receptores ainda não são completamente conhecidas. Sabe-se que existem em grande quantidade no tecido fetal, diminuindo a sua concentração com o nascimento e que em adultos estão presentes em maior concentração apenas na medula adrenal, no útero, nos ovários, no endotélio vascular e nas áreas distintas do cérebro. Expressão aumentada ou dominância de receptores AT₂ tem sido documentada em condições patológicas, tais como, insuficiência cardíaca, pós-infarto e lesões de pele e sistema nervoso.

Evidências apontam para o envolvimento do receptor AT₂ em situações que envolvem a inibição da proliferação celular, diferenciação e desenvolvimento, regeneração e apoptose.

Recentes estudos têm confirmado a hipótese de que o receptor AT_2 media antiproliferação.

Então, parece que a angiotensina II pode atuar de maneira completamente oposta conforme a predominância do receptor que esteja mediando as suas ações. Isto, teoricamente, pode ser importante, sugerindo que seria benéfico manter ativados os receptores AT_2 pela angiotensina II, enquanto as ações desses hormônios nos receptores AT_1 estivessem bloqueadas.

Estudos que avaliam o uso dos antagonistas do receptor AT_1 na insuficiência cardíaca

Todas essas hipóteses têm servido de base para a investigação do papel dos ARAs na insuficiência cardíaca e, de fato, essa é uma das questões de maior interesse atual.

Estudos pequenos iniciais demonstram que ARA tem efeito benéfico vasodilatador, hemodinâmico e neuro-hormonal¹⁷.

Em um estudo maior, o ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly)¹⁸ foram selecionados 722 pacientes com idade igual ou maior a 65 anos em classe funcional II – IV (NYHA) e fração de ejeção igual ou menor que 40%. Os pacientes foram randomizados para receber losartan até 50 mg/dia ($n = 352$) ou captopril 50 mg, 3 vezes ao dia ($n = 370$), por 48 semanas. Não houve diferença entre os grupos, no desfecho primário, de persistente aumento da creatinina sérica, observada em 10,5% dos pacientes em cada grupo.

Pacientes tratados com losartan tiveram uma maior redução do desfecho secundário da mortalidade total. Morte por todas as causas em pacientes

que receberam losartan (4,8%) comparados com o grupo que recebeu captopril (8,7%; redução do risco 46%; $p = 0,035$). Embora o número de eventos fosse pequeno, poucas mortes súbitas ocorreram entre pacientes tomando losartan (1,4% *versus* 3,8%). Significativamente menos pacientes descontinuíram o uso do losartan por eventos adversos (12,2% *versus* 20,8%; $p = 0,002$). Esses resultados sugeriram que os ARAs poderiam ter benefícios na redução de morbimortalidade com poucos efeitos adversos quando usados no tratamento da insuficiência cardíaca.

Porém, o real valor dessas drogas, na descompensação cardíaca, ficaria menos clara, com os resultados do estudo RESOLVD¹⁹, em que 769 pacientes com insuficiência cardíaca predominantemente leve foram randomizados para enalapril sozinho (10 mg, 2 vezes ao dia para 109), uma das 3 doses de candersartan (4 mg/dia, 8 mg/dia ou 16 mg/dia para 328) ou a combinação de enalapril (10 mg/dia) e candersartan (4 mg a 8 mg por dia para 331). Ao final de 43 semanas de acompanhamento, não houve diferença importante na capacidade para exercício, ou função ventricular, exceto que a terapia combinada exerceu efeitos mais favoráveis na remodelação ventricular. Uma maior, porém, não significativa tendência, em torno do aumento da mortalidade, foi observada com o candersartan sozinho ou em combinação, comparado com o enalapril sozinho.

Os resultados contraditórios do ELITE e do RESOLVD mereceram uma série de críticas. Foram estudos que não tinham estabelecido morte como um desfecho primário, envolveram poucos pacientes e tiveram uma baixa taxa de eventos, de modo que foram considerados de valor limitado para definir o papel dos ARAs no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva.

Recentemente foram apresentados os resultados do estudo ELITE II, em indivíduos além dos 60 anos, portadores de ICC por disfunção sistólica, predominantemente CF II e III, losartan 50 mg *versus* captopril 50 mg, 3 vezes ao dia, em um delineamento em que o desfecho primário foi o de mortalidade, e foi testada a hipótese de não-inferioridade do losartan em relação ao captopril, no qual com 90% de poder de confirmação de diferença de mortalidade da ordem de 25%.

Os resultados não mostraram diferenças de mortalidade no período de acompanhamento de 2 anos, sendo de 15,9% para o captopril e de 17,7% para o losartan com $p = 0,16$. A suspensão do medicamento foi mais frequente com o captopril, atestando a melhor tolerabilidade do losartan.

Considerações e perspectivas

O julgamento final da possibilidade de benefícios dos ARAs no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva por certo não se esgota com o estudo ELITE II. Muitos aspectos relativos ao assunto ainda deverão ser convenientemente explorados. Por exemplo, a possível vantagem de um bloqueio mais intenso do sistema com doses mais elevadas de ARA em ICC que em hipertensão. Ou de um bloqueio mais intenso associando de maneira mais adequada o ARA ao IECA.

Estas hipóteses são, no momento, motivo de estudos já em curso, tais como o VALHEFT e o CHARM, e ao término dos quais, um esclarecimento maior do assunto será feito.

Por enquanto, os IECAs devem ser as drogas de escolha para tratamento de ICC e os ARAs representam alternativa útil quando os mesmos não podem ser tolerados.

Abstract

Renin-angiotensin system and heart failure: the use of angiotensin II receptor antagonists

Congestive heart failure is a growing, important problem, throughout the world and waiting for better strategies that will provide more benefits to the patients.

ACE inhibitors represented a recognized breakthrough in the treatment of this condition, as it has been consistently demonstrated by several randomized studies that have been carried out.

Unfortunately a considerable number of unprevented deaths still remain and this justifies the interest in pursuing further developments in this matter.

The selective angiotensin II antagonists that act through type I receptor blockade might offer the expectation of being such an alternative.

Indeed there was one particular study that enhanced this hope, this was the ELITE I study, Regrettably, the better designed ELITE II study did not confirm the findings suggested by the former, so that the mortality and morbidity results of losartan as compared with captopril, were essentially the same but for the tolerance which was better with losartan.

New studies are eagerly waited and should clarify better the subject.

Keywords: Congestive heart failure; Renin-angiotensin system; Angiotensin-converting enzyme inhibitors; Angiotensin II receptor antagonists.

Rev Bras Hipertens 3: 250-54, 2000

Referências

- McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HG. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1980-1990. *Euro Heart J* 14: 1158-62, 1993.
- Lenfant C. Report of the task force on research in heart failure. *Circulation* 90: 1118-23, 1994.
- Erikson H. Heart failure: a growing public health problem. *J Intern Med* 237: 135-4, 1995.
- Hokkl, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the framingham study. *J Am Coll Cardiol* 22 (Suppl A): 6A-13A, 1993.
- John GFC, Iceland. Heart failure: a medical hydra. *The Lancet* 352 (Suppl 1): 51-2, 1998.
- Hokkl, Anderson KM, Kannel WB, Grossmann W, Levy D. Survival after onset of congestive heart failure. In Framingham heart study subjects. *Circulation* 88: 107-15, 1993.
- Schoken DD, Arrieta JL, Leaverton PE. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 20: 301-6, 1992.
- Zannard F et al. The epical study. *J Am Coll Cardiol* 33: 734-42, 1999.
- Albanesi F^o FM. Insuficiência cardíaca no Brasil. *Arq Bras Cardiol* 71: 561-2, 1998.
- Feitosa GS. Fisiopatologia da disfunção ventricular. In: Porto CC. *Doenças do Coração*. Guanabara-Koogan, RJ.
- Morgan HE. Cellular aspects of cardiac failure. *Circulation* 87 (Suppl IV): IV4-IV6, 1993.
- Dzau VJ, Gibbons GH, Pratt RE. Molecular mechanisms of vascular renin-angiotensin system in myointimal hyperplasia. *Hypertension* 18: (Suppl): II100-II15, 1991.
- Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 273: 1450-6, 1995.
- Goldberg MR, Bradstreet TE, McWilliams EJ et al. Biochemical effects of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, on the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Hypertension* 25: 37-46, 1995.
- Brown NJ, Ryder D, Gainer JV, Morrow JD, Nadeau J. Differential effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on the vasodepressor and prostacyclin responses to bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther* 279: 703-12, 1996.
- Timmermans PBMWM, Wong PC, Chiu AT et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 45: 205-51, 1993.
- Crozier I, Ikram H, Awan N et al. Losartan in heart failure: hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* 91: 691-7, 1995.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 349: 747-52, 1997.
- Yusuf S, Maggioni AP, Rouleau JL. Effects of candesartan, enalapril or their combination on exercise capacity, ventricular function, clinical deterioration and quality of life in heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD). *Circulation* 96 (Suppl I): I452, 1997.