

Bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT₁

José Márcio Ribeiro, Leonardo P. Florêncio

Resumo

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha importante função na regulação da pressão arterial e na manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico. A angiotensina II atua como principal mediador do SRAA e a hiperatividade desse sistema tem sido relacionada com o desenvolvimento da hipertensão e de outras formas de

doenças cardiovasculares e renais. Os agentes que bloqueiam farmacologicamente o SRAA reduzem a pressão por mecanismos diversos, como redução da atividade vasoconstrictora da angiotensina II, aumento na concentração de bradicinina, redução do tônus simpático, melhora da função endotelial e remodelação estrutural dos vasos sanguíneos. Estes fármacos têm demonstrado eficácia, segurança, tolerabilidade e proteção de órgãos-alvo.

Palavras-chave: Sistema renina-angiotensina-aldosterona; IECA; Antagonistas de angiotensina II.

Recebido: 26/4/00 – Aceito: 29/7/00

Rev Bras Hipertens 3: 293-302, 2000

Introdução

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha importante função na regulação da pressão arterial e da homeostase eletrolítica^{1,2}. Tem sido atribuído papel relevante à hiperatividade desse sistema, na fisiopatologia da hipertensão arterial e em outras patologias cardiovasculares. No que diz respeito ao coração, várias consequências hemodinâmicas e humorais têm sido relacionadas à ativação do SRAA, como

isquemia miocárdica, hipertrofia ventricular esquerda, arritmias, alterações no equilíbrio coagulação-fibrinólise e aumento do estresse oxidativo³. Os componentes e as fontes dessa cascata bioquímica (Figura 1) incluem a renina, o substrato da renina, derivado do fígado, denominado angiotensinogênio, e a enzima de conversão de angiotensina (ECA), liberada principalmente pelo endotélio capilar dos pulmões⁴.

Desde a introdução dos inibidores da ECA há quase 20 anos, essas substâncias desempenharam relevante pa-

pel na terapia da hipertensão arterial e nas doenças cardiovasculares. Essa classe de fármacos apresentou grande avanço desde que o primeiro composto, o captopril, foi liberado para uso clínico em 1981. Atualmente, existem no mercado em torno de 20 inibidores da ECA usados em vários países⁵. Essas drogas demonstraram atuar não somente na redução da pressão arterial, mas, experimentalmente, esses compostos foram capazes de reduzir a progressão de doenças renais, cardíacas e/ou vasculares, com benefícios na

Correspondência:

José Márcio Ribeiro

Rua Guajajaras, 2241, salas 503/504 – 30180-101 – Belo Horizonte, MG

Unidade de Hipertensão Arterial/MAPA – Serviço de Cardiologia – Hospital Felício Rocho – Belo Horizonte, MG

Tabela 1 – Indicações para os IECA (aprovadas pelo FDA) (modificado da referência 6)

Droga	Hipertensão	ICC arterial	Nefropatia diabética	Disfunção VE
Captopril	+	+	+	+ (pós-IM)
Benazepril	+			
Enalapril	+	+		+ (assintomática)
Lisinopril	+	+		
Fosinopril	+	+		
Quinapril	+	+		
Ramipril	+	+		
Perindopril	+			
Trandolapril	+	+ (pós-IM)		+ (pós-IM)

ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IM: infarto do miocárdio; VE: ventrículo esquerdo.

morbidade e na mortalidade cardiovascular⁶. O contínuo desenvolvimento e a procura de outras indicações para os agentes que bloqueiam o SRAA têm permitido seu uso em outras condições, tais como insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, nefropatia diabética e disfunção ventricular esquerda⁶⁻⁹ (Tabela 1).

O SRA pode também ser bloqueado seletivamente por meio de compostos que antagonizam os receptores de angiotensina II (AT₁). Esses agentes denominados bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRAII) promovem bloqueio mais específico do SRA pela inibição das ações deletérias da AII em nível de receptor, independentemente da via pela qual a AII foi formada.

Mais recentemente, outra alternativa de intervenção farmacológica no SRAA tem sido possível por meio dos inibidores da vasopectidase, uma nova classe de agentes cardiovasculares que atua simultaneamente inibindo a endopeptidase e a enzima de conversão de angiotensina. Isso possibilita proporcionar todas as ações já conhecidas dos inibidores da ECA, acrescidas da ação vasodilatadora proporcionada pelos peptídeos vasodilatadores e prováveis propriedades de proteção a órgãos-alvo.

Neste artigo, revisaremos os conhecimentos atuais dos principais agentes que interferem no SRAA e seu uso como agentes anti-hipertensivos.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

O SRAA tem importante atuação na regulação da pressão arterial, equilíbrio hidroeletrólítico, estruturação e função cardiovascular¹⁰. O eixo renina-angiotensina-aldosterona está relacionado a inúmeras áreas da síndrome hipertensiva, tanto em sua origem, como em sua progressão. A ativação 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, remodelação ventricular pós-infarto do miocárdio e alterações renais¹¹.

Suas ações são mediadas principalmente pela angiotensina II, um potente peptídeo biológico, que está relacionado com a etiologia da hipertensão e várias outras formas de doenças cardiovasculares e renais¹². Sua

atuação na homeostase cardiovascular é incontestável, talvez mais como fator de crescimento que como hormônio vasopressor (Figura 1).

A formação da AII envolve uma clivagem sequencial do angiotensinogênio, proteína derivada principalmente da zona pericentral dos lóbulos hepáticos. Pela ação da enzima glicoproteolítica, sintetizada no rim, denominada renina, mas também encontrada em outros tecidos como cérebro, vasos sanguíneos do trato genital, suprarrenais e tumores¹³, o angiotensinogênio é desdobrado no decapeptídeo angiotensina I, que é desprovido de ação vascular, e então hidrolizado no octapeptídeo ativo angiotensina II, pela ação da enzima de conversão da angiotensina. Além de sua formação plasmática, a AII pode ser formada localmente nos rins, nos vasos, no coração, nos rins, no cérebro, proporcionando sua função autócrina, parácrina e intrácrina. A presença de todos os componentes que

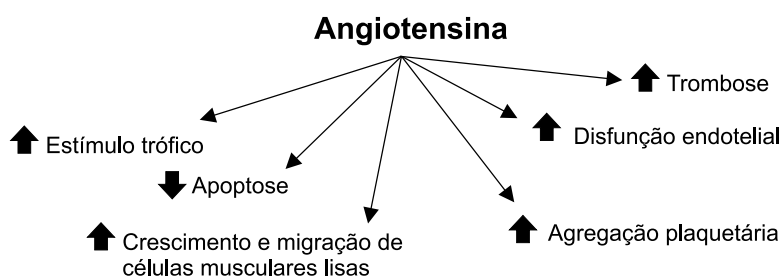


Figura 1 – Influência da AII na estrutura, na função e na aterosclerose (modificado, referência 22).

participam da cascata biológica (renina, angiotensinogênio, ECA e receptores de angiotensina) suporta a possibilidade do SRAA local, complementando o SRAA plasmático^{10,14}.

São descritas outras vias para formação de AII, não dependentes da ECA ou renina, incluindo quimases, catepsina G, ativador de plasminogênio tecidual (TPA) e tonina^{15,16} (Figura 2). Não há conhecimento sobre as consequências funcionais sobre essas vias alternativas de formação da AII, mas parece haver implicações fisiopatológicas, principalmente em condições como insuficiência cardíaca.

O SRAA pode ser bloqueado em diferentes locais e por mecanismos diversos. Os agentes que inibem a ECA interferem na conversão da AI em AII, esta considerada um dos mais importantes hormônios sistêmicos, entre os quais incluem noradrenalina, vasopressina e endotelina. A atividade da enzima de conversão de angiotensina, embora predominantemente encontrada no endotélio dos vasos dos pulmões, ocorre também no endotélio de outros leitos vasculares e em outros tecidos, incluindo o coração e as artérias coronárias. A angiotensina II promove liberação de aldosterona pela supra-

renal. Sabemos, por meio de estudos pré-clínicos e clínicos, que a aldosterona está relacionada com o aumento da pressão arterial, a hipertrofia cardíaca, a fibrose cardíaca/vascular e com as arritmias ventriculares. Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II são fármacos que atuam nos receptores AT₁, responsáveis por todas as ações conhecidas da angiotensina II, incluindo vasoconstrição, liberação de aldosterona e efeitos no miocárdio e na vasculatura (Figura 3).

Sistema peptídeo natriurético

O sistema peptídeo natriurético (SPN) envolve uma série de peptídeos biológicos que estão envolvidos na regulação da pressão arterial e na volemia. Em humanos, consistem no peptídeo natriurético atrial (PNA), no peptídeo natriurético cerebral (PNC) e no peptídeo natriurético tipo C (PNC-C). Os PNA e os PNC são produzidos principalmente no miocárdio em resposta à distensão atrial. O PNC-C é liberado em resposta ao estresse de parede (*shear stress*), sendo encontrado no coração, nos rins, nos pulmões e no endotélio¹⁷.

Os efeitos biológicos dos peptídeos natriuréticos são mediados por receptores celulares, dos quais três foram identificados: receptores A, receptor B e receptor C. Os PNA e PNC ligam-se ao receptor A, enquanto o PNC-C tem afinidade ao receptor B^{18,19}.

As ações fisiológicas dos peptídeos natriuréticos acontecem em vários locais e incluem vasodilatação, natriurese, diurese, redução da liberação de aldosterona, diminuição do crescimento celular, inibição do SRAA e do sistema simpático central²⁰. Outras ações são atribuídas aos PNA e PNC, como a inibição da endotelina pelo PNA e a inibição do crescimento celular e potente ação vasodilatadora desenvolvida pelo PNC na parede vascular, atuando, pois, de maneira autócrina e parácrina²¹.

Existe uma inter-relação entre o SRAA e o SPN na regulação das funções renal, vascular, cardíaca, controlada por duas enzimas: a endopeptidase e a ECA que regulam, respectivamente, o SPN e o SRAA. Além do PNA, do PNC e do PNC-C, a endopeptidase catalisa o desdobramento de múltiplos hormônios, como a adrenomedulina, a bradicinina e a urodilatina (forma renal do PNA). A ECA, como descrito anteriormente, promove a transformação da AI em AII.

O bloqueio simultâneo da formação de AII pela inibição da ECA e a potencialização da atividade do sistema peptídeo natriurético pela inibição da endopeptidase têm mostrado efeito anti-hipertensivo maior que quando cada sistema é inibido isoladamente (Figura 4).

Bloqueio do SRAA pelos inibidores da enzima de conversão de angiotensina

Os inibidores da ECA, como monoterapia, são tão efetivos quanto as

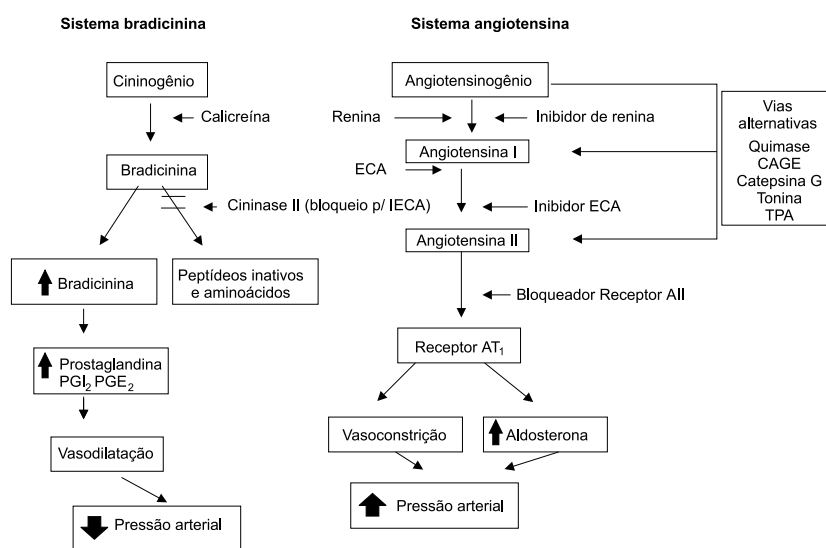


Figura 2 – SRAA e locais de ação de vários agentes farmacológicos (modificado da referência 3).

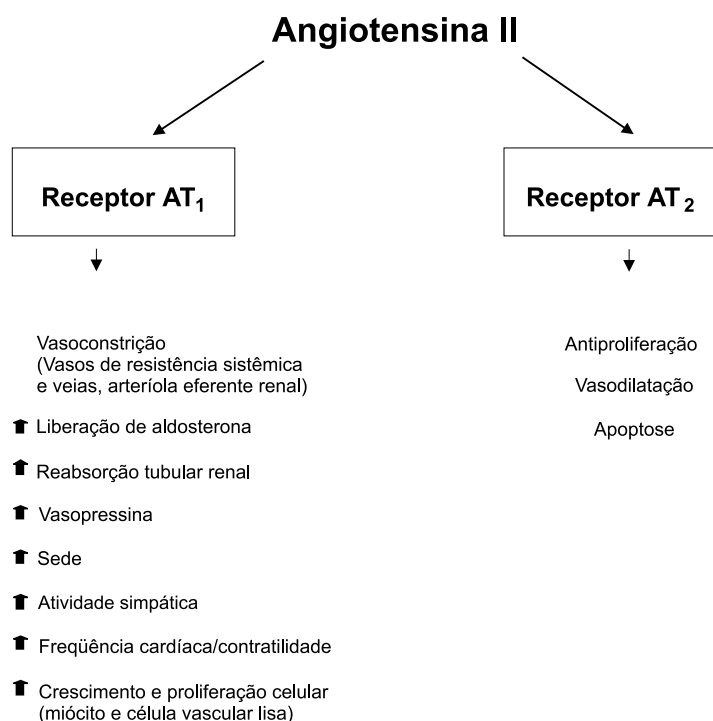


Figura 3 – Respostas mediadas pelos receptores AT₁ e AT₂ (adaptado de referência 10).

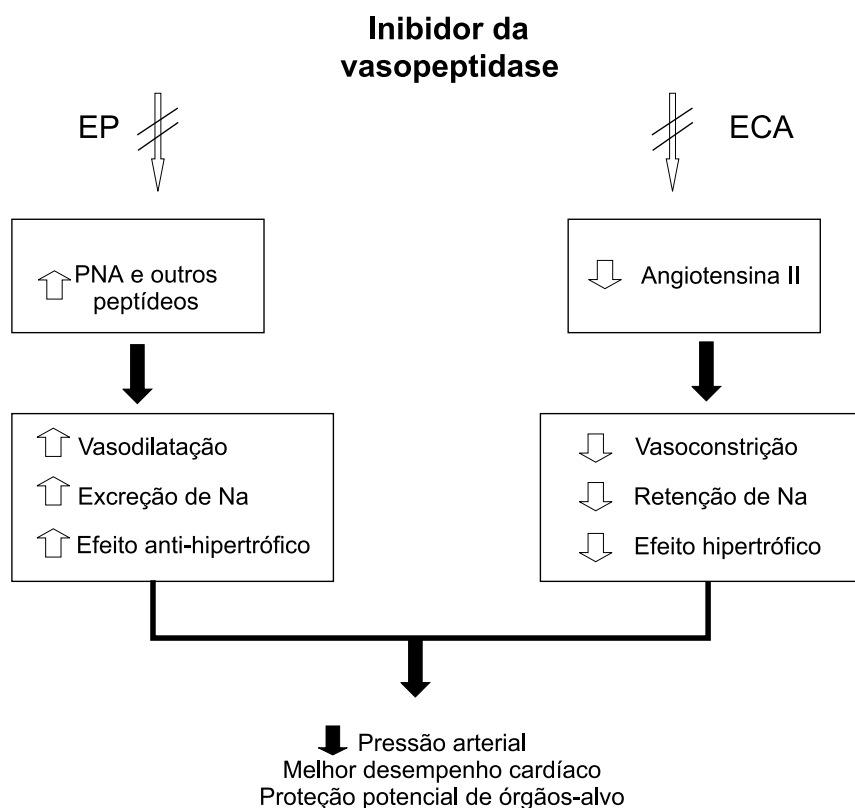


Figura 4 – Mecanismo de ação dos inibidores da vasopectidase (modificado da referência 18).

outras classes de anti-hipertensivos. Vários fatores podem interferir na resposta à terapia anti-hipertensiva, entre estes, dados demográficos como idade e raça. Os pacientes da raça negra, por exemplo, geralmente respondem menos aos inibidores da ECA que pacientes hipertensos da raça branca. Pode haver resposta similar quando as doses são aumentadas em dosagens maiores que aquelas usadas para reduzir a pressão arterial em pacientes da raça branca²². No estudo duplo-cego em homens, *Veterans Administration*, o captopril foi mais eficaz em brancos que em negros²³. Os efeitos colaterais implicaram suspensão ou redução da dosagem em 7% dos homens que receberam captopril comparado com 6% para o placebo e 4% para o diltiazem. No estudo TOMHS²⁴, o enalapril foi capaz de reduzir a pressão arterial no período de 4 anos do mesmo modo que outros agentes, incluindo antagonistas de cálcio (anlodipino), betabloqueador (acebutolol), diurético (clortalidona) e alfa, bloqueador (doxazosina).

Os inibidores da ECA são efetivos na redução da pressão arterial em uma grande população de pacientes hipertensos. Quando associados a diurético, os inibidores da ECA aumentam sua eficácia, provavelmente mais que qualquer outra associação. A diferença de resposta terapêutica em hipertensos idosos e de raça negra fica abolida quando é feita associação de inibidores da ECA com diuréticos.

Alguns inibidores da ECA, como quinapril e ramipril, são lipofílicos e têm grande afinidade com a ECA encontrada em nível tissular. Podem, portanto, promover maior supressão da atividade da ECA. Embora esse conceito possa ser interessante, parece não haver diferença da resposta anti-hipertensiva, quando comparados com outros inibidores da ECA, com menor afinidade tecidual. Entretanto, tem sido descrito que a disfunção endotelial é

diferencialmente melhorada com os inibidores da ECA, com maior afinidade tecidual²⁵.

Para a compreensão do mecanismo de ação, pelo qual esse grupo de medicamentos reduz a pressão arterial, é necessário conhecer como é feita a interação com o SRAA e como eles diferem de outros compostos. A redução da produção de AII promovida pelos inibidores da ECA é semelhante àquela feita pelos betabloqueadores, que reduzem a atividade de renina plasmática. Os bloqueadores de receptores de AII interferem nesse sistema, bloqueando o receptor no nível da parede do vaso. Os inibidores da ECA atuam especificamente na enzima de conversão de angiotensina, que catalisa a transformação de angiotensina I em angiotensina II e também controla a degradação da bradicinina e de outros peptídeos vasoativos. Embora os inibidores da ECA diminuam a produção de AII, esta pode ser formada por vias alternativas não dependentes da ECA. Essas vias de formação de AII pela quimase e outras proteases formam AII no miocárdio e no tecido vascular²⁶.

Os níveis de AII aumentam gradualmente, apesar da manutenção da inibição da ECA²⁷. Pelo fato de os inibidores da ECA reduzirem transitariamente os níveis de AII, outros mecanismos de redução de pressão arterial devem ser considerados. Parece existir

participação da bradicinina e de outros compostos vasodilatadores influenciando esse processo²⁸, mas o papel das prostaglandinas na redução da pressão arterial ainda permanece incerto⁶.

O primeiro inibidor da ECA, oralmente ativo, foi o captopril, que tem início de ação rápido e curta ação. Outros compostos com ação mais prolongada foram desenvolvidos, como o enalapril, que sofre transformação metabólica no fígado e na parede intestinal, como os demais inibidores da ECA, exceto o captopril e o lisinopril. Os efeitos na redução da pressão arterial são semelhantes entre os vários inibidores da ECA, embora possa haver diferenciação na absorção, meia-vida e na ligação a proteínas⁶ (Tabela 2). A eliminação se dá quase exclusivamente por via renal, exceto em relação ao trandolapril e no fosinopril, cuja eliminação hepática é bastante expressiva²⁹. Outra propriedade dos inibidores da ECA muito discutida se refere à lipossolubilidade. Compostos como o quinapril e o ramipril, altamente lipofílicos, ligam-se à ECA tissular por período de tempo mais prolongado, e tem sido atribuído a essa característica efeito favorável no controle da pressão arterial e/ou proteção de órgãos-alvo, entretanto, existem poucos estudos comparando esses dados³⁰.

Os efeitos hemodinâmicos dos inibidores da enzima de conversão de

angiotensina podem ser observados na tabela 3.

Bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona pelos bloqueadores dos receptores de angiotensina II

Os bloqueadores dos receptores de angiotensina II são uma nova classe de anti-hipertensivos, que bloqueiam o SRA, antagonizando seletivamente os receptores de AII, subtipo AT₁. Fazem parte dessa classe o losartan, o valsartan, o irbesartan, o candesartan e o telmisartan. Existem dois tipos de receptores de angiotensina II, subtipo 1 (AT₁) e subtipo 2 (AT₂). Esses receptores mediram as principais ações da AII, que são relevantes na fisiopatologia e na manutenção da hipertensão arterial e na insuficiência cardíaca, principalmente a vasoconstrição e os efeitos tróficos nos vasos sanguíneos e no coração. Os BRAII são altamente seletivos para os receptores AT₁, sem atuação nos receptores subtipo AT₂. As funções dos receptores AT₂ não estão bem definidas. Esses receptores podem inclusive não existir em adultos saudáveis. Desempenham papel de importância no feto e em adultos, em resposta à injúria. É provável que

Tabela 2 – Farmacocinética dos inibidores da ECA (modificado da referência 6)

Substância	Início da ação/ Duração (h)	Ef. máx. (h)	Meia-vida plasmática	Ef. da alimentação na absorção	Ligação a proteínas (%)	Eliminação
Captopril	Dose relacionada	1-1,5	< 2	Reduzido	25-30	Renal
Enalapril	1 / 24	4-6	11	Nenhum	50	Renal
Benazepril	1 / 24	2-4	10-11	Nenhum	> 95	Renal/biliar
Lisinopril	1 / 24	6	13	Nenhum	10	Renal
Fosinopril	1 / 24	2-6	11	Nenhum	95	Renal/hepática
Ramipril	1-2 / 24	3-6	13-17	Reduzido	73	Renal
Trandolapril	2-4 / 24	6-8	16-24	Nenhum	80-94	Renal > hepática
Quinapril	1 / 24	2	2	Reduzido	97	Renal > hepática

Tabela 3 – Principais efeitos hemodinâmicos dos inibidores da ECA (modificado da referência 6)

Parâmetro	Efeito	Importância clínica
Cardiovascular		
Resistência periférica total	Reduzida	Contribuem para a aumentada redução da pressão arterial
PA média	Reduzida	
Débito cardíaco	Aumentado ou não alterado	
Volume sistólico	Aumentada	
Pressão artéria pulmonar	Reduzida	
Pré e pós-carga	Reduzida	
Pressão do átrio direito	Reduzida	
Disfunção diastólica	Melhorada	
Renal		
Fluxo sanguíneo renal	Geralmente aumentado	Contribuem para renoproteção
Filtração glomerular	Variável	
Resistência arteriolar eferente	Reduzida	
Fração de filtração	Reduzida	
Sistema nervoso periférico		
Síntese de noradrenalina	Reduzida	Ampliam o efeito hipotensor
Recaptação de adrenalina	Inibida	
Catecolaminas circulantes	Reduzida	

danos desencadeados por condições como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, re-estenose pós-angioplastia possam ser suficientemente capazes de expressar esses receptores e torná-los clinicamente relevantes³¹. A tabela 4 demonstra as características e os efeitos do bloqueio desses receptores. Os BRAII podem atuar de modo duplo, ou seja, bloqueando as ações da AII pelo antagonismo dos receptores AT₁ e estimulando os receptores AT₂ por meio de níveis circulantes elevados de AII. Dados interessantes de pesquisas recentes demonstram que células dos rins e do miocárdio têm habilidade de reter moléculas de AII^{32,33}. A angiotensina é provavelmente seqüestrada e pode então exercer tardiamente ação funcional e estrutural nos tecidos. A recaptação da AII ocorre nos receptores AT₁, indicando que o bloqueio seletivo dos receptores de AII pode ser efetivo na prevenção dessa ação.

Terapia anti-hipertensiva segura e efetiva é o maior objetivo no tratamento das doenças cardiovasculares,

e os BRAII têm demonstrado, em estudos duplo-cegos, placebo-controlados, serem efetivos e seguros no controle da pressão arterial durante o período de 24 horas, em pacientes com hipertensão arterial essencial^{34,35}. O efeito anti-hipertensivo dos BRAII é comparável aos outros agentes anti-hipertensivos, como os inibidores da ECA, os antagonistas do cálcio e os betabloqueadores. O irbesartan (300 mg/dia) e o candesartan (16 mg/dia) parecem ter efeito anti-hipertensivo mais acentuado que o losartan (100 mg/dia e 50 mg/dia, respectivamente) em pacientes com hipertensão arterial primária. Essa maior eficácia anti-hipertensiva parece estar relacionada pela ação mais prolongada desses compostos¹². O telmisartan, o mais recente BRAII em nosso meio, tem ação que se prolonga por mais de 24 horas e relação vale-pico (*trough/peak ratio*) em torno de 92% e ~ 100% para a pressão sistólica e a diastólica, respectivamente³⁶. A eficácia anti-hipertensiva dos BRAII pode ser potencializada com a adição

de diurético. Essa combinação permite atenuar os efeitos metabólicos adversos dos diuréticos.

Embora essa nova classe de anti-hipertensivos tenha boa eficácia, segurança e perfil de efeitos colaterais comparável ao placebo, ainda não existem dados consistentes a respeito da morbidade e da mortalidade a longo prazo. Teoricamente, os BRAII deverão ter os mesmos efeitos benéficos dos inibidores da ECA em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, disfunção ventricular esquerda, infarto agudo do miocárdio, nefropatia diabética e hipertrofia vascular. Vários estudos de acompanhamento a longo prazo estão em evolução, como, por exemplo, o *LIFE* (Losartan Intervention For End-point), estudo prospectivo, duplo-cego, comparando os efeitos do losartan com o atenolol na morbidade e na mortalidade cardiovascular em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda³⁷.

Outro estudo de longa duração, este com participação de pesquisadores brasileiros, é o *Valsartan*

Tabela 4 – Receptores de AII/bloqueio (modificado da referência 30)

Receptores vasculares AT ₁	Receptores vasculares AT ₂
Expressão permanente	Expressão pós-injúria (hipertensão arterial pode promover expressão)
Vasoconstrição	Vasodilatação
Efeitos tróficos na parede arterial	Ação antiproliferativa
	Ativa outros fatores (ex.: óxido nítrico)
Potencial de dupla ação pelo bloqueio seletivo dos receptores de AII	
Bloqueio da vasoconstrição e de ações tróficas da AII nos receptores AT ₁	
Aumento da AII circulante	
Estímulo dos receptores AT ₂ (quando expressos) pela AII, mediando vasodilatação e inibição do estímulo trófico	

Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE), prospectivo, duplo-cego, que compara os efeitos do valsartan com a amlodipina na morbidade e na mortalidade cardiovascular em pacientes com hipertensão arterial primária e outros fatores de risco cardiovascular conhecidos³⁸. Os efeitos da redução da pressão arterial com candesartan na morbimortalidade, em pacientes com acidente vascular encefálico agudo e hipertensão, são estudados no ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors)³⁹.

Os resultados destes estudos, certamente, dar-nos-ão informações seguras sobre o papel dos BRAII no tratamento das doenças cardiovasculares e colocarão essa classe de medicamentos como primeira linha no tratamento da hipertensão arterial. As mesmas precauções relacionadas ao uso de inibidores da ECA, em pacientes com hipertensão renovascular, mulheres com potencial de engravidar, gravidez, hipovolemia, insuficiência renal crônica, aplicam-se aos BRAII. A tabela 5 lista os BRAII

disponíveis para uso em nosso meio e a tabela 6 expõe as suas propriedades farmacológicas⁴⁰.

Comparação entre IECA e BRAII no tratamento de pacientes com hipertensão arterial

Existem diferenças teóricas entre os inibidores da ECA e do BRAII em suas ações no SRAA. Os inibidores da ECA previnem a formação de AII, entretanto sua ação não é completa. Os níveis circulantes de AII voltam a se elevar em pacientes com uso contínuo de inibidores da ECA por meio da formação de AII por vias alternativas, pois a enzima de conversão de angiotensina é somente uma das várias enzimas que podem ter ação proteolítica convertendo AI em AII. Além disso, o efeito dos inibidores da AII não se dá somente pelo bloqueio da formação de AII, mas pelo aumento da concentração de bradicinina. Esta, facilita a formação de óxido nítrico e

prostaglandinas vasodilatadoras. Portanto, os inibidores da ECA exercem seus efeitos na AII, bradicinina, óxido nítrico e prostaglandinas, reduzindo a pressão arterial e promovendo efeito antiproliferativo nos vasos, no coração e nos rins.

A maior experiência clínica com o uso dos BRAII tem sido na hipertensão arterial, que raramente é condição clínica isolada. Faz parte da chamada síndrome hipertensiva e, portanto, os efeitos dos inibidores da ECA e dos BRAII devem ser avaliados em relação às alterações lipídicas, ao metabolismo da insulina e nas alterações estruturais renais, cardíacas e vasculares.

Os efeitos sobre a pressão arterial pelos inibidores da ECA e dos BRAII são comparáveis, como demonstram vários estudos clínicos já citados. As anormalidades lipídicas, principalmente o aumento da fração LDL-colesterol, frequentemente encontradas em pacientes hipertensos, não parecem estar afetadas pelo uso dos inibidores da ECA. Não existem, até o momento, estudos adequados referentes à interferência dos BRAII sobre o perfil lipídico. A resistência à insulina, conhecida importante componente da síndrome hipertensiva, mostra resultados favoráveis com o uso de captopril. Os achados com outros agentes dessa classe não foram consistentes e, portanto, não parece claro se esses agentes, como classe, uniformemente, melhoram a sensibilidade à insulina⁴¹.

Tabela 5 – BRAII disponíveis para o uso no Brasil

Nome	Dose média /dia
Losartan	50 mg a 100 mg
Valsartan	80 mg a 160 mg
Irbesartan	150 mg a 300 mg
Candesartan	8 mg a 16 mg
Telmisartan	20 mg a 160 mg

Tabela 6 – Propriedades farmacológicas dos BRAII disponíveis (modificado da referência 39)

Composto	Solubilidade Água/álcool	Bioavaliab %	Efeito alimentos	Metabólitos ativos	Meia-vida (h)	Lig. protéica %
Irbesartan	- / *	60 a 80	Não	Não	11 a 15	90
Losartan	+ / +	33	Mínimo	Sim	6 a 9	99,8
Valsartan	* / +	25	Redução de 40% a 50%	Não	6	95
Candesartan	- / *	15	Não	Sim	9	> 99
Telmisartan	- / nr	48 a 58	Redução de 6% a 20%	Não	24	99,5

[*] baixa solubilidade.

nr: não relatado.

A hipertensão glomerular, característica da hipertensão arterial, promove por meio da hiperfiltração, o aparecimento de microalbuminúria ou franca proteinúria. O mecanismo primário responsável por essas alterações está relacionado com a excessiva vasoconstricção da arteríola renal eferente, mediada pelo SRAA. Parece haver ação da AII na membrana basal e nas células mesangiais que, em adição às alterações hemodinâmicas, agravam a glomerulosclerose e a disfunção renal⁴¹. Os efeitos benéficos dos inibidores da ECA já são conhecidos, especialmente na redução da proteinúria e na estabilização da disfunção renal. Alguns estudos sobre a nefroproteção com uso de BRAII estão disponíveis. Em pacientes hipertensos, o uso de candesartan promoveu vasodilatação na circulação renal pela redução da resistência vascular renal e pelo aumento do fluxo sanguíneo renal⁴². A fração de filtração também foi reduzida, dado este importante, pois é um dado clínico auxiliar da pressão intraglomerular. Outros estudos⁴³, reafirmam o potencial de nefroproteção exibida pelos BRAII, testados sob ponto de vista clínico.

Os inibidores da ECA são mais efetivos que outros agentes anti-hipertensivos na regressão da HVE, sugerindo que o SRAA seja um dos maiores responsáveis no desenvolvimento dessa anormalidade em pacientes hipertensos e com outras patologias

cardiovasculares. Os efeitos dos BRAII na HVE não foram ainda comparados com aqueles obtidos com os inibidores de ECA, como também não estão disponíveis dados a respeito da ação desses agentes na insuficiência cardíaca. Vários estudos clínicos de longa duração estão em andamento e, em um futuro próximo, teremos a avaliação do uso dos BRAII isoladamente e/ou associados com inibidores da ECA em pacientes com disfunção ventricular.

Bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona com inibidores da vasopeptidase

Os peptídeos vasoativos são compostos que incluem angiotensina II, bradicinina, adrenomedulina, peptídeos natriuréticos (PNA, PCN, PNtC) e outros, e que desempenham importantes funções regulatórias do tônus vascular. Além da regulação da pressão arterial, várias dessas substâncias controlam a volemia por meio de controle no balanço de sal e água e estrutura vascular via crescimento de células dos músculos lisos. Mais recentemente, outras ações têm sido atribuídas aos peptídeos vasoativos, como a interferência na coagulação e na inflamação. A AII, um dos principais

componentes do SRAA, desempenha funções na manutenção da pressão arterial e volemia, promovendo vasoconstricção, retenção de sódio e crescimento do músculo liso vascular. O sistema de peptídeos natriuréticos se opõe aos efeitos fisiológicos do SRAA, promovendo vasodilatação, natriurese e efeitos anti-tróficos. Enquanto a AII é pró-inflamatória e pró-coagulante, os peptídeos natriuréticos inibem a inflamação e a coagulação. A bradicinina atua opondo-se ao SRAA, pelo aumento do óxido nítrico, da prostaciclina e do fator ativador do plasminogênio tecidual, inibindo o efeito vasoconstrictor, o efeito trófico, a agregação plaquetária e a adesão de monócitos.

Os agentes inibidores da vasopeptidase (IVP) podem regular o balanço da vasoconstricção e da vasodilatação promovido pelo sistema de peptídeos vasoativos, promovendo efeitos benéficos no tônus e na função vascular. Por meio do aumento simultâneo dos peptídeos vasoativos (bradicinina e adrenomedulina) e da inibição da formação de AII, os IVP aumentam o nível de GMP cíclico nas células dos músculos lisos dos vasos, reduzindo a vasoconstricção e promovendo a vasodilatação.

Os IVP representam uma nova classe de medicamentos, ainda a ser lançada no mercado, que promove simultaneamente a inibição da endopeptidase neutra e da ECA. A inibição

da endopeptidase neutra, principal enzima responsável pela degradação dos peptídeos vasoativos em metabólitos inativos, por um lado proporciona aumento dos peptídeos com propriedades vasodilatadoras e possivelmente protetoras de acometimento de órgãos-alvo e por outro, inibe a formação de AII. O primeiro fármaco desenvolvido dessa classe é o omapatrilat, que em estudos pré-clínicos demonstrou efeitos independentes dos

níveis de renina plasmática e aumentou a sobrevida em modelos animais de insuficiência cardíaca⁴³. Estudos em humanos têm demonstrado expressiva redução da pressão arterial sistólica e diastólica, com maior ação na redução da pressão sistólica e atuando em hipertensos, independentemente da raça, da cor e da idade⁴⁵.

Concluindo, podemos afirmar que o bloqueio do SRAA com os agentes inibidores da ECA representa hoje

uma das maiores conquistas na terapia cardiovascular dos últimos anos, contribuindo de modo expressivo na redução da morbimortalidade cardiovascular. Ainda não dispomos dos resultados dos grandes estudos clínicos com novos agentes, como os BRAII e os IVP, mas provavelmente todos os benefícios obtidos com os inibidores da ECA e benefícios adicionais deverão ser alcançados com esses novos fármacos.

Abstract

Pharmacological blockade of renin – angiotensin aldosterone system: ACE Inhibition and angiotensin II receptor blockade.

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays an important role in maintaining water and electrolytic balance and regulating blood pressure. As the principal mediator of the renin-angiotensin-aldosterone system,

angiotensin II has been implicated in the development of hypertension and others forms of renal and cardiovascular disease. The agents that block the RAAS reduce the blood pressure by a number of mechanisms including renin in angiotensin vasoconstrictor activity, increase in bradykinin concentrations, decreased sympathetic outflow, and improved endothelial dysfunction and structurally remodeling blood vessels. These drugs have showed safety, efficacy, tolerability and end organ protection.

Keywords: Renin-angiotensin-aldosterone system; ACE inhibitors; Angiotensin II antagonist.

Rev Bras Hipertens 3: 293-302, 2000

Referências

1. Dzau VJ, Pratt RE. Renin-angiotensin system: biology, physiology and pharmacology. In: Haber E, Morgan H, Katz A, Fozard H. *Handbook of Experimental Cardiology*. New York, Raven Press, pp. 1631-61, 1986.
2. Sealey JE, Laragh JH. The renin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure and sodium and potassium homeostasis. In: Laragh JH, Brenner BM. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. New York, Raven Press pp. 1317-987, 1990.
3. Gavras I, Gavras H. The renin-angiotensin system in hypertensive cardiac disease. In: Ulfendahl HR, Aurell M (eds.), *Renin-Angiotensin*. A Centenary Symposium of the discovery of the renin-angiotensin system. Portland Press Ltd., London, pp. 265-72, 1998.
4. Lee RJ. Non peptide angiotensin II receptor antagonists. *Am J Hypertension* 4: 271S-2S, 1991.
5. Sica DA, Ripley E. Angiotensin converting enzyme inhibitors. In: Izzo JL, Black HR (eds.), *Hypertension Primer*, 2nd edition. Baltimore, MD. Lippincott Williams & Wilkins 372-6, 1998.
6. Sica DA, Gehr TWB. ACE inhibitors: current consideration in their use. *J Clin Hypertens* 1: 218-30, 1999.
7. Giatras I, Lau J, Levey SS. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 127: 337-45, 1997.
8. Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D. Optimizing the renal response to ACE inhibition: a strategy toward more effective long-term renoprotection. *Adv Nephrol* 27: 57-66, 1988.
9. Garg R, Yusuf S, for 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.
10. Johnston CI. Franz Volhard lecture: renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. *J Hypertension* 10 (Suppl 7): S13-S26, 1992.
11. Cheng A, Frishman WH. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors as monotherapy and in combination with diuretic and calcium channel blockers. *J Clin Pharmacol* 38: 477-91, 1998.
12. Fabiani ME, Johnston CI. Spectrum of use for the angiotensin-receptor blocking drugs. *Current Hypertension Reports* 1: 394-401, 1999.
13. Kostis JB. Angiotensin converting enzyme inhibitors. I. Pharmacology. *Am H Journal* 6: 1580-8, 1998.

14. Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis *Circulation* 77 (parte 2): 14-113, 1988.
15. Urata H, Nishimura H, Ganten D. Mechanisms of angiotensin II formation in humans. *Eur Heart J* 16 (Suppl N): 79-85, 1995.
16. Urata H, Nishimura H, Ganten D, Arakawa K. Angiotensin-converting enzyme-independent pathways of angiotensin II formation in human tissues and cardiovascular diseases. *Blood Press* 2 (Suppl): 22-8, 1996.
17. Burnett Jr JC. Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. *J Hypertens* 17 (Suppl 1): S37-S43, 1999.
18. Weber M. Emerging treatments for hypertension: potential role for vaso-peptidase inhibition. *Am J Hypertens* 12: 139S-147S, 1999.
19. Maack T, Suzuki M, Almeida FA, Nussenzweig D, Scarborough RM, McEnroe GA, Lewicki JA. Physiological role of silent receptor of atrial natriuretic factor. *Science* 238: 675-8, 1987.
20. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N England J Med* 339: 321-8, 1988.
21. Chen HH, Burnett Jr JC. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* 2 (Suppl 3): S22-S8, 1988.
22. Weir MR, Gray JM, Paster R et al. Differing mechanisms of action of angiotensin-converting enzyme inhibition in black and white hypertensive patients. *Hypertension*, 26: 124-30, 1995.
23. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. Department of Veterans Affairs cooperative study group on antihypertensive agents. Single-drug therapy for hypertensive in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N England J Med* 328: 914, 1993.
24. Neaton JD, Grimm Jr RH, Prineas RJ et al. Treatment of mild hypertension study: final results. *JAMA* 270: 713, 1993.
25. Mancini JB, Henry G, Macaya C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation* 94: 258-65, 1996.
26. Urata H, Nishimura H, Ganten D. Chymase-dependent angiotensin II forming system in humans. *Am J Hypertens*. 9: 277-84, 1996.
27. Mooser V, Nussberger J, Juillerat L et al. Reactive hyperreninemia is a major determinant of plasma angiotensin II during ACE inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 15: 276-82, 1990.
28. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A et al. Effects of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 339: 1285-92, 1998.
29. Sica DA. Kinetics of angiotensin converting enzyme inhibitors in renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 20: S13-S20, 1992.
30. Leonetti G, Cuspidi C. Choosing the right ACE inhibitor. A guide to selection. *Drugs* 49: 516-35, 1995.
31. Weber M. Interrupting the renin-angiotensin system: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonist in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 12 (Suppl 1): 189-94, 1999.
32. Zou LX, Imig JD, Hymel A, Navar LG. Renal uptake of circulating angiotensin II in Val⁵-angiotensin II infused rats is mediated by AT₁ receptor. *Am J Hypertens* 11: 570-8, 1998.
33. van Kats JP, Danser AH, van Meegan JR et al. Angiotensin production by the heart: a quantitative study in pigs with the use of radiolabeled angiotensin infusions. *Circulation* 98: 73-81, 1998.
34. McIntyre M, Caffè SE, Michalak RA, Reid JL. Losartan, an orally active angiotensin (AT₁) receptor antagonist: a review of its efficacy and safety in essential hypertension. *Pharmacol Ther* 74: 181-94, 1997.
35. McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil: a review of its use in essential hypertension. *Drugs* 56: 847-69, 1998.
36. Neutel JM, Smith DHG, for the Telmisartan US Study Group. Dose response and antihypertensive efficacy of the AT₁ receptor antagonist telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Adv Ther* 15: 206-17, 1998.
37. Dahlof B, Devereux R, de Faire U et al. The losartan Intervention For End-point reduction (LIFE) in Hypertension study: rationale, design, and methods. The LIFE Study Group. *Am J Hypertension* 10 (part 1): 705-13, 1997.
38. Mann J, Julius S. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension: rationale and design. *Blood Press* 7: 176-83, 1998.
39. Schrader J, Rothemeyer M, Luders S, Kollmann K. Hypertension and Stroke: rationale behind the ACCESS trial. Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors. *Basic Res Cardiol* 93 (Suppl 2): 69-78, 1998.
40. Zusman RM. Are there differences among angiotensin receptor blockers? *Am J Hypertens* 12 (Suppl 1): 231-5, 1999.
41. Weber M. Comparison of type 1 angiotensin II receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *Journal of Hypertension* 15 (Suppl 6): S31-S6, 1997.
42. Kawabata M, Takabatake T, Ohta H et al. Effects of an angiotensin II receptor antagonist, TCV-116, on renal haemodynamics in essential hypertension. *Blood Press* 3 (Suppl 5): 117-21, 1994.
43. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in renin-angiotensin system? *Kidney Int* 45: 861-7, 1994.
44. Trippodo NC, Robl JA, Asaad MM, Fox M, Panchal BC, Schaeffer TR. Effects of omapatrilat in low, normal and high renin experimental hypertension. *Am J Hypertens* 11: 363-72, 1998.
45. Ruddy M, Guthrie R, Papademetriou V, Moulton K, Saini R. The safety and 24-hour antihypertensive efficacy of the vaso-peptidase inhibitor omapatrilat: a pilot study (abst D060). *Am J Hypertens* 12 (parte 2): 125A, 1999.