

O comportamento do sistema renina-angiotensina na insuficiência cardíaca congestiva

Gilson Soares Feitosa

Resumo

O sistema renina-angiotensina é precocemente ativado em disfunção ventricular, principalmente nas suas formas mais graves. Evidências recentes apontam para que tal ativação se dê tanto na circulação como nos tecidos.

A par da tentativa de beneficiar temporariamente as alterações causadas pela disfunção, sua ativação cumpre a longo prazo o papel de influenciar um remodelamento indesejável que perpetua e agrava o processo.

Medidas terapêuticas que visem atenuar o sistema renina-angiotensina têm se associado a benefícios con-

cretos em portadores de insuficiência cardíaca congestiva.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina são os mais extensivamente testados.

A inibição da aldosterona foi benéfica em formas mais graves de ICC.

Os antagonistas de receptores tipo 1 de angiotensina II, de introdução mais recente, têm sido testados em alguns estudos, havendo evidências de reais benefícios. Mais recentemente surge o interesse em avaliar uma inibição mais intensa com uso simultâneo de IECA e AAI.

Palavras-chave: Disfunção ventricular; Sistema renina-angiotensina-aldosterona; Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; Antagonistas de receptores tipo 1 de angiotensina II.

Recebido: 28/10/01 – Aceito: 10/12/01

Rev Bras Hipertens 8: 425-30, 2001

Introdução

O sistema renina-angiotensina é precoce e intensamente ativado em insuficiência cardíaca congestiva^{1,2}.

Quanto maior a gravidade da insuficiência cardíaca congestiva, maior a sua ativação; esta, todavia, é detectada mesmo na presença apenas de disfunção, sem sintomas associados.

Tal constatação é facilmente registrada tanto pelas taxas de ativação plasmática de renina quanto pelos níveis séricos de angiotensina.

Evidências mais recentes sugerem que essa ativação se dê também em nível tissular, talvez aí de forma e significado local ainda mais expressivos³.

Esse fato tem significado muito relevante levando-se em conta que, quando ativado, o sistema renina-angiotensina participa de vários processos hemodinâmicos e celulares que determinam um ciclo vicioso de ocorrências que perpetuam a insuficiência cardíaca congestiva muito além da agressão inicial (Figura 1).

A disfunção ventricular determina graus variáveis, intermitentes ou não, de redução da perfusão renal. Esta, por seu turno, estimula a produção, por células justaglomerulares, de renina e que, agindo no angiotensinogênio, inicia a formação de angiotensina I. A angiotensina I, por sua vez, é transformada em angiotensina II, por intermédio da ação da enzima conversora de angiotensina (ECA).

A angiotensina II se responsabiliza por quase todas as ações do sistema renina-angiotensina e, assim ativada, promove:

Correspondência:

Gilson Soares Feitosa

Rua Flórida, 211, apto. 302 – Ed. El Prado

CEP 40080-440 – Graça, Salvador, BA

E-mail: gfeitosa@cardiol.br

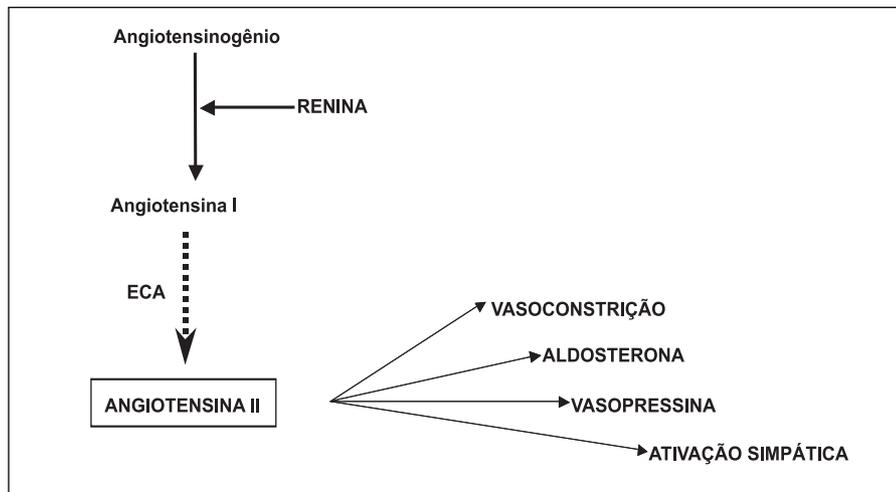


Figura 1 – Ativação do sistema renina-angiotensina.

a) ativação simpática com consequente taquicardia e vasoconstrição, com aumento da pós-carga;

b) ação direta em musculatura lisa de arteríolas, determinando vasoconstrição e aumento da pós-carga;

c) estimulação central com aumento da produção de vasopressina e consequente vasoconstrição e aumento de pós-carga;

d) ação nas células da camada glomerular da supra-renal, promovendo aumento de aldosterona com consequente retenção de Na e, por conta disso, aumento de volume plasmático e da pré-carga e maior reatividade de musculatura lisa de arteríolas a estímulos, com consequente aumento de pós-carga;

e) certo grau de espoliação de Mg e K ocorre, relacionado ao efeito da aldosterona.

Todos esses mecanismos contribuem para agravar a disfunção ventricular que originou o processo.

De forma também importante ocorrem alterações celulares, tanto nos constituintes da parede miocárdica, destacando-se aqui o próprio cardiomiócito, assim como também nos elementos celulares que integram a parede dos vasos, principalmente as arteríolas de resistência, em especial as células musculares lisas, levando-as a: hipertrofia, no caso das primeiras; e a hi-

peretrofia/hiperplasia, no caso das últimas. Seguem-se a isso as implicações inerentes a esse fato, culminando em progressiva fibrose miocárdica e remodelamento das arteríolas de resistência, redução da sua luz e aumento da resistência periférica.

Além disso, é possível que por variados mecanismos o sistema renina-angiotensina ativado concorra para uma aceleração do processo de aterosclerose, que pode desempenhar importante papel em condições de insuficiência cardíaca congestiva que apresentem cardiopatia isquêmica como doença subjacente⁵.

Benefícios quanto ao emprego de inibidores de enzima de conversão da angiotensina

Diante do conhecimento estabelecido de potenciais malefícios causados pelo sistema renina-angiotensina quando ativado em insuficiência cardíaca congestiva, não foi surpreendente a constatação dos benefícios resultantes do emprego de inibidores de enzima de conversão da angiotensina, que visavam diminuir a formação de angiotensina II.

Em análise de 32 estudos randomizados que incluíram em seu conjunto

quase 7 mil pacientes, os inibidores de enzima de conversão da angiotensina de oito tipos diferentes se mostraram capazes, em relação ao grupo-controle, de reduzir em 31% a mortalidade (razão de chances de 0,69% e 95% IC 0,58 a 0,83) por progressão da insuficiência cardíaca congestiva.

Há de se registrar que os inibidores de enzima de conversão da angiotensina não se mostraram capazes de reduzir a mortalidade por morte súbita⁶.

Em uma análise mais detalhada desses estudos há de se registrar que os IECAs foram capazes de reduzir mortalidade em pacientes com ICC CF II-IV e, embora não tivessem sido capazes de demonstrar redução de mortalidade em paciente com disfunção assintomática, trouxeram, ainda assim, para esses, nítidos benefícios clínicos relevantes quando comparados ao placebo (Figura 2).

Atenuação do sistema renina-angiotensina. Pode haver algo além dos IECAs?

A despeito dos benefícios registrados com os inibidores de enzima de conversão da angiotensina em pacientes com ICC, esses benefícios são, realisticamente, menos distintos da evolução que se observa com o grupo-placebo do que se gostaria.

Há, dessa forma, um justificado anseio para otimização da terapêutica baseada na atenuação do sistema renina-angiotensina.

A tentativa de aumentar a eficácia do emprego de inibidores de enzima de conversão da angiotensina com um emprego mais elevado de sua dose trouxe benefícios adicionais no alívio de sintomas, porém não se traduziu necessariamente em aumento de sobrevivência dos pacientes que se utilizaram de doses maciças do IECA⁷.

Diante disso, o interesse tem sido crescente em se avaliar formas adi-

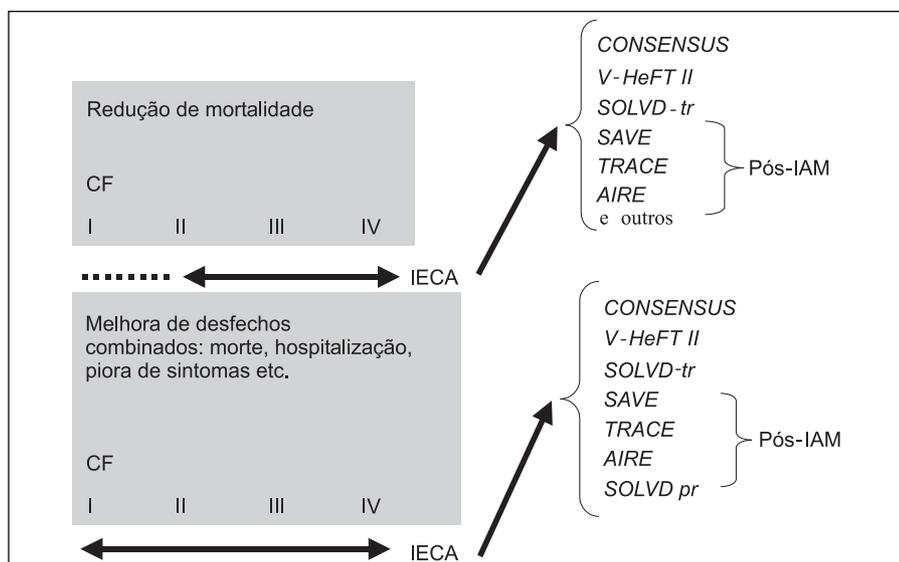


Figura 2 – Evidências de tratamento com IECA em ICC com disfunção sistólica.

cionais de inibição do sistema renina-angiotensina e bloqueio simultâneo de várias vias.

Formas adicionais de bloqueio do sistema renina-angiotensina

O bloqueio da aldosterona

Essa hipótese foi testada em um grande ensaio clínico – o *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators (RALES – Figura 3)*⁸.

Esse estudo foi precedido por uma série de observações realizadas em animais de experimentação e em seres humanos que sugeriam a possibilidade do escape da redução dos níveis de aldosterona com o uso continuado de inibidores de enzima de conversão da angiotensina⁹.

Houve também a demonstração da participação da aldosterona em alguns efeitos indesejáveis da remodelação ventricular, como por exemplo a indução de fibrose cardíaca e suas conseqüências.

O estudo *RALES* avaliou pacientes gravemente acometidos pelo processo de insuficiência cardíaca con-

gestiva, com intensa redução da FE, com capacidade funcional III ou IV, e foi capaz de demonstrar uma significativa redução de mortalidade (30% IC 18% a 40%; $p = 0,001$) com o emprego de espironolactona, uma medicação antialdosterona, em baixas doses – mediana 26 mg/d, em comparação ao placebo.

Tais resultados foram obtidos em pacientes já em uso de inibidores de enzima de conversão da angiotensina, diuréticos de alça e digoxina. Mesmo nessas condições foi surpreendente

como a medicação se mostrou bem tolerada, exceto por dor mamária em 1% e ginecomastia em 9%, sendo notável a pequena ocorrência de hipercalcemia.

O emprego de antagonistas de receptores da angiotensina II

O surgimento de antagonistas de receptores da angiotensina II trouxe algumas perspectivas ao bloqueio do sistema, algumas favoráveis e outras questionavelmente desfavoráveis.

Por exemplo, o bloqueio da ação da angiotensina II em sua via final, o receptortipo I da angiotensina II (AT1), teoricamente deve conferir uma ação mais específica e, assim sendo, preservar o paciente de efeitos colaterais decorrentes de ações mais generalizadas do fármaco.

Além disso, o antagonismo se faz à angiotensina II, independentemente de sua origem, isto é, quer ela seja formada por ação da ECA sobre a angiotensina I ou por ação de outras enzimas sobre a própria angiotensina I ou outros precursores, como é o caso das enzimas quimase e outras.

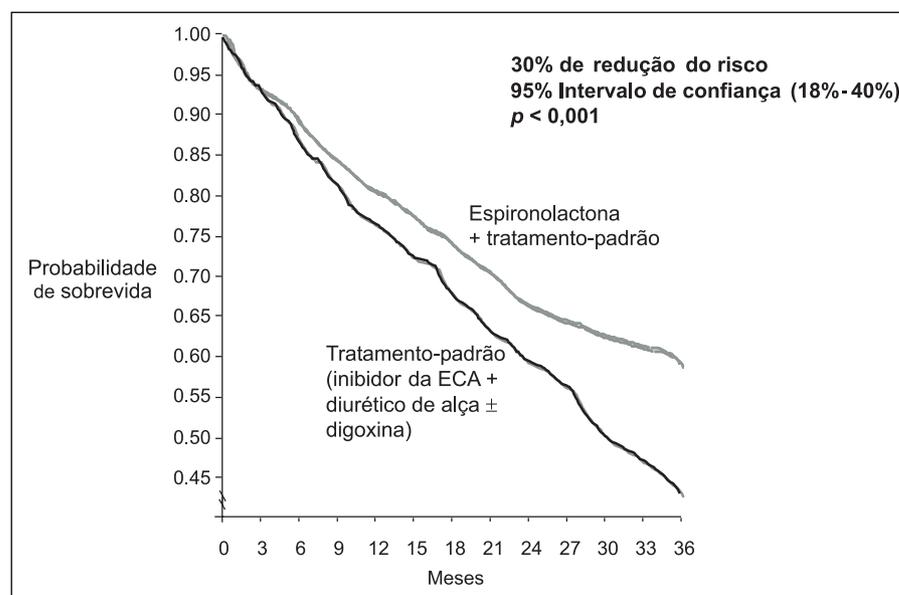


Figura 3 – *RALES*: mortalidade por todas as causas.

A contrapartida teórica é a de que talvez alguns dos benefícios registrados com o emprego do IECA não decorram diretamente da diminuição da angiotensina II, e sim do acúmulo de bradicinina, fato que não ocorre com o emprego dos antagonistas de receptores da angiotensina II.

Numerosas evidências experimentais ou observações clínicas em pequeno número de pacientes atestam para a possível eficácia de antagonistas de receptores da angiotensina II em insuficiência cardíaca congestiva¹⁰⁻¹¹.

Um ensaio clínico que diretamente comparou a eficácia de antagonistas de receptores da angiotensina II com os inibidores de enzima de conversão da angiotensina foi o estudo *ELITE II*¹², utilizando-se de losartan em dose de 50 mg/d e de captopril 50 mg 3 vezes ao dia de forma randomizada, duplo-cega, em número expressivo de pacientes (mais de 3 mil pacientes), geralmente idosos e com disfunção de VE, com FE menor que 0,40, CF II a IV, em uso de terapêutica convencional.

Os resultados (Figura 4) mostram-se semelhantes nos desfechos de mortalidade total e morte súbita e apenas foram distintos em relação à tolerabilidade, que se mostrou melhor com o emprego do losartan.

Questões pendentes a partir da publicação dos resultados do *ELITE II* surgiram em relação à dosagem do antagonista de AII, no caso o losartan na dosagem de 50 mg.

O emprego concomitante de inibidores de enzima de conversão da angiotensina e antagonista de angiotensina II

A premissa que justifica seu emprego se reporta ao esperado bloqueio mais intenso do sistema renina-angiotensina com a diminuição de formação via ECA da angiotensina II ou bloqueio da ação desta oriunda de qualquer via de formação, ao mesmo tempo preser-

	Óbito	Morte súbita	Descontinuação
Captopril	250 (15,9%)	115 (7,3%)	228 (14,5%)
Losartan	280 (17,7%)	142 (9,0%)	149 (9,4%)
p	,16	,08	<0,001

Figura 4 – *Elite II*: resultados.

vando o potencial benefício da bradicinina e, talvez, preservando o estímulo da ação de angiotensina II sobre receptores AT₂, com estas últimas ações conduzindo à vasodilatação.

Em um dos primeiros ensaios, o estudo piloto *RESOLVD*¹³, verificou-se em uma avaliação de 768 pacientes, com ICC CF II a IV e FE < 0,40, que a comparação de um antagonista de receptor tipo 1 de angiotensina II, o candesartan, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina, o enalapril, e a combinação dos dois, mostrou resultados semelhantes, em período de observação de 43 semanas, em relação a dados de remodelação ventricular e atenuação neuro-humoral, nos grupos com candesartan e enalapril.

A combinação dos dois ofereceu resultados superiores em relação a esses desfechos.

Esse estudo teve a importância de mostrar também que a tolerabilidade dos dois fármacos usados simultaneamente era muito adequada e aceitável.

Tal estudo não apresentava, no entanto, poder estatístico para avaliar desfechos clínicos mais relevantes.

Para avaliação desses desfechos clínicos importantes, testando essa hipótese, foi recentemente concluído o estudo *Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)* e seus dados foram apresentados em encontro internacional.

Trata-se de estudo multicêntrico que inclui um grande número de pacientes, em um total de 5.010 pacientes randomizados, com ICC CF II a IV, predominantemente CF II, já em uso pleno de digoxina, diuréticos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (93%) e betabloqueadores (cerca de

35%), em que os efeitos de valsartan, com dose alvo de 360 mg/d, foram comparados aos do placebo.

Houve assim oportunidade de análise do efeito adicional de antagonista de receptor tipo 1 de angiotensina II ao emprego de inibidor da enzima de conversão da angiotensina em grande número de casos, assim como houve a oportunidade de testar o efeito de valsartan contra placebo na ausência de uso concomitante do IECA, além de possibilitar outras combinações de interesse, como, por exemplo, o uso combinado de IECA, AAI e betabloqueador.

A figura 5 nos mostra que o acréscimo de valsartan à terapêutica otimizada com IECA, embora não alterando mortalidade total no período do estudo, trouxe significativos benefícios, reduzindo a piora de sintomas de ICC e diminuindo a necessidade de hospitalização para tratamento desta.

Convém assinalar que, nos pacientes que não fizeram uso concomitante de IECA, e foram mais de 300, o emprego do valsartan trouxe expressivo benefício.

O uso combinado de IECA, AAI e BB mostrou uma tendência a aumento de eventos e desestimula essa prática.

A publicação do estudo possibilitará melhor análise dos dados apresentados.

Conclusão

Além de ter sido a primeira ação terapêutica capaz de documentar diminuição de mortalidade em portadores de ICC, como foi visto no estudo *CONSENSUS*¹⁴ com o emprego de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina, a atenuação ou o bloqueio

do sistema renina-angiotensina continua a oferecer grandes expectativas no contexto de ICC, aguardando-se os resultados de novos estudos que confirmem aqueles recentemente obtidos com combinação de IECA e AAI, seu emprego em insuficiência cardíaca diastólica, além de novas formas a serem testadas de inibição do sistema, como a dos inibidores de vasopeptidases.

Todos esses trabalhos estão em plena fase de execução e, em um futuro próximo, teremos respostas a perguntas importantes.

Além disso, em um momento em que se vislumbra o emprego de polifarmacoterapia para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, certamente desperta grande interesse a possibilidade de identificação, no futuro, possivelmente por recursos de farmacogenética, ou outros, de quais pacientes poderão se beneficiar mais da ação sobre o sistema renina-angiotensina, como algumas observações iniciais já sugerem¹⁵.

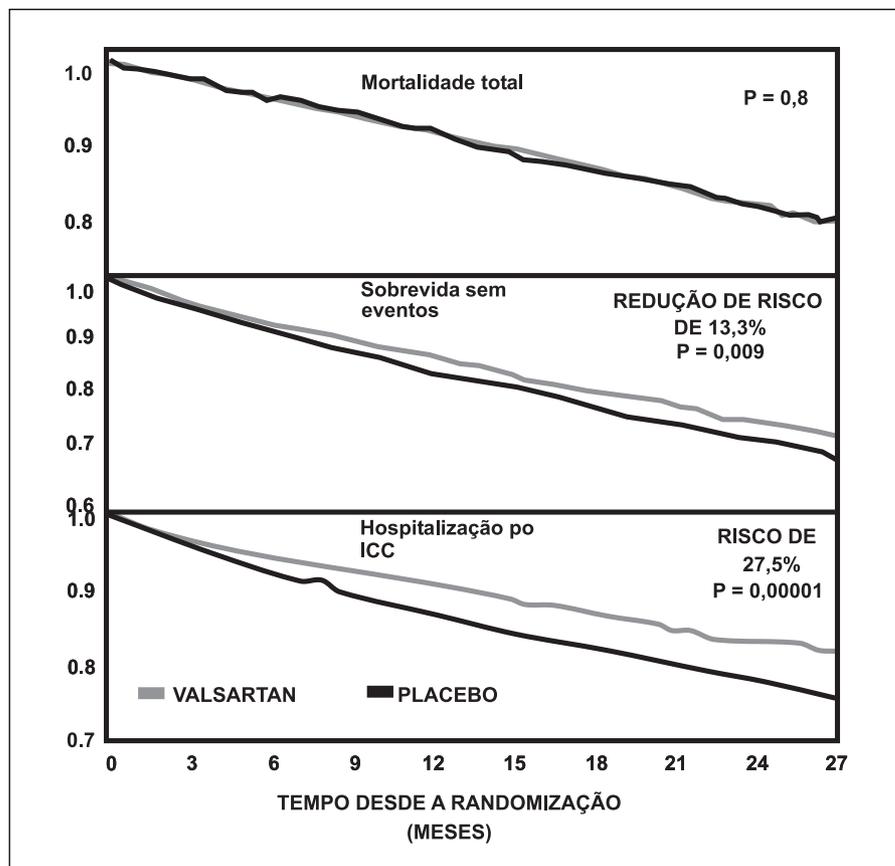


Figura 5 – Val-HeFT: resultados.

Abstract

Renin-angiotensin system in the congestive heart failure

The renin-angiotensin system (RAS) is activated early on in the course of ventricular dysfunction, specially so in its severest forms.

There are some evidences pointing toward its activation both in the circulation and at the tissue level.

In the beginning it fullfils the promise to benefit temporarily some of the changes that come with the LV dysfunction albeit at the long range it leads to an undesirable and defective remodelling process.

Keywords: Ventricular dysfunction; Renin-angiotensin system; Angiotensin converting enzyme inhibitors; Angiotensin II type 1 receptor antagonists.

Therapeutic interventions that have been made with the aim to attenuate the action of the RAS have been succesfull for the treatment of congestive heart failure.

Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE.I) have been more extensively utilized.

Aldosteron antagonism has also been sucessful, but it has only been tested in the situation of severe heart failure.

The angiotensin II type 1 receptor antagonists (AAII) have only recently been developed and seems to keep its promises.

More recently there has been a justifiable interest in evaluating the combination of ACE.I and AAII.

Referências

1. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 82: 1724-30, 1990.
2. Francis GS, Cohn JN, Johnson G et al. Plasma norepinephrine, plasma renin activity and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. *Circulation* 87(suppl VI): 40-8, 1993.
3. Urata H, Healy B, Steward RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 66: 883-90, 1990.
4. Brunner-La Rocca HP, Vaddadi G, Esler MD. Recent Insight Into Therapy of Congestive Heart Failure: Focus on ACE Inhibition and Angiotensin-II Antagonism. *J Am Coll Cardiol* 33: 1163-73, 1999.
5. Yusuf S, Lonn E. Anti-ischemic effects of ACE inhibitors: review of current clinical evidence and ongoing clinical trials. *Eur Heart J* 19(Suppl J): J36-44, 1998.
6. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 273: 1450-6, 1995.
7. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 100: 2312-8, 1999.
8. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341: 709-17, 1999.
9. Weber KT, Villarreal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 71(suppl 3): 3A-11A, 1993.
10. Liu YH, Yang XP, Sharov VG et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest* 99: 1926-35, 1997.
11. Bohm M, Zolk O, Flesch M et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor blockade and angiotensin-converting enzyme inhibition on cardiac beta-adrenergic signal transduction. *Hypertension* 31: 747-54, 1998.
12. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 355: 1582-7, 2000.
13. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation* 100: 1056-64, 1999.
14. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 316: 1429-35, 1987.
15. Prasad A, Narayanan S, Husain S et al. Insertion-Deletion Polymorphism of the ACE Gene Modulates Reversibility of Endothelial Dysfunction With ACE Inhibition. *Circulation* 102: 35-41, 2000.