

ALEXANDRA ALVES DA SILVA PINTO

Inibidores da Renina

Uma Nova Opção Terapêutica



Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013

Inibidores da Renina - Uma Nova Opção Terapêutica

ALEXANDRA ALVES DA SILVA PINTO

Inibidores da Renina

Uma Nova Opção Terapêutica



Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013

Inibidores da Renina

Uma Nova Opção Terapêutica

Eu, Alexandra Alves da Silva Pinto,
declaro e atesto a originalidade do presente trabalho

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Sumário

A hipertensão arterial, doença crónica resultante da elevação significativa da pressão arterial, é um problema grave de saúde pública. Em Portugal, a prevalência da hipertensão arterial é de 42%, apresenta uma taxa de controlo não superior a 11% e os custos associados com o seu tratamento são bastante elevados.

O tratamento da hipertensão arterial, com o mínimo de reações adversas e mantendo a qualidade de vida do hipertenso, tem um papel preponderante na redução do risco cardiovascular através da redução da pressão arterial para valores normais.

A modificação da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, eixo endócrino com vista à manutenção da estabilidade hemodinâmica, desempenha uma importante função na regulação da pressão arterial. A renina, enzima sintetizada a nível renal, transforma o angiotensinogénio em angiotensina I, sendo esta posteriormente convertida em angiotensina II pela enzima conversora da angiotensina. A angiotensina II exerce diversas atividades biológicas e, quando inibida, pode fornecer proteção independentemente da diminuição da pressão sanguínea.

Nas últimas décadas descobriu-se que é possível inibir diretamente a renina plasmática. O aliscireno é, portanto, um inibidor direto da renina que atua a nível local e sistémico que, ao promover o bloqueio do sítio catalítico da renina, impede a produção de angiotensina I e, conseqüentemente, de angiotensina II e aldosterona. No entanto, a administração de aliscireno está contraindicada em indivíduos com diabetes e/ou insuficiência renal moderada a grave, quando associado a outras classes de fármacos do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Este trabalho propõe, deste modo, efetuar uma revisão literária e bibliográfica no que respeita à inibição da renina e à sua ação no controlo da hipertensão arterial, através de uma análise cuidada e crítica dos estudos clínicos realizados para o aliscireno.

Abstract

Hypertension, a chronic disease resulting from a significant increase in high blood pressure, is a serious public health problem. In Portugal, the prevalence of hypertension is 42%, a control rate not exceeding 11%, where treatment costs are quite high.

The treatment of hypertension has a leading role in reducing cardiovascular risk by reducing the blood pressure to normal, with minimal adverse reactions and maintaining the quality of life of hypertensive patients.

The modification of the activity of the endocrine axis renin-angiotensin-aldosterone system, in order to maintain hemodynamic stability plays an important role in regulating blood pressure. Renin is an enzyme synthesized in the kidney that converts angiotensinogen to angiotensin I. The angiotensin I is then converted to angiotensin II by angiotensin converting enzyme. Angiotensin II has several biological activities that when inhibited can provide protection, regardless of the decrease in blood pressure.

In the last decades it was discovered that it is possible to directly inhibit renin. Aliskiren is therefore a direct renin inhibitor that acts locally and systemically, by binding to the catalytic site of rennin, preventing the production of angiotensin I and, therefore, angiotensin II and aldosterone. However, aliskiren is contraindicated in individuals with diabetes and/or with moderate to severe renal impairment when associated with other drug classes of renin-angiotensin-aldosterone system.

This work proposes a literature review regarding the inhibition of renin and its action in the control of hypertension, through a careful and critical analysis of studies conducted for aliskiren.

Dedicatória

O presente trabalho é fruto de muito empenho e dedicação, o que não seria possível sem a compreensão altruísta de muitas das pessoas que me rodeiam.

Dedico este trabalho de conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas ao meu namorado, Dr. Luís Ricardo Santos, por todo o apoio prestado ao longo do meu percurso académico.

Dedico-o também aos meus pais, a quem devo a minha permanência na Universidade Fernando Pessoa e sem os quais não seria possível concluir o grau de mestre.

À minha querida e grande amiga Brígida Sousa, deixo um enorme agradecimento pela sua amizade e apoio ao longo de toda a minha vida. Este trabalho também te é dedicado.

Agradecimentos

Em primeira instância, direciono os meus agradecimentos à Professora Dra. Adriana Pimenta, orientadora deste trabalho científico que, com grande mestria se disponibilizou para tudo o que foi necessário.

À Professora Dra. Rita Catarino, co-orientadora, também por todo o apoio concedido ao longo da realização deste trabalho de revisão.

Os conhecimentos e profissionalismo de ambas na área do tema foram fundamentais à conclusão da revisão bibliográfica.

Ao Dr. Manuel João Paiva, meu patrão, por toda a disponibilidade e entreajuda. Por toda a compreensão e apoio nesta etapa da minha vida.

Um sincero e grande, muito obrigado!

Índice

I.	Introdução.....	14
II.	Desenvolvimento	16
1.	Hipertensão	16
i.	Definição e fisiopatologia.....	16
ii.	Epidemiologia.....	18
iii.	Terapêutica não farmacológica	19
iv.	Terapêutica farmacológica	20
2.	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	22
i.	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina	28
ii.	Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II.....	31
3.	Inibidores Diretos da Renina.....	33
i.	Aliscireno: mecanismo de ação	38
ii.	Aliscireno: características químicas e farmacológicas	40
iii.	Aliscireno: principais efeitos colaterais e contraindicações	42
iv.	Aliscireno: eficácia e segurança (ensaios clínicos)	43
III.	Conclusão	52
IV.	Referências bibliográficas	55
1.	Livros.....	55
2.	Artigos Científicos	56
3.	Consulta Online.....	64

Índice de Figuras

Figura 1 - Representação do SRAA e dos locais de ação de vários agentes farmacológicos.....	23
Figura 2 - Estruturas moleculares dos IECA.....	25
Figura 3 - Estruturas moleculares dos ARA II.	26
Figura 4 - Mecanismo de ação generalizado do SRAA.	28
Figura 5 - Respostas mediadas pelos recetores AT ₁ e AT ₂	32
Figura 6 - Estruturas químicas das três gerações de inibidores da renina.....	36
Figura 7 - Estrutura molecular do aliscireno.	37
Figura 8 - Local de ação do aliscireno.	39
Figura 9 - Esquema sintetizado do metabolismo do aliscireno em humanos.....	41

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação da pressão arterial em adultos.....	16
Tabela 2 - Grupos e subgrupos de anti-hipertensores.....	21
Tabela 3 - Farmacocinética dos IECA.	30
Tabela 4 - Tabela comparativa entre IECA, ARA e aliscireno na indução e aumento compensatório da atividade plasmática da renina (APR).....	38
Tabela 5 - Esquematização síntese dos estudos clínicos relacionados com o aliscireno.	50
Tabela 6 - Estudo simplificado e comparativo do custo do IDR, IECA e ARA II.....	51

Lista de Abreviaturas e Siglas

AGELESS - “Aliskiren for **GE**riatric **L**ow**E**ring of **Sy**Stolic hypertension”

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

ALLAY - **AL**iskiren **L**eft ventricular **A**ssessment of **hY**pertrophy

ALOFT - **AL**iskiren **O**bservation of heart **F**ailure **T**reatment

ALTITUDE - **AL**iskiren **T**rial **I**n **T**ype 2 diabetes **U**sing cardiovascular and renal **D**isease **E**ndpoints

ARA II - Antagonista dos Recetores da Angiotensina II

ARP - Atividade enzimática da Renina Plasmática

ASTRONAUT - Aliskiren **T**rial on **A**cute **H**eart **F**ailure **O**utcomes

ATMOSPHERE - Aliskiren **T**rial of **M**inimizing **O**utcome**S** for **P**atients with **H**eart failu**RE**

AVC - Acidente Vascular Cerebral

AVOID - Aliskiren in the e**V**aluation of **prO**teinuria **I**n **D**ibetes

BNP - Péptido natriurético cerebral, do inglês, *Brain Natriuretic Peptide*

CHMP - Comité de Medicamentos de Uso Humano, do inglês, *Committee for Medicinal Products for Human Use*

ECA - Enzima Conversora da Angiotensina

EMA - Agência Europeia do Medicamento, do inglês, *European Medicines Agency*

FDA - Administração de Alimentos e Medicamentos, do inglês, *Food and Drug Administration*

HCTZ - HidroCloroTiaZida

[IC₅₀] - Concentração inibitória IC₅₀ (concentração necessária para inibir 50% da atividade da enzima)

IDR - Inibidores Diretos da Renina

IECA - Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

HDL - Lipoproteínas de elevada densidade, do inglês, *High-density Lipoprotein*

mARN - Ácido RiboNucleico mensageiro

NT - N-terminal

NYHA - New York Heart Association

OMS - Organização Mundial de Saúde

ONTARGET - **ON**going **T**elmisartan **A**lone and in combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial

PAUC - Proporção Albumina Urinária / Creatinina

SNC - Sistema Nervoso Central

SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

$t_{1/2}$ - tempo de semi-vida

I. Introdução

A presente dissertação, como parte fundamental à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Fernando Pessoa, tem como tema: “*Inibidores da Renina - Uma Nova Opção Terapêutica*”.

A hipertensão arterial é uma doença conhecida desde a antiguidade e constitui um dos principais fatores de risco para doenças coronárias, sendo uma entidade heterogénea plurifatorial e que pode originar inúmeras complicações (Sá et al., 2010). Nas últimas décadas tem-se registado um acréscimo da pressão arterial em jovens adultos, verificando-se um preocupante aumento da incidência de patologias cardiovasculares, sendo a hipertensão arterial o fator de risco major, adquirindo carácter de preocupação fundamental no âmbito da saúde pública (Ramos e Barros, 2005).

De facto, as doenças cardiovasculares adquirem cada vez mais relevância e impacto na saúde pública, podendo resultar em consequências graves, negativas e onerosas para cada indivíduo e para o sistema de saúde (Bial, 2013).

Em Portugal, as doenças cardiovasculares são consideradas a principal causa de mortalidade, ocupando também um lugar cimeiro entre os internamentos hospitalares, sendo frequente o desconhecimento da situação patológica por parte dos hipertensos e consequentemente, verifica-se um inadequado controlo da doença (Bial, 2013; Ramos e Barros, 2005).

A hipertensão arterial é uma patologia que acarreta um elevado custo anual, tanto a nível direto (medicação, consultas e meios complementares de diagnóstico), como a nível indireto (morbimortalidade a longo prazo) (Azevedo, 2010). Face ao exposto, os fármacos anti-hipertensores, onde se inclui o aliscireno, têm sido alvo de uma vasta investigação, de modo a otimizar resultados, melhorar a segurança e eficácia, bem como proporcionar uma melhor adesão à terapêutica por parte dos hipertensos.

O presente trabalho encontra-se organizado em capítulos, cuja sequência é seguidamente apresentada de forma sucinta.

No capítulo I, Introdução, é apresentada a fundamentação teórica que descreve o tema da hipertensão arterial.

No capítulo II, Desenvolvimento, é abordada a estrutura do trabalho científico empírico efetuado, no que concerne os objetivos, as opções metodológicas escolhidas e os

procedimentos de análise efetuados. Contempla toda a análise da classe dos Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, incidindo sobretudo na eficácia e segurança da subclasse dos Inibidores Diretos da Renina.

No capítulo III, Conclusão, é efetuada a interpretação dos factos, com recurso à utilização de vários quadros síntese de apoio às informações obtidas, sendo que as considerações finais e algumas sugestões de desenvolvimento futuro são também aqui abordadas.

No capítulo IV, Referências Bibliográficas, é apresentada toda a bibliografia, que inclui os livros, artigos científicos e consultas *online* consultadas ao longo do presente trabalho de investigação. A pesquisa foi fundamentada em livros e artigos científicos (*BioMed Central, Google Scholar, ISI Web of Knowledge, Pubmed, Science Direct, Scirus Scientific*). As palavras-chave pesquisadas foram: aliscireno, antagonistas dos recetores da angiotensina II, anti-hipertensores, hipertensão arterial, inibidores da enzima conversora da angiotensina, inibidores diretos da renina, pressão arterial, ensaios clínicos, sistema renina-angiotensina-aldosterona.

II. Desenvolvimento

1. Hipertensão

i. Definição e fisiopatologia

O coração tem como principal função promover a circulação sanguínea para os tecidos e órgãos do corpo, e quando contrai (sístole), bombeia o sangue para todo o organismo. A pressão com a qual o sangue é bombeado do coração é uma medida fisiológica denominada de pressão arterial sanguínea. Quando o músculo cardíaco se relaxa entre as contrações (diástole), a pressão arterial diminui (Bruce et al., 2002).

A hipertensão é uma doença que se caracteriza por uma elevação da pressão arterial sistólica, diastólica ou de ambas, estando associada a morte prematura devido a uma maior progressão da doença vascular cerebral, doença vascular cardíaca e doença renal (Bruce et al., 2002). Porém, vários fatores podem influenciar a medição da pressão arterial, destacando-se os relativos ao observador e ao local onde se realiza a medição da pressão arterial (Pierin et al., 2007).

Em adultos, o diagnóstico deve ser baseado na média de, pelo menos, duas aferições em dias distintos (Kutty et al., 2005).

A classificação da gravidade da elevação das pressões sistólica e diastólica é baseada no valor que se apresenta mais elevado, sendo classificada como demonstra a Tabela 1.

Categoria	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	e	< 80
Normal	< 130	e	< 85
Normal/alta	130-139	ou	85-89
Hipertensão			
Estágio 1 (leve)	140-159	ou	90-99
Estágio 2 (moderada)	160-179	ou	100-109
Estágio 3 (grave)	≥ 180	ou	≥ 110

Tabela 1 - Classificação da pressão arterial em adultos.

Adaptado de Kutty et al., 2005.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) apresenta ainda a classificação “hipertensão sistólica isolada” sendo definida como a pressão sistólica - superior a 140 mmHg - e a pressão diastólica normal (inferior a 90 mmHg) (World Health Organization, 2013).

Os valores limite para definição, quer do diagnóstico de hipertensão arterial, quer dos valores de pressão arterial a atingir com o tratamento, devem ser considerados flexíveis, dependendo do perfil de risco cardiovascular global de cada indivíduo hipertenso em particular (Polónia et al., 2006).

A hipertensão primária é responsável por 90% de todas as situações de pressão arterial elevada e apesar de não ter cura, pode ser controlada. Por sua vez, a hipertensão secundária surge após o desenvolvimento de uma disfunção orgânica ou uma patologia (Bruce et al., 2002).

Segundo Guimarães et al. (2006), a demonstração de que em diabéticos e doentes com insuficiência renal há redução adicional de acidentes cardiovasculares quando a pressão arterial é reduzida para valores inferiores a 130/80 mmHg, levou a considerar estes limites como aqueles que definem a hipertensão arterial nestes grupos de doente.

Na opinião de Nogueira (2004), cerca de 30-50% da variabilidade tensional é determinada geneticamente. São, contudo, escassas as formas monogénicas ou Mendelianas de hipertensão arterial. Segundo Gonçalves (2002), a hipertensão essencial parece estar associada a vários genes, os quais individualmente têm apenas uma pequena contribuição na hereditariedade desta complexa patologia.

Por outro lado, verifica-se uma maior prevalência da hipertensão não controlada nas classes média/baixa e baixa, estando este facto relacionado com um nível mais baixo de escolaridade (Silva et al., 2010).

A sobrecarga para o coração e vasos sanguíneos pode ser sinalizada através do aumento da pressão arterial que, quando não tratada, pode resultar em diversos tipos de patologias (Breatheasy™, 2013).

As doenças cardíacas contribuem para cerca de 75% dos enfartes do miocárdio e dos acidentes vasculares cerebrais (AVC) (Breatheasy™, 2013). Outra complicação resultante da pressão arterial elevada pode ser o espessamento do músculo cardíaco, cujo risco aumenta em cerca de 7 e 8 vezes.

ii. Epidemiologia

As doenças cardiovasculares são das mais importantes causas de morbidade e mortalidade no mundo industrializado, no qual Portugal se insere. Tal importância está patente nos diversos alertas efetuados pela OMS, em particular no que concerne ao seu agravamento significativo futuro (Macedo et al., 2007).

A hipertensão arterial é um grave problema de saúde pública em Portugal e no mundo, sendo considerada como um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, principalmente quando esta situação patológica é desconhecida do indivíduo ou não se encontra convenientemente tratada e controlada (Macedo et al., 2007; Riccioni, 2011).

Segundo Macedo et al. (2007), a prevalência da hipertensão arterial em Portugal é de 42%, sendo que a mortalidade cardiovascular a ela associada, bem como os custos com o tratamento destas patologias se encontram grandemente elevados. Estima-se ainda que a taxa de controlo tensional em Portugal não seja superior a 11%, tornando fundamental a criação de linhas de investigação nesta área (Silva et al., 2010).

Sabe-se que a adoção de um estilo de vida saudável pode prevenir, pelo menos num grande número de casos, o desenvolvimento da hipertensão arterial. Por outro lado, quando a hipertensão arterial é detetada precocemente e controlada adequadamente é possível reduzir, quer a morbidade, quer a mortalidade (Ministério da Saúde, 2013).

Segundo Vaz et al. (2005), o conceito de fator de risco de doença é, hoje em dia, absolutamente central na prática clínica, especialmente na sua vertente preventiva. Deste modo, torna-se cada vez mais essencial o conhecimento das potencialidades dos fatores de risco como elementos preditivos do desenvolvimento de doença, como elementos de pré-diagnóstico e como pontos-chave sobre os quais se deve atuar de modo que as intervenções sejam mais efetivas (Vaz et al., 2005).

iii. Terapêutica não farmacológica

Atualmente não existe cura para a hipertensão arterial, contudo e apesar de ser uma doença crónica, na maioria dos casos é controlável e de prognóstico favorável, recorrendo a meios tão menos invasivos quanto possíveis.

O principal objetivo do tratamento do doente hipertenso é reduzir o risco cardiovascular, sendo a decisão de iniciar o tratamento determinada por fatores como o tipo de hipertensão, o acometimento de órgãos-alvo e a presença de outros fatores de risco cardiovascular (Rolim et al., 2007). Pretende-se, a longo prazo, a máxima redução da morbidade e mortalidade cardiovascular e renal, tornando-se premente identificar e tratar todos os fatores de risco reversíveis (Polónia et al., 2006; Silva et al., 2010).

A terapêutica não farmacológica compreende modificações no estilo de vida, que incluem a redução do peso, a prática de atividade física e a moderação na ingestão de sódio e de álcool (Kutty et al., 2005). Por conseguinte, este tipo de terapêutica deve constituir a primeira abordagem na tentativa de controlo da pressão arterial, e mesmo quando se verifica a necessidade de administração de fármacos, deve constituir terapêutica adjuvante (Kutty et al., 2005).

Os hipertensos que modificam os seus estilos de vida com exercício físico adequado, dieta, redução de peso e controlo da hipertensão durante um período de pelo menos um ano, são candidatos à redução do quadro hipertensivo (Bruce et al., 2002; Katzung et al., 2009).

A educação do utente é extremamente importante no tratamento da hipertensão arterial, devendo ser frequentemente enfatizada e reiterada pelo médico, farmacêutico e enfermeiro (Bruce et al., 2002).

iv. Terapêutica farmacológica

As doenças cardiovasculares e renais contribuem para disfunções do endotélio e aterosclerose, progredindo para danos persistentes, e conseqüentemente, para morte prematura (Werner et al., 2010).

O principal objetivo da terapêutica farmacológica anti-hipertensora é a redução do risco cardiovascular do indivíduo reduzindo a pressão arterial para valores normais, com o mínimo de reações adversas e, conservando o melhor possível a qualidade de vida do hipertenso (Polónia et al., 2006; Rolim et al., 2007).

Estão disponíveis diversos fármacos no mercado, que são eficazes no tratamento da hipertensão arterial. De acordo com Bruce et al. (2002), Guimarães et al. (2006) e o Infarmed (2013), os anti-hipertensores podem ser classificados, com base no principal mecanismo de ação, em seis grandes grupos (Tabela 2).

Consideram-se medicamentos anti-hipertensores de primeira linha as tiazidas e análogos, os bloqueadores dos adrenoreceptores β , os bloqueadores dos canais de cálcio, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II) (Guimarães et al., 2006).

O tratamento medicamentoso deve observar diversos princípios devendo ser eficaz e bem tolerado por via oral, permitindo o menor número de tomas diárias. O tratamento deve ser iniciado com dosagens menores e, se necessário, a dose é aumentada gradualmente ou recorre-se a associação medicamentosa.

Há evidências de que a associação de fármacos reduz significativamente os efeitos colaterais decorrentes das doses elevadas de qualquer anti-hipertensor (Portal da Educação, 2013).

Diuréticos	Tiazidas e análogos Diuréticos da ansa Diuréticos poupadores de potássio Inibidores da anidrase carbónica Diuréticos osmóticos Associações de diuréticos
Modificadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona	Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) Antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II) Inibidores diretos da renina (IDR)
Bloqueadores da entrada do cálcio (canais L)	Di-hidropiridinas Não di-hidropiridinas
Depressores da atividade do sistema nervoso simpático	Alcalóides da Rauwolfia Simpaticoplégicos Bloqueadores dos adrenorecetores α Bloqueadores dos adrenorecetores β Agonistas- α -2-centrais
Vasodilatadores diretos	Arteriais Arteriais e venosos
Outros	Fármacos que atuam nos canais de potássio Agonistas dos recetores da dopamina Antagonistas dos recetores da endotelina

Tabela 2 - Grupos e subgrupos de anti-hipertensores.

Adaptado de Bruce et al. (2002), Guimarães et al. (2006) e o Infarmed (2013).

As maiores barreiras para a adesão do paciente à terapêutica podem ser categorizadas como um problema de comunicação médico-paciente, o custo do(s) medicamento(s) e os efeitos adversos dos mesmos (Ortega e Júnior, 2007).

O medicamento deve ter custo compatível com as condições socioeconómicas do paciente (para permitir a continuidade do tratamento), sendo também essencial a monitorização da pressão arterial para acompanhamento da evolução da doença cardiovascular.

2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

A fisiopatologia da hipertensão arterial contempla a participação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pelo que, atualmente, se encontram disponíveis diversos anti-hipertensores, visando modificar a atividade desse mesmo sistema (Guimarães et al., 2006).

Em 1898, Tiegersledt e Bergman descobriram que os extratos renais salinos, não purificados, continham uma substância com características pressoras - a renina. Posteriormente, diversos desenvolvimentos na área da investigação comprovaram que a constrição das artérias renais desencadeava hipertensão persistente em cães, e, que a renina era uma enzima que atuava sobre um substrato proteico plasmático (o angiotensinogénio) com vista a catalisar a formação do verdadeiro material pressor (um peptídeo denominado angiotensina) (Brunton et al., 2011). Posteriormente ficou comprovado que os rins eram importantes na regulação desse processo, que a angiotensina estimulava poderosamente a produção de aldosterona nos seres humanos e que uma ação exacerbada do sistema iria aumentar a pressão arterial (Brunton et al., 2011; Shafiq et al., 2008).

O SRAA é, portanto, essencial à regulação da pressão arterial, sendo referido por muitos autores como um eixo endócrino, em que cada componente de uma “cascata” é produzido por diferentes órgãos, interagindo com vista à manutenção da estabilidade hemodinâmica (Burnier et al., 1994; Chaudhary et al., 2010). A ativação crónica ou desregulação do sistema induz hipertensão arterial, constituindo um alvo terapêutico muito importante nesta patologia (Giestas et al., 2010).

No que respeita aos componentes e fontes da referida “cascata” bioquímica sabe-se que a renina é uma enzima glicoproteolítica sintetizada pelos rins, armazenada e segregada por exocitose na circulação arterial renal pelas células justaglomerulares granulosas e é o principal determinante da taxa de produção de angiotensina II (Brunton et al., 2011). O local ativo da renina está localizado numa fenda entre dois lóbulos homólogos da enzima. A ativação não proteolítica da pró-renina (a forma inativa da renina), processo considerado central em relação à ativação do SRAA local (tecidual), ocorre quando a pró-renina se liga ao recetor pró-renina/renina, provocando alterações conformacionais que abrem o pró-peptídeo e expõem o local catalítico ativo da enzima (Danser et al., 1994).

O angiotensinogénio é sintetizado e segregado pelo fígado, embora as suas transcrições também sejam abundantes no tecido adiposo, em certas regiões do sistema nervoso central (SNC) e nos rins. A sua síntese é estimulada pela inflamação, insulina, estrogénios, glicocorticóides, hormona tiroideia e angiotensina II, pelo que durante a gravidez os níveis plasmáticos desse substrato aumentam várias vezes em resultado das elevadas quantidades de estrogénio circulantes (Brunton et al., 2011). A enzima conversora da angiotensina (ECA) é particularmente abundante no endotélio capilar dos pulmões (Brunton et al., 2011).

A angiotensina II (peptídeo mais ativo da angiotensina I) é formada por proteólises a partir do angiotensinogénio, ou seja, a renina é libertada e cliva o decapeptídeo angiotensina I da extremidade aminoterminal do angiotensinogénio e a ECA remove o dipeptídeo carboxiterminal da angiotensina I, produzindo o octapeptídeo angiotensina II, como demonstra a Figura 1 (Brunton et al., 2011; Pool, 2007; Ribeiro e Florêncio, 2000; Silva, 1998; Webb et al., 1985).

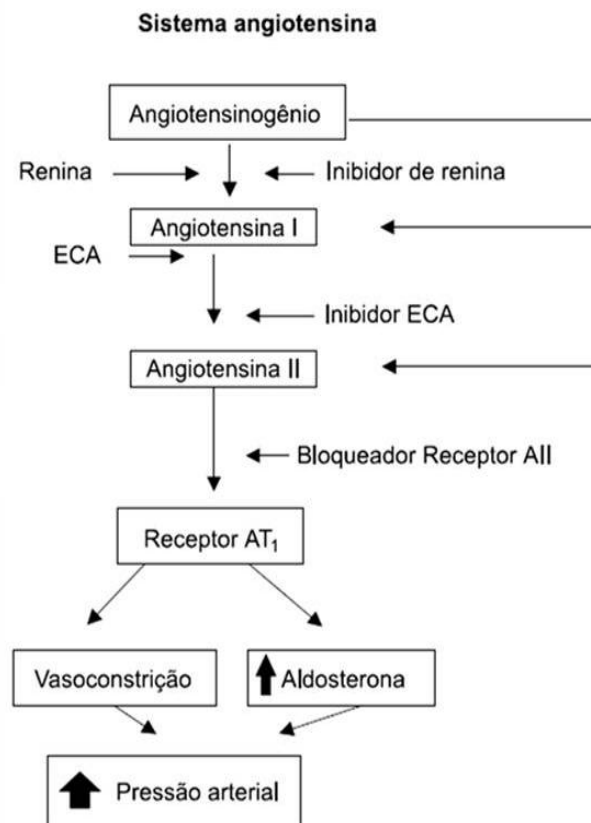


Figura 1 - Representação do SRAA e dos locais de ação de vários agentes farmacológicos.

Adaptado de Ribeiro, J. e Florêncio, L. (2000).

A visão atual deste sistema também inclui um SRAA local (tecidual), vias alternativas para síntese da angiotensina II (independente da ECA), formação de outros peptídeos biologicamente ativos (angiotensina III, angiotensina IV e angiotensina 1-7) e recetores adicionais para a angiotensina II - subtipos 1, 2 e 4 (AT₁, AT₂, AT₄), bastante relevantes em processos de diferenciação no crescimento celular, hipertrofia, inflamação, fibrose e apoptose (Brunton et al., 2011). Apesar da existência de mais recetores da angiotensina II, considerando o que é relevante para a presente revisão literária, é de salientar que a angiotensina II exerce diversas atividades biológicas através da ligação a um dos três tipos de recetores (AT₁; AT₂; AT₃), com diferentes consequências de ligação (Brunetti et al., 2011; Brunton et al., 2011).

O SRAA local é ainda classificado em extrínseco e intrínseco. No que respeita ao SRAA local extrínseco, a ECA é encontrada na superfície luminal das células endoteliais vasculares, podendo a renina ser captada pela parede arterial e por outros tecidos. No SRAA local intrínseco, muitos tecidos (incluindo cérebro, coração, hipófise, vasos sanguíneos, rins, etc.) expressam mRNA (Ácido RiboNucleico mensageiro) para a renina, o angiotensinogénio e/ou a ECA e várias células cultivadas desses tecidos produzem renina, angiotensinogénio, ECA e angiotensinas I, II e III (Brunton et al., 2011; Danser et al., 1994; Paul et al., 2006).

Há evidências crescentes de que a inibição do SRAA pode fornecer proteção independentemente da diminuição da pressão sanguínea (Weir, 2007¹). De facto, o SRAA desempenha importante função na regulação da pressão arterial, como já referido, e regula ainda o volume sanguíneo, composição eletrolítica dos fluídos corporais, secreção de aldosterona e indução do crescimento celular, tendo sido atribuído um papel relevante na fisiopatologia da hipertensão arterial (Spinosa et al, 1999).

Em meados de 1970, foram descobertos polipeptídeos com ação inibidora da formação de angiotensina II ou bloqueadora dos seus recetores, sendo que esses inibidores revelaram que o SRAA desempenha importantes funções fisiológicas e fisiopatológicas, inspirando o desenvolvimento de uma classe de fármacos anti-hipertensores: os IECA, ativos por via oral (Brunton et al., 2011).

O primeiro inibidor do SRAA a ser comercializado foi o captopril em 1981 (Guimarães et al., 2006). Segundo o Infarmed (2013) e Guimarães et al. (2006), os IECA podem

subdividir-se em três classes químicas distintas: com radicais sulfidrílicos (p. ex. captopril), os carboxialquildipeptídeos (p. ex. enalapril e lisinopril), e os que apresentam fósforo na molécula (p. ex. fosinopril).

O captopril, o lisinopril e o enalaprilato são moléculas ativas, no entanto, os restantes apresentados na Figura 2 são pró-fármacos, ou seja, são fármacos que se encontram na sua forma inativa ou substancialmente menos ativa e que quando administrados, sofrem biotransformação *in vivo*, passando a produzir metabolitos ativos. As estruturas sinalizadas com retângulos são removidas por esterases e substituídas por um átomo de hidrogénio, formando a molécula ativa *in vivo* (Brunton et al., 2011).

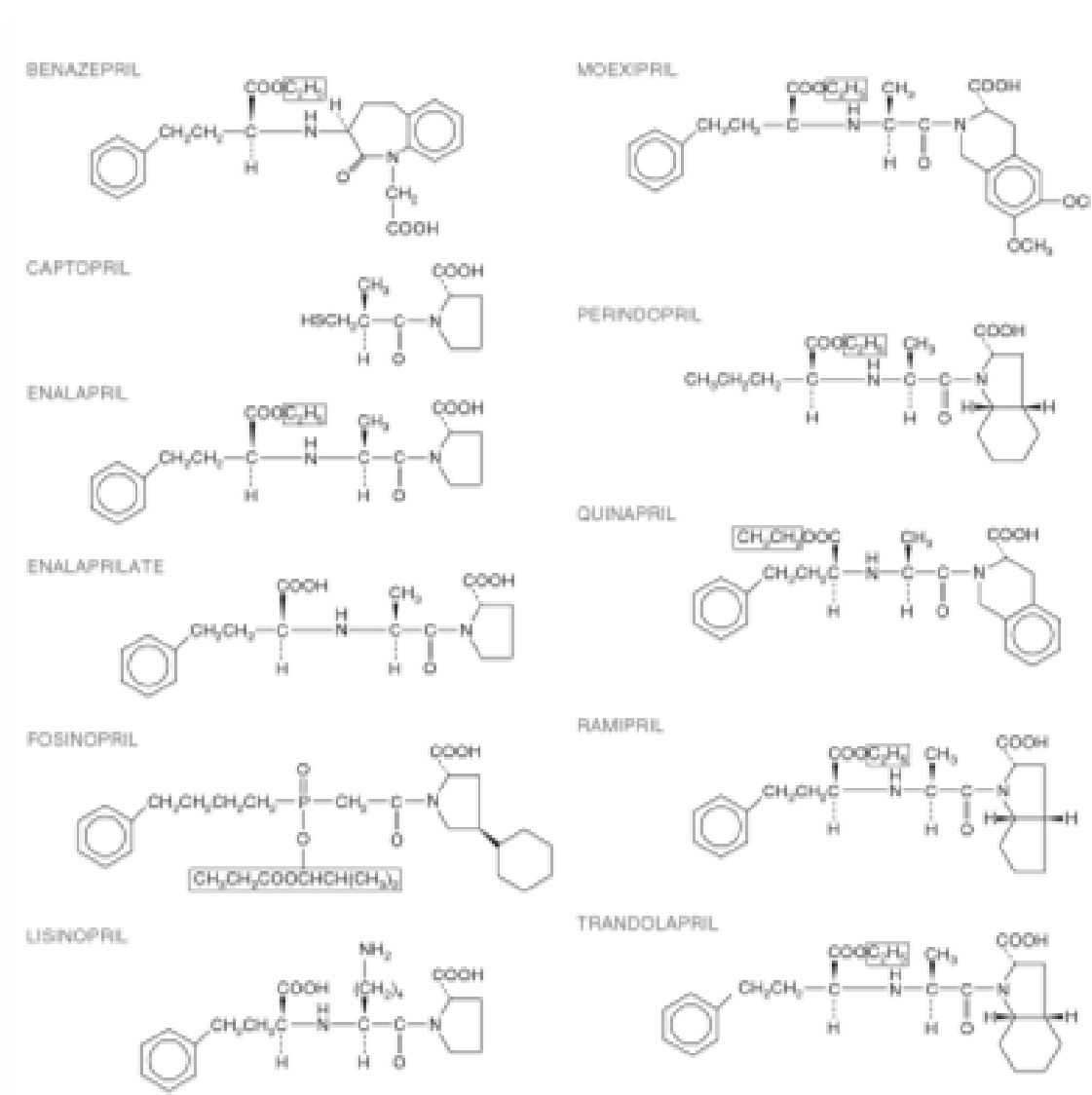


Figura 2 - Estruturas moleculares dos IECA.

Adaptado de Brunton et al., 2011.

O passo seguinte no que respeita aos fármacos cuja ação incide no SRAA contempla os ARA II, que conduziram a uma otimização dos conhecimentos dos vários recetores da angiotensina II e seus efeitos intracelulares, bloqueando os efeitos vasoconstritores (Carmo e Ramalinho, 2010; Guimarães et al., 2006). As estruturas dos ARA II (Figura 3) que se encontram dentro dos retângulos são removidas por esterases e substituídas por um átomo de hidrogénio para formar a molécula ativa *in vivo* (Brunton et al., 2011).

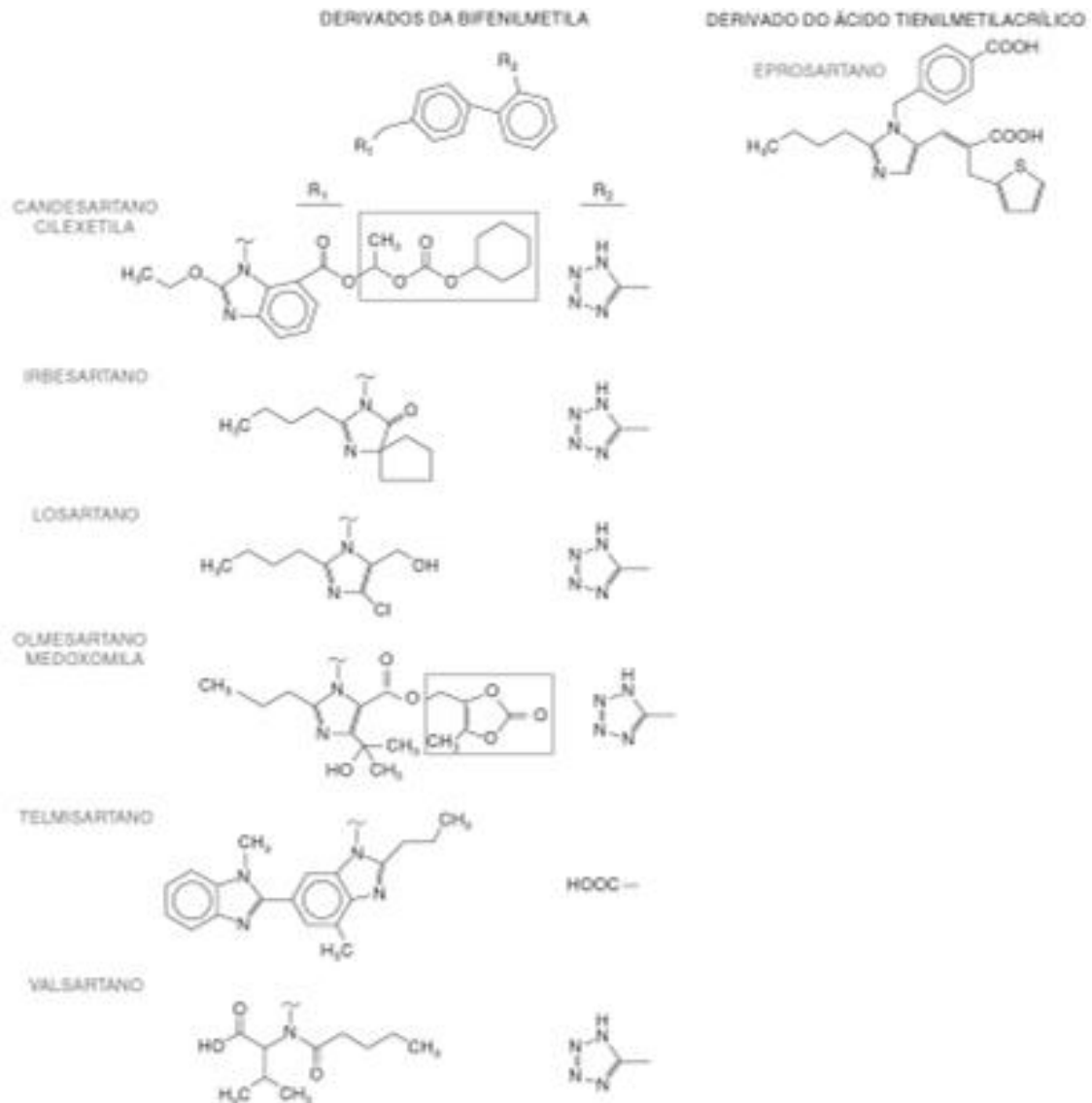


Figura 3 - Estruturas moleculares dos ARA II.

Adaptado de Brunton et al., 2011.

Referindo particularidades no que respeita ao SRAA, sabe-se que existem diferenças teóricas entre os IECA e os ARA II relativamente às suas ações no SRAA (Ribeiro e Florêncio, 2000). Contudo, a inibição do SRAA pelos IECA ou pelos ARA II, ou a sua combinação, tem revelado eficácia na proteção cardiovascular e renal (Azizi et al., 2011).

No entanto e devido a mecanismos de compensação (*feedback*), ambas as classes de anti-hipertensores aumentam a atividade da renina no plasma, ou seja, a elevação da renina não confere, por si só, a inibição completa do SRAA, podendo ser responsável por uma menor eficácia dos IECA e ARA II (Barrios e Escobar, 2010; Jadhav et al., 2012).

Um dos aspetos que explica o porquê da ineficácia, ainda que parcial, é que o aumento da atividade da renina plasmática pode conduzir a um aumento da formação de angiotensina II por vias independentes da ECA, que são encontradas nos rins e em vários tecidos (Müller e Luft, 2006).

Em indivíduos com disfunção sistólica ventricular esquerda e insuficiência cardíaca, o benefício dos IECA e ARA II é inequívoco (Shafiq et al., 2008). No entanto, e embora tenham determinado enormes benefícios clínicos, os IECA e os ARA II apresentam uma problemática relacionada com o mecanismo de libertação da renina, que só é inibido quando a angiotensina II se liga ao recetor AT₁ glomerular. (Ribeiro, 2007). Como praticamente todos os tecidos possuem angiotensinogénio, pode haver formação local de angiotensina II, conduzindo à diminuindo a eficiência das referidas classes de anti-hipertensores (Ribeiro, 2007).

Por conseguinte, um controlo mais abrangente do SRAA bem como a escolha otimizada da classe de fármacos, ou associação destes, pode proporcionar reduções adicionais na morbilidade e mortalidade (Riccioni, 2011). Têm surgido sucessivos aperfeiçoamentos dos fármacos que atuam neste sistema, sendo ainda alvo de investigação e interesse na procura de novas terapêuticas medicamentosas (Carmo e Ramalinho, 2010; Ramírez-Sánchez et al., 2013).

O que de mais novo se descobriu sobre o SRAA e já com aplicação clínica terapêutica comprovada, é que é possível inibir diretamente a renina plasmática (Carmo e Ramalinho, 2010).

Embora os IECA reduzam os níveis de angiotensina II, prevenindo a formação de angiotensina II a partir da angiotensina I, e embora os ARA II bloqueiem a ligação de angiotensina II para os recetores AT₁, ambos estão associados ao aumento da concentração plasmática de renina e pró-renina (Hamet, P., 2008).

Sabe-se atualmente que os inibidores diretos da renina (IDR) diminuem a atividade da renina do plasma (Taylor e Pool, 2012). Esta última classe será abordada pormenorizadamente no capítulo seguinte “Inibidores Diretos da Renina”.

i. Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

Uma atividade excessiva do SRAA está associada a anormalidades cardiovasculares e renais, que podem ser mitigadas pelos IECA (Jagadeesh et al., 2012), representando estes últimos uma das principais classes de fármacos utilizados na terapia da hipertensão arterial.

O desenvolvimento de fármacos capazes de bloquear o SRAA permitiu compreender a contribuição deste sistema para o controlo da pressão arterial, bem como esclarecer a patogénese da hipertensão (Figura 4) (Laragh, 1991).

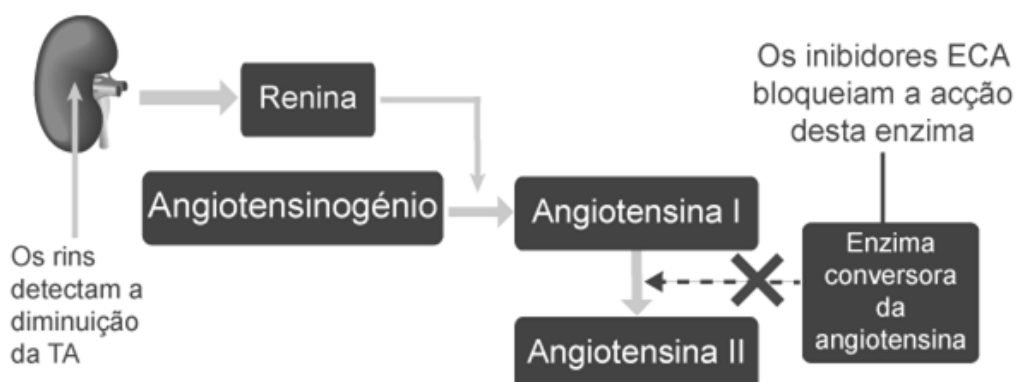


Figura 4 - Mecanismo de ação generalizado do SRAA. Legenda da figura: ECA - Enzima Conversora da Angiotensina; TA - Tensão Arterial.

Adaptado de Euroclix (2013).

Segundo Guimarães et al. (2006), “os IECA reduzem a produção de angiotensina II, a nível sistémico (efeitos hormonais) e ao nível da sua formação tecidual (rins, coração, vasos e cérebro)”.

Em consequência desta redução de angiotensina II, ocorre inibição dos recetores AT₁ e consequentemente, ocorre vasodilatação (Guimarães et al., 2006). Estas ações, além de contribuírem para a redução da pressão arterial, permitem que não ocorra um aumento reflexo da frequência cardíaca e aumentam a excreção hidrossalina (Guimarães et al., 2006).

Na sua maioria, os IECA são excretados por via renal embora alguns (como o trandolapril e o fosinopril) apresentem uma eliminação por via hepática bastante expressiva (Guimarães et al., 2006; Ribeiro e Florêncio, 2000).

A maior duração de ação dos IECA permite a toma do medicamento entre uma a duas vezes por dia, sendo o captopril aquele com menor duração de ação, requerendo duas a três administrações diárias (Guimarães et al., 2006).

A complexidade do SRAA denotou-se ainda com a interferência dos IECA na inibição da degradação da bradicinina (Carmo e Ramalinho, 2010). A inibição da biotransformação da bradicinina estimula a produção de noradrenalina, prostaciclina, substâncias vasodilatadoras, antiagregantes, natriuréticas, etc. (Guimarães et al., 2006). Este facto, para além de poder justificar parte dos efeitos, foi apontada como razão para um dos efeitos colaterais mais limitantes ao seu uso prolongado, a tosse (Carmo e Ramalinho, 2010).

Um terço dos pacientes tratados com IECA pode desenvolver tosse seca persistente em resultado da referida acumulação de bradicinina, que tende a desaparecer uma semana a seis meses após o início do tratamento (Bruce et al., 2002). Mais grave, apesar de mais raro, é o desenvolvimento de edema angioneurótico (Guimarães et al., 2008).

Os IECA estão particularmente recomendados no tratamento de doentes hipertensos que apresentem alterações do perfil metabólico, insuficiência cardíaca, disfunção ventricular e diabetes, sobretudo com proteinúria (Guimarães et al., 2006).

Os efeitos da redução da pressão arterial são semelhantes entre os vários IECA, embora possa haver diferenciação na absorção, tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) e ligação a proteínas (Tabela 3).

Substância	Início da ação/ Duração (hora)	Efeito máximo (hora)	$t_{1/2}$ plasmática	Efeito 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 > hepático

Tabela 3 - Farmacocinética dos IECA.

Adaptado de Guimarães et al., 2006 e Ribeiro e Florêncio, 2000.

Os IECA, em monoterapia, são tão eficazes quanto as outras classes de anti-hipertensores, sendo que vários fatores podem interferir na resposta à terapia anti-hipertensora, entre estes, idade e raça (Ribeiro e Florêncio, 2000).

Existem, porém, benefícios na terapêutica de combinação com IECA e ARA II em pacientes com insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda e proteinúria crônica. No entanto, os resultados do estudo ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) revelaram que, em doentes com alto risco cardiovascular, esta associação além de não trazer benefícios adicionais relativamente à monoterapia, está associada a uma maior taxa de efeitos adversos (Giestas et al., 2010).

O uso de IECA não acarreta revelantes efeitos metabólicos desfavoráveis tais como alterações do perfil lipídico ou da glicemia, no entanto, os efeitos secundários e adversos mais comuns podem incluir cansaço, cefaleias, sinusite, tosse seca persistente, náuseas, vômitos, diarreia ou obstipação. Particularmente no caso do captopril poderá

verificar-se um efeito mais notório no que respeita ao aparecimento de rash cutâneo e sabor “metálico” (Euroclinx, 2013; Guimarães et al., 2006).

Raramente, pode ocorrer hipotensão de primeira dose e/ou hipercalemia, estando contraindicados na gravidez e também na estenose bilateral da artéria renal (Guimarães et al., 2006).

ii. Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II

Um avanço relevante passa pela descoberta do principal mecanismo de ação dos ARA II, que reside no bloqueio dos recetores AT₁ da angiotensina II e, conseqüentemente, na inibição dos efeitos vasoconstritores, retentores de água e sódio (Guimarães et al., 2006).

Segundo Ribeiro e Florêncio (2000), os ARA II bloqueiam o SRAA, antagonizando seletivamente os recetores de angiotensina II do subtipo AT₁. Estes recetores AT₁ medeiam a maioria dos efeitos deletérios da angiotensina II, responsáveis pela lesão dos órgãos-alvo (Giestas et al., 2010).

O subtipo AT₁ localiza-se predominantemente no tecido vascular e miocárdio, bem como no cérebro, no rim e nas células da zona glomerular das suprarrenais, que segregam aldosterona (Brunton et al., 2011) (Figura 5).

O subtipo AT₂ pode ser encontrado na medula suprarrenal, nos rins e no sistema nervoso central, podendo desempenhar um papel no desenvolvimento vascular (Brunton et al., 2011) (Figura 5).

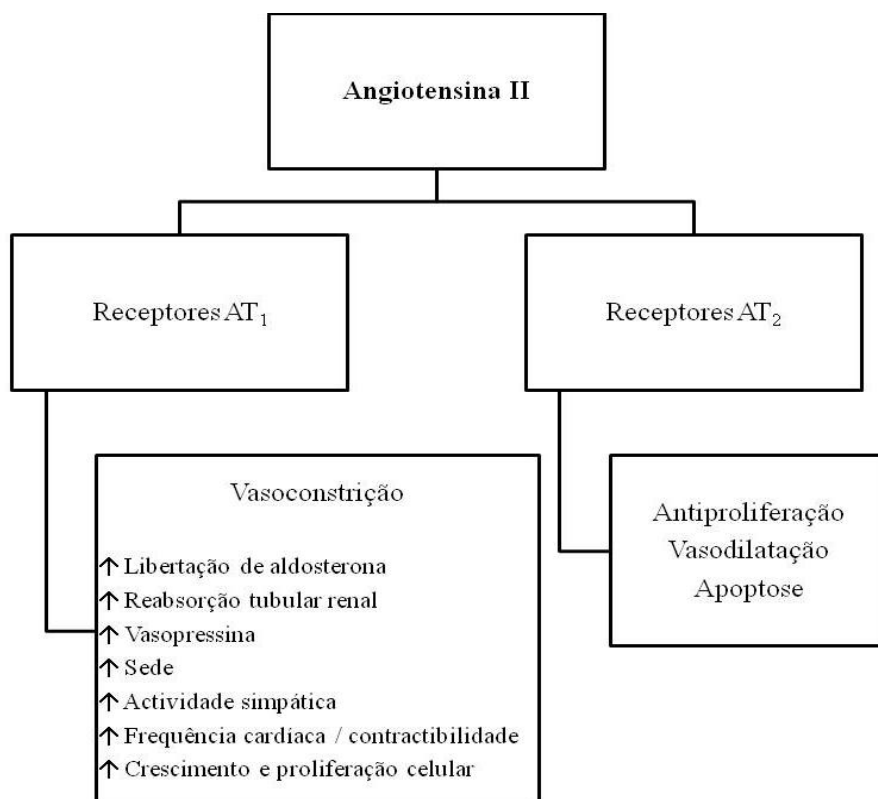


Figura 5 - Respostas mediadas pelos recetores AT₁ e AT₂.

Adaptado de Johnston, Cl., 1992.

No entanto, os ARA II não apresentam ação neste tipo de recetores e ainda não se encontram bem definidas as respostas mediadas pelos AT₂, sendo no entanto prováveis ações como antiproliferação, vasodilatação, ou mesmo apoptose (Ribeiro e Florêncio, 2000; Johnston, 1992).

Existem evidências que os antagonistas dos recetores AT₁ anteriormente referidos têm efeitos sobreponíveis aos IECA em quadros clínicos de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e nefroproteção, sendo a sua utilização justificada quando existe intolerância aos IECA, e em especial, quando estes provocam tosse (Infarmed, 2013).

Os ARA II comportam-se como fármacos muito seletivos, podendo ser utilizados como terapia de primeira linha ou conjugados em fases posteriores do tratamento, sendo muito eficazes em combinação com diuréticos tiazídicos ou bloqueadores dos canais de cálcio (Campbell, 1987; Taylor et al., 2011).

O efeito reductor da pressão arterial é observado em aproximadamente uma semana após a sua administração, podendo demorar, no entanto, três a seis semanas para se atingir o efeito terapêutico máximo (Bruce et al., 2002).

Dado que esta classe de fármacos não interfere com a bradicinina, não provocam tosse seca persistente ou edema angioneurótico, contrariamente ao observado com os IECA (Bruce et al., 2002). Também em contraste com os IECA, os ARA II produzem um bloqueio mais completo do SRAA, uma vez que existem vias enzimáticas alternativas de síntese da angiotensina II que não são sensíveis ao bloqueio pelos IECA (Guimarães et al., 2006).

Acredita-se que a estimulação dos recetores AT_2 provoque a libertação de substâncias vasodilatadoras, com ações opostas às mediadas pelos recetores AT_1 , o que poderá reforçar os benefícios cardiovasculares destes compostos (Guimarães et al., 2006).

As grandes vantagens dos ARA II são a tolerabilidade, a comodidade posológica - uma toma diária, e a eficácia, estando no entanto, tal como os IECA, contraindicados na gravidez e na estenose bilateral da artéria renal (Guimarães et al., 2006).

3. Inibidores Diretos da Renina

A renina é uma protease bilobulada altamente específica (o único substrato conhecido é o angiotensinogénio) e cujo local ativo possui dois resíduos de ácido aspártico. Pode também surgir numa forma inativa - pró-renina, sendo esta responsável por 70-90% do total de renina plasmática em indivíduos saudáveis (Hamet, 2008; Jensen et al., 2008).

Sabe-se que a ligação da pró-renina ao recetor desencadeia uma sinalização intracelular, que conduz ao aumento dos níveis de renina no organismo. Conhecendo este mecanismo e numa tentativa de intensificar o bloqueio do SRAA, têm sido estudadas e desenvolvidas moléculas que inibem diretamente a renina dado que, pela sua localização privilegiada, poderá determinar a velocidade de toda a “cascata” enzimática do sistema (Ferrario et al., 2005; Jensen, et al., 2008; Luetscher et al., 1985; Nguyen et al., 2002; Ribeiro, 2007). Deste modo, foi conseguido o bloqueio da atividade da renina. Ao bloquear a produção de angiotensina I, também os níveis de angiotensina II (vasoconstritor potente) diminuem, resultando em vasodilatação e conseqüente redução da pressão arterial (European Medicines Agency, 2013).

A história dos IDR adveio há 50 anos, pela constatação de que a renina é uma enzima limitante da ativação do SRAA, o que estimulou a síntese dos IDR (Rongen et al.1995; Staessen, 2006).

Em 1958, Wakerlin usou os primeiros anticorpos (anti-renina) e observou a redução da pressão arterial em macacos normotensos pela inibição da atividade enzimática da renina plasmática (ARP) e, por conseguinte, pressupôs que seria uma estratégia viável na terapêutica anti-hipertensora (Wakerlin, 1958).

Os primeiros IDR, desenvolvidos entre as décadas de sessenta e setenta do século passado, eram análogos peptídicos do pró-segundo da renina ou análogos peptídicos da sequência N-terminal do angiotensinogénio, e tinham uma potência (expressa como concentração necessária para inibir 50% da atividade da renina, a $[IC_{50}]$) na gama nanomolar (nmol). Além disso, estes primeiros fármacos apresentavam ligeira solubilidade (e como tal, reduzida absorção oral), com significativo efeito de primeira passagem hepática, facto que explica a sua baixa biodisponibilidade oral e a necessidade de administração por via parentérica (Rongen et al., 1995). Contudo, diversos compostos desse grupo (um pentapeptídeo pepstatina, um inibidor de proteases de aspartilo isolado - Actinomyces ou decapeptídeo H142) produziram uma redução na atividade enzimática da renina plasmática (Lin e Frishman, 1996; Staessen e Richart, 2006; Webb et al., 1985).

Em seguida, foram sintetizados análogos do local ativo de renina - peptidomiméticos, considerados os inibidores da renina plasmática de segunda geração, mais potentes, mais estáveis, com maior duração de ação e capazes de diminuir a pressão arterial em animais e em doentes hipertensos. Uma destas substâncias ativas peptidomiméticas, a CGP29287, foi o primeiro IDR oralmente capaz de reduzir de forma sustentada a pressão arterial (Lin e Frishman, 1996; Wood et al., 1985).

Já no final da década de oitenta, foram desenvolvidos novos IDR peptidomiméticos: o enalkiren (IC_{50} de 14 nmol), o CGP38560A (IC_{50} de 0,7 nmol), o remikiren (IC_{50} de 0,7 nmol), o zankiren (IC_{50} de 1,1 nmol), o ciprokiren (IC_{50} de 0,65 nmol) e o ditekiren (IC_{50} de 16 nmol) (Himmelman et al., 1996; Lin e Frishman, 1996; MacFadyen et al., 1995).

Segundo Glassmann et al. (1990), o enalkiren em doses inferiores a 0,1 mg/kg induziu apenas uma reduzida resposta hemodinâmica em voluntários normotensos e hipertensos,

apesar da inibição acentuada da ARP. No entanto, em doses de 0,3 e 1,2 mg/kg, o enalkiren reduziu significativamente a pressão arterial em hipertensos. A atividade anti-hipertensora foi reforçada pelo pré-tratamento com hidroclorotiazida (HCTZ). Os efeitos do enalkiren na APR e na pressão arterial foram prolongados, apesar da sua fase de eliminação ser relativamente curta, com um $t_{1/2}$ de 1,6 hora e 60 minutos. A atividade farmacológica persistente sem evidência de taquifilaxia foi demonstrada durante uma semana de tratamento em pacientes hipertensos. Os resultados dos ensaios clínicos com o enalkiren foram encorajadores e sugeriram que os inibidores da renina poderiam ser agentes terapêuticos seguros e úteis no tratamento da hipertensão (Glassmann et al., 1990).

Posteriormente, em 1993, Clozel e Fischl realizaram um estudo cujo objetivo foi comparar os efeitos de três inibidores de renina (remikiren, CGP38560A e enalkiren) em macacos-esquilo normotensos. As três substâncias ativas foram comparadas com o cilazapril (IECA). Os resultados mostraram que o remikiren foi tão eficaz como o cilazapril e marcadamente mais eficaz do que o CGP38560A e o enalkiren na redução da pressão arterial. Uma explicação possível é que o remikiren, em contraste com o CGP38560A e o enalkiren, é capaz de inibir a renina num compartimento extra-plasmático funcionalmente importante (Clozel e Fischl, 1993).

No entanto, nenhuma destas moléculas chegou a ser comercializada dado que revelaram um marcado efeito da primeira passagem hepática e uma fraca biodisponibilidade oral (inferior a 2%), um tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) curto (o que obrigou à administração de duas ou mais vezes ao dia), fraca atividade anti-hipertensora (o remikiren não reduziu a pressão arterial nos hipertensos) sendo o custo associado à síntese elevado (Himmelmann et al., 1996; Rahuel et al., 2000; Staessen e Richart, 2006)

Mais tarde, foi possível identificar o local ativo da renina através da técnica de cristalografia de raios-X e de novas técnicas de modelação molecular, facto que possibilitou conceber uma nova classe de IDR, não peptídicos, de baixo peso molecular (Figura 6) (Staessen e Richart, 2006; Wood et al., 2003).

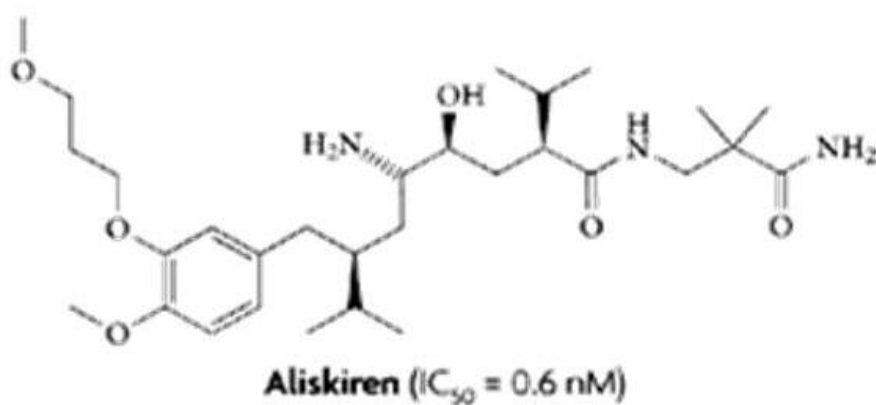
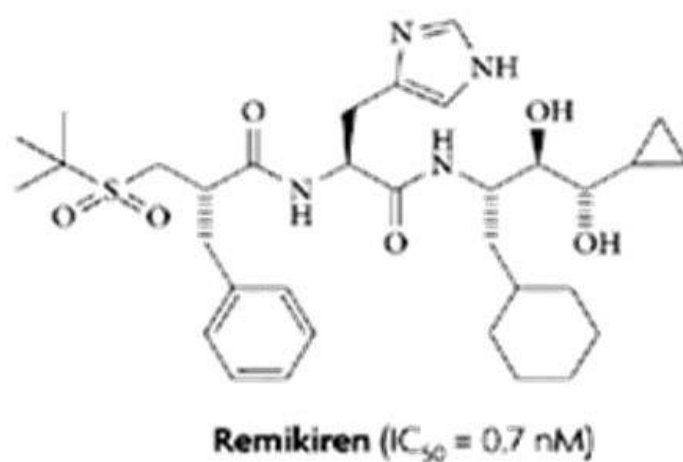
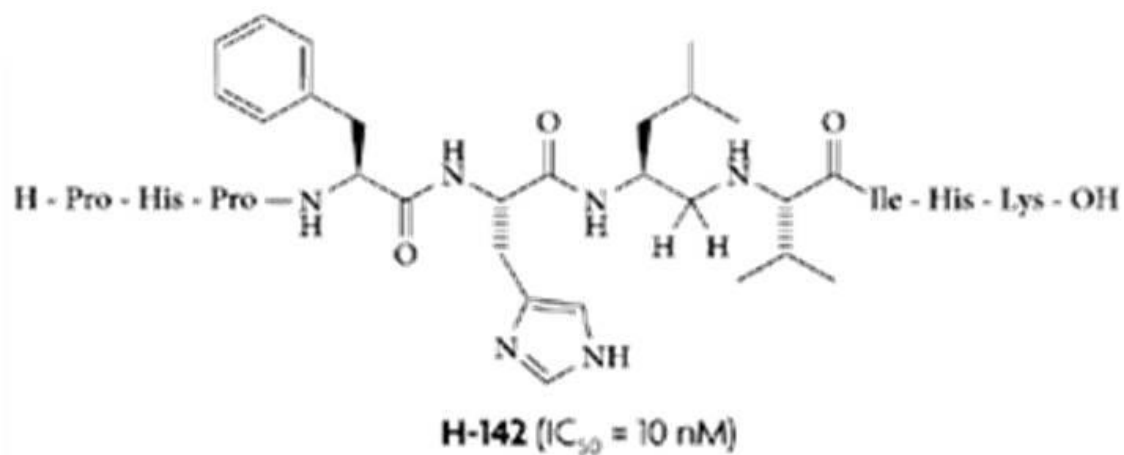
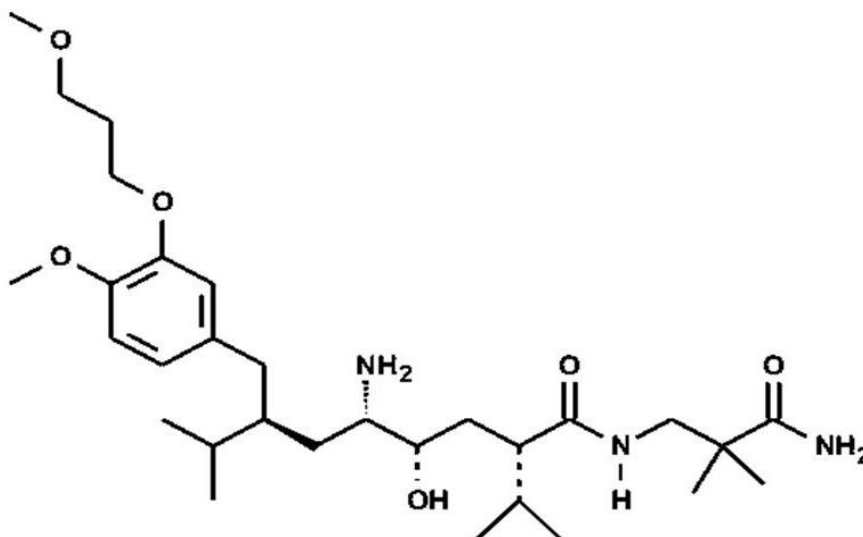


Figura 6 - Estruturas químicas das três gerações de inibidores da renina.

Adaptado de Gradman et al., 2008).

Surge assim o aliscireno, primeiro inibidor direto da renina com aplicação clínica terapêutica comprovada, desenvolvido pela NOVARTIS® e aprovado pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA, do inglês “*Food and Drug Administration*”) (Drug Bank, 2013; Brunton et al., 2011; Carmo e Ramalhinho, 2010; European Patent Office, 2013; Novartis Pharmaceuticals, 2013) (Figura 7).



$C_{30}H_{53}N_3O_6$ - (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoil-2,2-dimetiletil)-4-hidroxi-7-[[4-metoxi-3-metoxipropoxi]fenil]metil}-8-metil-2-(propan-2-il)nonanamida (DrugBank, 2013)

Figura 7 - Estrutura molecular do aliscireno.

Adaptado de Novartis Pharmaceuticals, 2013.

Em 22 de agosto de 2007, a Comissão Europeia concedeu uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM), válida para toda a União Europeia, para o medicamento Rasilez® (European Medicines Agency, 2013). Encontra-se também disponível para uso clínico o aliscireno em conjugação com HCTZ - Rasilez HCT® (European Patent Office, 2013; Ribeiro, 2007).

Por conseguinte, desde 2007 estão autorizados na União Europeia mais seis medicamentos cuja substância ativa é o aliscireno, sendo estes: Rasilamlo®, Rasitrio®, Riprazo®, Riprazo HCT®, Sprimeo® e Sprimeo HCT® (Infarmed, 2013).

i. Aliscireno: mecanismo de ação

O aliscireno é uma molécula que contém substituintes com grande afinidade e especificidade para a renina humana, o que conduz à sua inibição direta (Waldmeier, et al., 2007; Wood et al., 2003).

Recentemente tornou-se evidente que a renina e a pró-renina, até então com pouco destaque na etiopatologia da hipertensão arterial, estão consistentemente elevadas aquando do bloqueio do SRAA com IECA e ARA II (Cagnoni et al., 2010).

O aliscireno é um inibidor direto da renina e ativo por via oral, tendo surgido como nova abordagem da inibição do SRAA, inibindo a renina quer a nível local, quer a nível sistémico, contrariamente aos IECA e aos ARA II (Cagnoni et al., 2010; European Patent Office, 2013; Mathias et al., 2003) (Tabela 4).

	Angiotensina I	Angiotensina II	Renina	APR
IECA	↑	↓	↑	↑
ARA	↑	↑	↑	↑
Aliscireno	↓	↓	↑	↓

Tabela 4 - Tabela comparativa entre IECA, ARA e aliscireno na indução e aumento compensatório da atividade plasmática da renina (APR).

Adaptado de Baldwin e Plosker, 2009; Cagnoni et al., 2010; Ferrario et al., 2005.

Subsequentemente, o mecanismo de ação do aliscireno é descrito pela ligação deste ao local catalítico da renina, impedindo a clivagem do angiotensinogénio e consequentemente a formação de angiotensina II e aldosterona (Figura 8) (Brunton et al., 2011), o que se traduz na redução da pressão arterial.

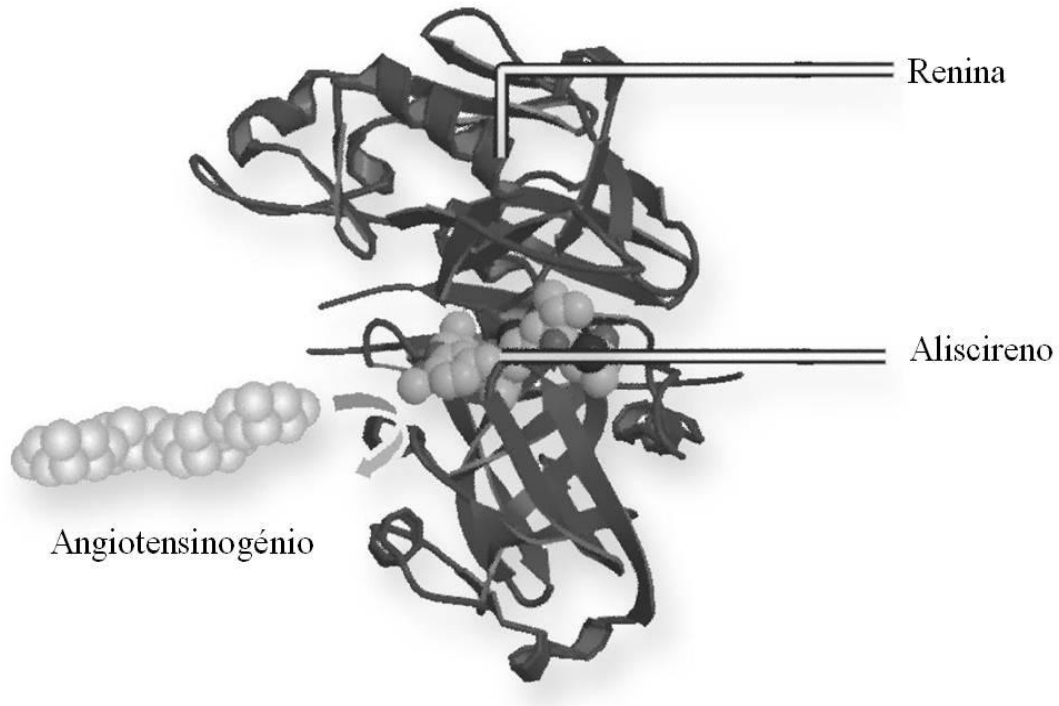


Figura 8 - Local de ação do aliscireno.

Adaptado de Ribeiro, A., 2007.

A premissa de que o aliscireno diminui o nível de atividade da renina plasmática resulta no conseqüente aumento da sua concentração plasmática, estando ainda por averiguar as possíveis complicações a longo prazo (Gradman et al., 2008).

A terapêutica com aliscireno bloqueia o aumento dos níveis de renina, reduzindo assim as quantidades de angiotensina I, angiotensina II e a atividade plasmática da renina (Novartis Pharmaceuticals, 2013). Comparativamente com os IECA e os ARA II, o aliscireno evidencia uma eficácia anti-hipertensora similar a todos os fármacos dos grupos IECA e ARA II (Duggan et al., 2010; Riccioni, 2011).

ii. Aliscireno: características químicas e farmacológicas

O aliscireno é uma octamida solúvel em água e pouco lipofílica - apresenta baixo peso molecular, o que a torna mais resistente à degradação intestinal (Gradman et al., 2008; Wood et al., 2003).

Após a administração oral, o aliscireno é absorvido rapidamente mas de modo muito incompleto, sendo a distribuição homogênea e atingindo a concentração plasmática máxima após 1 a 3 horas (Fisher e Hollenberg, 1995; Wood et al., 2003). A sua ligação às proteínas plasmáticas é moderada (47-51%) e independente da concentração (Fisher e Hollenberg, 1995; Vaidyanathan et al., 2008; Wood et al., 2003).

Sabe-se que o aliscireno apresenta uma $[IC_{50}]$ de 0,6 nmol/L, produz uma inibição de 50% e apresenta uma biodisponibilidade inferior a 3% ($\approx 2,6\%$), que é significativamente maior comparativamente aos inibidores da renina peptidomiméticos (Carmo e Ramalinho, 2010; Frampton e Curran, 2007; Gradman et al., 2008).

O tempo de semi-vida de eliminação do aliscireno é de 40 horas e o estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido em 7-8 dias após administração única diária, sendo o fator de acumulação aproximadamente 2 (Brunton et al., 2011; Carmo e Ramalinho, 2010).

Uma vez absorvido, o aliscireno é eliminado lentamente através da via hepatobiliar como composto inalterado (78%) e em menor percentagem, através de metabolismo oxidativo pelo citocromo P450, CYP3A4 (1,4%) (Brunton et al., 2011; Carmo e Ramalinho, 2010; Oparil et al., 2003). Apenas 0,6% da dose é recuperada na forma intacta na urina após administração oral (Carmo e Ramalinho, 2010) (Figura 9).

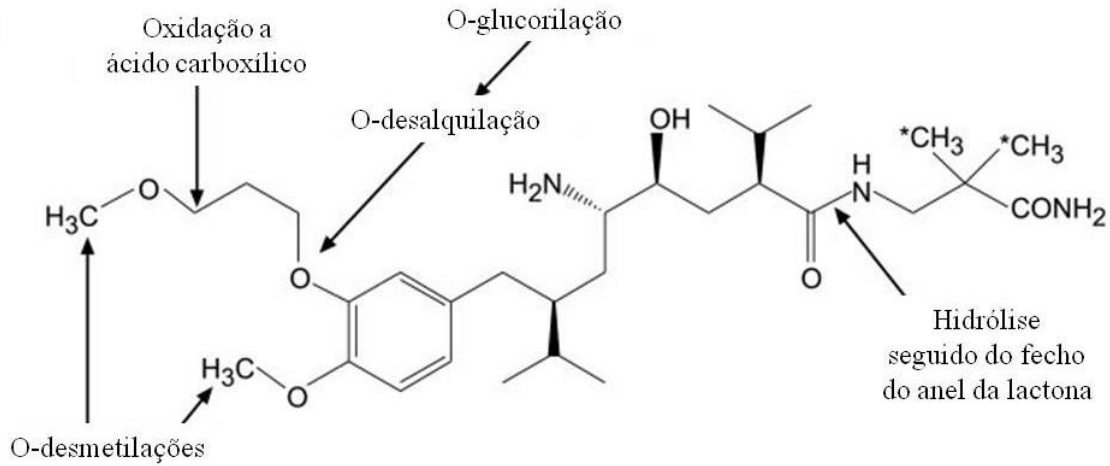


Figura 9 - Esquema sintetizado do metabolismo do aliscireno em humanos.

Adaptado de Waldmeier et al., 2007.

O aliscireno raramente é associado a alterações significativas dos parâmetros clínicos laboratoriais, sendo que não provoca efeitos relevantes no colesterol total, triglicerídeos ou no ácido úrico em jejum (Fisher e Hollenberg, 1995; Wood et al., 2003). Relativamente a outros parâmetros bioquímicos, a terapêutica com aliscireno pode originar pequenas reduções de hemoglobina e do hematócrito, sem registo de anemia (Fisher e Hllenberg, 1995; Wood et al., 2003).

Pode apresentar ainda algumas interações medicamentosas importantes que serão reportadas no subcapítulo seguinte.

iii. Aliscireno: principais efeitos colaterais e contraindicações

Os efeitos colaterais do aliscireno são iguais, independentemente do sexo ou idade, mesmo na faixa etária acima dos 65 anos, sendo o perfil de segurança e tolerabilidade de dose acima de 300mg/dia comparável à do placebo e aos bloqueadores dos recetores de angiotensina AT₁ (Gismondi e Oigman, 2011; Gradman et al., 2008).

Em geral, o aliscireno é bem tolerado, podendo contudo aumentar a incidência de diarreia (9,5%) face ao placebo (1,2%), especialmente em doses maiores que as recomendadas - superiores a 300 mg por dia, facto que se deve à principal via de excreção (Frampton e Curran, 2007; Gradman et al., 2008; Weir et al., 2007²).

Entre os efeitos adversos mais comuns podem também incluir-se eventos tais como nasofaringite, cefaleias, tonturas, fadiga, distúrbios gastrointestinais e erupção cutânea (Cheng, 2008). Similarmente a outros fármacos que atuam no SRAA, podem ocorrer episódios de hipercaliemia (níveis elevados de potássio no sangue) e comprometimento da função renal em pacientes com doenças nefrovasculares (Brown, 2008). A incidência de tosse pode ser maior que no placebo, mas substancialmente menor do que com os IECA (Frampton e Curran, 2007).

Os efeitos do aliscireno não são clinicamente relevantes relativamente aos níveis de colesterol HDL (lipoproteínas de elevada densidade, do inglês *High-density Lipoprotein*) e triglicérideos registados em jejum verificando-se, no entanto, pontuais anomalias laboratoriais incluindo um pequeno aumento da ureia sanguínea e creatinina sérica, pequenas reduções na hemoglobina e hematócrito, aumento do potássio sérico e aparecimento de cálculos renais (Buczko e Hermanowicz, 2006; Cagnoni et al., 2010).

As contraindicações referem estenose da artéria renal e gravidez, sendo de salientar que todos os inibidores diretos do SRAA podem causar lesões ou morte fetal, quando usados durante o segundo ou terceiro trimestres da gravidez (Cagnoni et al., 2010).

A hipotensão pode suceder em pacientes com deficiência de sal na dieta alimentar, pelo que os níveis de cloreto de sódio devem ser corrigidos antes do início do tratamento com aliscireno (Buczko e Hermanowicz, 2006; Cagnoni et al., 2010).

Ao nível das interações medicamentosas, o aliscireno apresenta um baixo potencial estando no entanto reportado que a atorvastatina aumenta os níveis plasmáticos de aliscireno e que este reduz a concentração de furosemida (Brown, 2008). Este IDR pode

ainda interferir com inibidores da glicoproteína-P (ciclosporina, cetoconazol, itraconazol, amiodarona, etc.) e, portanto, a utilização concomitante destes fármacos deverá ser monitorizada (Brown, 2008).

A co-administração de aliscireno com irbesartan reduz a concentração máxima de aliscireno até 50% após a administração em doses múltiplas, sendo que a administração de valsartan, ramipril, amlodipina, atenolol, hidroclorotiazida e digoxina não afeta significativamente a sua farmacocinética (Novartis Pharmaceuticals, 2013; Vaidyanathan et al., 2007).

No que respeita à revisão de segurança do aliscireno, o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) concluiu estar contraindicada a sua administração em indivíduos com diabetes e/ou insuficiência renal moderada a grave, quando associado a IECA ou ARA (Infarmed, 2013).

iv. Aliscireno: eficácia e segurança (ensaios clínicos)

O uso clínico do aliscireno revelou eficácia anti-hipertensora a longo prazo, representando comodidade posológica e efeitos protetores vasculares e renais (Carmo e Ramalinho, 2010). O potencial terapêutico do aliscireno em monoterapia ou combinado com outros anti-hipertensores é tema de investigação, objetivando a sua eficácia na prevenção de lesões provocadas pela hipertensão arterial (Ferrario et al., 2005). Por conseguinte, este fármaco é eficaz em monoterapia no tratamento de hipertensos com aumento da eficácia dependente da dose em 150-300 mg/dia - Dose Diária Recomendada (Brunton et al., 2011). É certo que, no que concerne à eficácia e tolerabilidade, o aliscireno é bem aceite pela generalidade dos hipertensos e permite uma diminuição considerável da pressão arterial (Kobrin et al., 1993).

Até à atualidade, diversos estudos e ensaios clínicos foram já efetuados no sentido de avaliar a eficácia e a segurança do aliscireno, quer em monoterapia controlada com placebo, com outros fármacos anti-hipertensores ou em combinação.

Relativamente aos ensaios clínicos para avaliação da eficácia do aliscireno em monoterapia, controlados por placebos, o aliscireno revelou-se eficaz no controlo da

pressão arterial, observando-se um efeito dependente da dose com o aumento de 150 mg/dia para 300 mg/dia.

As diferenças entre as duas doses de aliscireno e placebo foram estatisticamente significativas, exceto no estudo de Pool et al. (2007) para a diferença na redução da pressão arterial com a dose de 150 mg. A taxa de resposta (pressão arterial diastólica inferior a 90 mmHg e/ou redução igual ou superior a 10 mmHg em relação ao valor basal) e de controlo (pressão arterial inferior a 140/90 mmHg) foram superiores nas duas doses de aliscireno, sendo sempre estatisticamente significativas as diferenças entre a dose de 300 mg e o placebo (Gradman et al., 2005; Kushiro et al., 2006; Oh et al., 2007; Oparil et al., 2007; Pool et al. 2007; Villamil et al., 2007).

O estudo clínico denominado de ASTRONAUT - “Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes”, foi realizado com 1782 hipertensos hospitalizados e com insuficiência cardíaca crónica grave, tendo permitido avaliar o efeito do aliscireno na morte cardiovascular. Aos participantes em estudo foi administrado aliscireno ou placebo. Nas primeiras conclusões deste ensaio, foi possível comprovar que o aliscireno apresenta um perfil neuro-hormonal e hemodinâmico favorável, que poderia ser benéfico em pacientes hospitalizados com agravamento da insuficiência cardíaca (Gheorghide et al., 2011). Posteriormente, concluiu-se nos pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a adição da terapêutica com aliscireno, além da terapia padrão, não reduziu a morte devido a eventos cardiovasculares nem reduziu a re-hospitalização devido a insuficiência cardíaca em seis meses ou doze meses após a alta (Gheorghide et al., 2013).

O estudo ALOFT - “ALiskiren Observation of heart Failure Treatment” foi realizado em indivíduos com idade média de 68 anos e com pressão arterial sistólica de 129±17,4 mmHg. Acrescendo a isto, apresentavam insuficiência cardíaca, história clínica de hipertensão e concentração elevada do peptídeo natriurético cerebral, e tinham sido tratados previamente com IECA. (ou ARA II) e β-bloqueadores. O estudo clínico foi efetuado durante três meses comparando a eficácia do aliscireno (150 mg) e do placebo. Os benefícios observados na terapêutica com aliscireno evidenciaram um efeito neuro-hormonal favorável com redução do peptídeo natriurético tipo B (BNP), NT-proBNP (NT), atividade plasmática da renina e excreção de aldosterona em pacientes hipertensos com insuficiência cardíaca. Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na pressão arterial e bioquímica entre o aliscireno e o placebo,

no entanto, a associação do aliscireno a um IECA ou β -bloqueador revelou benefícios neuro-humorais e na insuficiência cardíaca, parecendo ser bem tolerado (McMurray et al., 2008).

No que respeita aos estudos controlados com outros fármacos anti-hipertensores, a eficácia do aliscireno em monoterapia foi comparada com a da HCTZ em doentes com hipertensão ligeira a moderada num ensaio clínico (Schmieder et al., 2009). Após duas a quatro semanas com placebo, os indivíduos recebiam aliscireno (150 mg) e HCTZ (12,5 mg) ou placebo. Ao fim de três semanas de tratamento, as doses foram aumentadas para 300 mg e 25 mg, respetivamente. Após doze semanas foi adicionada amlodipina a 5 mg, sendo aumentada para 10 mg às dezoito semanas nos doentes com pressão arterial não controlada. Passadas as doze semanas de tratamento em monoterapia, a redução da pressão foi significativamente superior com o aliscireno (Andersen et al., 2008; Duprez et al., 2008; Gradman et al., 2005; Oparil et al., 2007; Pool et al., 2007; Stanton et al., 2003; Schmieder et al., 2009; Uresin et al., 2007).

O aliscireno foi também avaliado em associação com a HCTZ durante oito semanas por Villamil et al. (2007), em 2776 indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos (indivíduos com valores de pressão arterial diastólica média igual ou superior a 95 mmHg e inferior a 109 mmHg). O estudo pressupôs a toma diária de aliscireno (75 mg, 150 mg ou 300 mg), HCTZ (6,25 mg, 12,5 mg ou 25 mg), a associação destas duas substâncias ativas, ou placebo. A redução da pressão arterial revelou-se mais eficaz na terapêutica com aliscireno, comparativamente ao placebo, sendo o tratamento combinado com aliscireno/HCTZ superior a ambas as monoterapias (redução de 21,2/14,3 mmHg para aliscireno-300/HCTZ-25), tendo resultado na redução de 10 mmHg e melhores taxas de controlo (pressão arterial inferior a 140/90 mmHg). Concluindo, o aliscireno em monoterapia demonstrou-se eficaz na redução da pressão arterial e o seu efeito foi consideravelmente maior quando combinado com a HCTZ (Villamil et al., 2007). A combinação do aliscireno com HCTZ tem um efeito intensificado na redução da pressão arterial, comparativamente com cada um deles, individualmente (Baldwin e Plosker, 2009).

Em relação aos estudos controlados com IECA, o aliscireno e o ramipril, em monoterapia, foram comparados em alguns ensaios clínicos. O estudo de Uresin et al. (2007) perspetivou a redução da pressão arterial em 837 hipertensos com idade igual ou superior a 60 anos, com diabetes mellitus e hipertensão leve a moderada, durante oito

semanas. Este incluiu o tratamento com aliscireno a 150 mg, passando para 300 mg às quatro semanas, ramipril 5 mg passando para 10 mg às quatro semanas e a combinação de ambos. O estudo de Andersen et al. (2008) inclui 842 doentes com hipertensão arterial ligeira a moderada, tratados com aliscireno (150 mg) ou ramipril (5 mg) cuja dose foi duplicada às seis semanas. Às doze semanas foi adicionada HCTZ a 12,5 mg, tendo posteriormente passado para 25 mg às dezoito semanas nos doentes com pressão arterial não controlada.

O estudo “Aliskiren for GERiatric LowERING of SyStolic hypertension”, de Duprez et al. (2008) foi efetuado em 901 doentes com hipertensão sistólica e idade igual ou superior a 65 anos, tendo como objetivo principal a comparação da eficácia anti-hipertensora do aliscireno 150 mg com ramipril 5 mg, cuja dose foi duplicada após quatro semanas. Às doze semanas foi adicionada HCTZ a 12,5 mg (passando a 25 mg após dezasseis semanas) e às vinte e duas semanas adicionada amlodipina 5 mg (passando a 10 mg após vinte e oito semanas) nos doentes com pressão arterial não controlada. O aliscireno foi superior ao ramipril na redução da pressão arterial sistólica avaliada entre as oito e as doze semanas nos três estudos e na redução da pressão arterial diastólica avaliada às doze semanas. A taxa de controlo da pressão arterial foi mais elevada com o aliscireno, sendo a diferença estatisticamente significativa no estudo AGELESS e a taxa de resposta foi significativamente superior nos doentes tratados com aliscireno no estudo de Uresin et al. (2007).

O estudo ATMOSPHERE - “Aliskiren Trial of Minimizing OutcomeS for Patients with HEart failure” tem como principal objetivo a avaliação da eficácia e segurança do aliscireno (150 mg ou 300 mg por dia) e do enalapril (10 mg duas vezes por dia) em monoterapia, e, do aliscireno quando associado ao enalapril. Este estudo incide sobre indivíduos com insuficiência cardíaca crónica e uma elevação do BNP ou NT cuja idade seja superior a 18 anos. É baseado em eventos com morte cardiovascular ou hospitalização devido a insuficiência cardíaca, monitorizando a alteração dos níveis plasmáticos de BPN. Trata-se de um ensaio clínico ainda em execução, pelo que ainda não é possível a obtenção de conclusões clinicamente revelantes e significativas (U.S. National Institutes of Health, 2013; Krum et al., 2011).

Foram ainda realizados estudos comparativos do aliscireno com os ARA II, em monoterapia e em associação. Segundo o estudo de Stanton et al. (2003), incluindo 117 doentes com hipertensão arterial ligeira a moderada, o aliscireno nas doses de 150mg e

300 mg/dia apresentou uma eficácia semelhante ao losartan (100 mg) ao fim de quatro semanas de tratamento.

Segundo Solomon et al. (2009), estudo ALLAY - “ALiskiren Left ventricular Assessment of hYpertrophy” foi realizado com 465 hipertensos com aumento da espessura da parede ventricular e um índice de massa corporal superior a 25 Kg/m², durante nove meses. Aos indivíduos foram administrados aliscireno (300 mg), losartan (100 mg) ou a sua combinação. O índice de massa do ventrículo esquerdo foi significativamente reduzido desde o início em todos os grupos terapêuticos, no entanto a redução desse índice não foi significativamente diferente para aliscireno/losartan e losartan em monoterapia, tendo ambos se revelado eficazes. A segurança e tolerabilidade foram semelhantes em todos os grupos de tratamento (Solomon et al., 2009).

Ainda em relação ao losartan, no estudo AVOID - “Aliskiren in the eValuation of prOteinuria In Diabetes”, participaram 599 indivíduos hipertensos, com diabetes mellitus tipo II e nefropatia, tendo recebido losartan (100mg por dia), aliscireno (150 mg por dia durante três meses, seguido de um aumento da dose para os 300 mg por dia durante mais três meses), ou placebo. O tratamento com aliscireno (300 mg por dia), quando comparado ao placebo, resultou numa redução da albumina/creatinina urinária comparativamente aos indivíduos que receberam placebo. Foi observada uma pequena diferença na pressão arterial entre os grupos de tratamento (redução de 2 mmHg na pressão arterial sistólica e 1 mmHg na pressão arterial diastólica, no grupo do aliscireno). Os efeitos adversos foram semelhantes entre os grupos em estudo. Deste estudo pode concluir-se que o aliscireno apresenta efeitos protetores a nível renal, que são independentes do seu efeito na redução da pressão arterial em hipertensos com diabetes mellitus tipo II e nefropatia (Parving et al., 2008).

Em 2005, Gradman et al. comparou a eficácia e segurança do aliscireno (150 mg, 300 mg ou 600 mg) com placebo e com irbesartan (150 mg), dosagem diária por via oral, em 652 pacientes com hipertensão leve a moderada (indivíduos com valores de pressão arterial diastólica média igual ou superior a 95 mmHg ou inferior a 110 mmHg), durante oito semanas. O aliscireno a 300 mg e 600 mg reduziu significativamente mais do que o irbesartan. De salientar ainda que a incidência de efeitos adversos e o número de pacientes que interromperam o tratamento foram semelhantes em todos os grupos. Em suma, a eficácia na redução da pressão arterial do aliscireno (150 mg) é comparável

à do irbesartan (150 mg) e do placebo, apresentando um perfil de segurança, eficácia e tolerabilidade em doentes com hipertensão leve a moderada, pelo que o aliscireno (150 mg) é tao eficaz como o irbesartan (150 mg) na redução da pressão arterial (Gradman et al., 2005).

Num estudo de Pool et al. (2007), o tratamento durante oito semanas com aliscireno nas doses de 150 mg e 300 mg/dia apresentou uma redução da pressão arterial semelhante à observada com o valsartan nas doses de 160 e 320 mg/dia. O mesmo foi observado no estudo de Oparil et al. (2007), que recorreu a 1797 pacientes com hipertensão, durante quatro semanas, recebendo uma dose diária de 150 mg de aliscireno, 160 mg de valsartan, uma combinação de aliscireno/valsartan (150 mg/160 mg) ou placebo. Sabe-se que 196 pacientes interromperam o tratamento (53 no grupo do aliscireno, 43 no grupo do valsartan, 37 no grupo da combinação e 63 no grupo placebo), sobretudo devido à falta de efeito terapêutico. A combinação de aliscireno/valsartan (300 mg/320 mg, respetivamente) reduziu significativamente a pressão arterial diastólica (12,2 mmHg) comparativamente a qualquer monoterapia estudada. Os efeitos adversos e as alterações laboratoriais foram semelhantes em todos os grupos. Por conseguinte, a combinação do aliscireno e valsartan em doses máximas recomendadas proporciona maior redução na pressão arterial comparativamente à monoterapia, verificando-se um perfil de tolerabilidade semelhante ao obtido com o aliscireno e o valsartan isoladamente (Oparil et al., 2007).

No que se refere a estudos comparativos entre o aliscireno e um β -bloqueador, Dietz et al. (2008) comparou o aliscireno (150 mg, uma vez por dia) com o atenolol (a 50 mg), ou a combinação destes (150 mg/50 mg, respetivamente), durante seis semanas, avaliando a redução da pressão arterial em 694 hipertensos (indivíduos com valores de pressão arterial diastólica média igual ou superior a 95 mmHg ou inferior a 110 mmHg). A redução da pressão arterial sistólica com aliscireno/atenolol foi significativamente maior do que a redução com aliscireno e atenolol em monoterapia, sendo a redução da pressão arterial diastólica maior no atenolol do que com aliscireno. Este estudo permite concluir que a inibição direta da renina com aliscireno pode ser uma alternativa viável aos β -bloqueadores no tratamento da hipertensão arterial não complicada, podendo ainda recorrer-se a uma terapêutica combinada de aliscireno e atenolol de modo a melhorar a redução da pressão arterial sistólica (Dietz et al., 2008).

A revisão da segurança do aliscireno foi iniciada em dezembro de 2011, após o Titular da AIM anunciar o término antecipado do ensaio clínico ALTITUDE - “ALiskiren Trial In Type 2 diabetes Using cardiovascular and renal Disease Endpoints” (Infarmed, 2013). O propósito do estudo clínico ALTITUDE era determinar se o aliscireno, em comparação com placebo, se revelaria eficaz no tratamento da hipertensão arterial, quando associado a outras patologias e concomitante com outras classes de fármacos (Food and Drug Administration, 2013). Este estudo foi desenvolvido em 36 países, onde estavam inscritos 8561 doentes. Este ensaio incluía homens e mulheres com idade superior a 35 anos, com diabetes mellitus tipo II, alteração da função renal (evidências de microalbuminúria ou macroalbuminúria) e/ou doença cardiovascular, sendo o principal objetivo avaliar a segurança do aliscireno quando associado a terapêutica farmacológica com IECA ou ARA II (Hans-Henrik Parving et al., 2012). A interrupção do ensaio clínico deveu-se a resultados que demonstravam não existir benefícios no tratamento com o duplo bloqueio do SRAA, verificando-se ainda a ocorrência de mais casos de AVC, complicações renais, hipercaliemia e hipotensão, comparativamente com os doentes que tomavam placebos (Infarmed, 2013).

Apesar de todos os estudos e ensaios clínicos já existentes (Tabela 5), as dúvidas que restam sobre a confiança da utilização do aliscireno prendem-se com a compreensão incompleta do seu mecanismo de ação e o seu efeito a longo prazo ao nível das lesões cardiovasculares, atendendo ao facto de atuar como um inibidor da renina, expectavelmente, poderá revelar-se particularmente eficaz na redução de eventos cardiovasculares (Gradman et al., 2008).

Patologia(s)	Número indivíduos	Duração	Tratamento (mg/dia)	Resultados	Referências
Hipertensão Insuficiência cardíaca crônica grave	1.782		Aliscireno Placebo	Benefícios neuro-humorais Benefícios na insuficiência cardíaca	Estudo ASTRONAUT (Gheorghiade et al., 2011)
Hipertensão Insuficiência cardíaca Outra terapêutica anti-hipertensiva associada (IECA ou β-bloqueador)			Aliscireno (150) Placebo	Não relevante na pressão arterial Benefícios neuro-humorais Benefícios na insuficiência cardíaca	Estudo ALOFT (McMurray et al., 2008)
Hipertensão	652	8 semanas	Aliscireno (150, 300, 600) Ibessartan (150) Placebo	Reduz eficazmente a pressão arterial Efeito anti-hipertensor do aliscireno (150mg) e ibessartan (150mg) são semelhantes Maior efeito anti-hipertensor no aliscireno (300mg e 600mg) do que no ibessartan (150mg)	Gradman et al., 2005)
Hipertensão Diabetes mellitus	837	4 semanas	Aliscireno (150, 300) Ramipril (5, 10) Aliscireno/Ramipril	Maior redução da pressão arterial na terapêutica combinada do que em monoterapia	(Utesin et al., 2007)
Hipertensão	1.797	4 semanas	Aliscireno (150) Valsartan (160) Losartan/Aliscireno Placebo	Maior redução da pressão arterial na terapêutica combinada do que em monoterapia	(Oparil et al., 2007)
Hipertensão	2.776	8 semanas	Aliscireno (75, 150, 300) HCTZ (6,25, 12,5,25) Aliscireno/HCTZ Placebo	Maior redução da pressão arterial na terapêutica combinada do que em monoterapia	(Villarull et al., 2007)
Hipertensão Aumento da espessura ventricular esquerda	465	9 meses	Aliscireno (300) Losartan (100) Aliscireno/Losartan	Redução da pressão arterial relativamente homogênea Redução do tórax muscular do ventrículo esquerdo com idêntica extensão em todos os grupos	Estudo ALLAY (Solomon et al., 2009)
Hipertensão Diabetes mellitus tipo II Nefropatia	599	6 meses	Aliscireno (150, 300) Losartan (100) Aliscireno/Losartan	Maior redução da pressão arterial na terapêutica combinada do que em monoterapia Aliscireno revela efeito nefroprotetor	Estudo Avvoid (Parving et al., 2008)
Hipertensão Insuficiência cardíaca BNP ou NT elevados			Aliscireno (300) Enalapril (20) Aliscireno/Enalapril	Maior redução da pressão arterial na terapêutica combinada do que em monoterapia Aliscireno revela efeito nefroprotetor	Estudo ATMOSPHERE (Krum et al., 2011)
Hipertensão Diabetes mellitus tipo II Alteração da função renal Doença cardiovascular	8.561	Interrompido	Aliscireno Placebo	Ocorrência de mais casos de AVC Complicações renais Hipercalcemia Hipertensão	Estudo ALTITUDE (Hans-Henrik Parving et al., 2012)

Tabela 5 - Esquematização síntese dos estudos clínicos relacionados com o aliscireno.

A tabela seguinte permite avaliar o custo atual de diferentes classes de anti-hipertensores, sendo o parâmetro económico cada vez mais condicionante e um fator bastante relevante aquando da prescrição medicamentosa e da compra em farmácia comunitária.

A tabela contempla um custo de um único laboratório, Sandoz®, que foi aleatoriamente escolhido, por forma a minimizar as discrepâncias na comparação dos diferentes fármacos, podendo constatar-se que a terapêutica com aliscireno fica mais dispendiosa comparativamente a outras classes de fármacos que atuam no SRAA (Tabela 6).

Medicamento	Preço de Venda ao Público	Custo com receita (regime geral)	Custo com receita (regime reformado)
Rasilez® 150mg (28 comprimidos)	20,99€/28 dias	6,51€/28 dias	3,36€/28 dias
Rasilez® 300mg (28 comprimidos)	28,05€/28 dias	8,70€/28 dias	4,49€/28 dias
Rasilez/HCTZ® 150mg/12,5mg (28 comprimidos)	20,98€/28 dias	6,50€/28 dias	3,36€/28 dias
Rasilez/HCTZ® 300mg/12,5mg (28 comprimidos)	28,05€/28 dias	8,70€/28 dias	4,49€/28 dias
Ramipril Sandoz ® 5mg (60 comprimidos)	5,10€/60 dias	1,31€/60 dias	0,00€/60 dias
Ramipril Sandoz ® 10mg (60 comprimidos)	9,40€/60 dias	1,13€/60 dias	0,00€/60 dias
Ramipril/HCTZ Sandoz ® 5mg/25mg (60 comprimidos)	9,52€/56 dias	2,96€/56 dias	0,50€/56 dias
Losartan Sandoz ® 50mg (60 comprimidos)	5,10€/60 dias	1,46€/60 dias	0,09€/60 dias
Losartan/HCTZ Sandoz ® 50/12,5mg (30 comprimidos)	4,17€/30 dias	1,72€/30 dias	1,19€/30 dias

Tabela 6 - Estudo simplificado e comparativo do custo do IDR, IECA e ARA II.

Consultado no sistema informático Sifarma 2000® em 25/06/2013.

III. Conclusão

O desenvolvimento da hipertensão arterial está relacionado com a integração da pré-disposição genética do indivíduo no seu contexto ambiental e está envolvida no desenvolvimento ou agravamento de doenças cardiovasculares e renais, tornando-se de suma importância que a lesão de órgãos-alvo seja precocemente avaliada.

O impacto desta patologia na sociedade atual e a sua elevada prevalência faz com que todas as recomendações reconheçam a necessidade de um controlo contínuo da pressão arterial, por meio de terapêutica não-farmacológica ou farmacológica (independentemente da classe de fármacos utilizada). O objetivo primário do tratamento da hipertensão arterial é, portanto, a redução da morbidade e mortalidade de origem cardiovascular no paciente hipertenso, com base na redução dos valores de pressão arterial.

O SRAA medeia os mecanismos que conduzem à remodelação vascular e cardíaca, tornando-se assim um alvo no tratamento da pressão arterial elevada e na redução da progressão da doença. Dentro dos fármacos que atuam no SRAA, a classe dos IDR suprimem o sistema no seu ponto de ativação, apresentando potencial na redução da atividade plasmática da renina e, conseqüentemente, nos níveis plasmáticos de angiotensina I, angiotensina II e aldosterona, influenciando na diminuição da pressão arterial no paciente hipertenso.

Acredita-se ainda que esta classe atua complementarmente à ação dos IECA, assegurando um bloqueio mais completo e eficaz. Esta categoria de anti-hipertensores é representada atualmente pelo aliscireno, único representante da classe disponível para uso clínico. O aliscireno revelou-se, de facto, eficaz no controlo da hipertensão arterial, evidenciando vantagens quando combinado com outras classes de anti-hipertensores, o que minimiza os riscos e danos dos órgãos-alvo na referida patologia.

Como afirma Stanton (2003), o aliscireno concerne uma alternativa terapêutica no tratamento da hipertensão, nefropatia diabética, doenças isquémicas coronárias e insuficiência cardíaca, apresentando a capacidade de se ligar à renina plasmática e evitando assim a formação gradual de angiotensina. Acresce ainda grande relevância clínica do aliscireno se revelar útil como terapia de substituição em pacientes intolerantes aos IECA e ARA II, para o tratamento da desordem em que a angiotensina

II contribui para a patogénese e para a prevenção secundária de doenças cardiovasculares, tal como mencionou Buczko and Hermanowicz (2006). Verificou-se ainda que os inibidores da renina são mais eficazes na prevenção da produção de angiotensina I e angiotensina II e ainda há apontamentos clínicos que indicam possíveis efeitos cardio e nefroprotetores descritos por Cheng (2008) e Staessen et al. (2006).

Ainda que não haja, até ao momento, um estudo de longo prazo para avaliar os efeitos de aliscireno, Cheng (2008) recomenda a utilização deste isoladamente ou em combinação com outros anti-hipertensores em paciente com hipertensão ligeira a moderada. Posto isto, assume-se o potencial do aliscireno para se tornar o primeiro IDR por via oral que proporciona uma verdadeira alternativa aos IECA e ARA II na terapia da hipertensão e doenças cardiovasculares e renais. No entanto, em consonância com o que o estudo ALTITUDE veio demonstrar, não existem portanto benefícios no tratamento concomitante com aliscireno, e IECA ou ARA II, nos doentes com diabetes e/ou insuficiência renal moderada a grave, dado que se verificou a ocorrência de efeitos adversos relevantes, nomeadamente com o aumento da suscetibilidade a AVC, a nível de complicações renais, hipercalemia e até episódios de hipotensão (Infarmed, 2013).

Considerando a relevância comunitária da hipertensão arterial, torna-se essencial a adoção de métodos multiprofissionais nos cuidados de saúde, particularmente na classe farmacêutica. Sendo uma profissão privilegiada no que respeita ao contacto com o paciente, o farmacêutico deve informar os utentes para a problemática, suas consequências e comportamentos a adotar.

Por se tratar de uma doença multifatorial, a sensibilidade populacional para quadros clínicos de hipertensão arterial deverá ser promovida por meio de ações individualizadas, de modo a atender às necessidades específicas de cada hipertenso.

No entanto, o principal entrave ao controlo da hipertensão arterial em farmácia comunitária centra-se na implementação da motivação para controlar a patologia e na adoção de atitudes de mudança de hábitos e estilo de vida. Acresce ainda a dificuldade em inculcar a consciencialização da importância da adesão real ao tratamento farmacoterapêutico, sobretudo por motivos maioritariamente económicos. Neste parâmetro em específico, é certo que a terapêutica farmacológica com aliscireno é bem mais dispendiosa para o hipertenso, comparativamente a um IECA ou um ARA II.

No âmbito profissional, o farmacêutico desempenha um papel fundamental na distribuição da informação correta e fidedigna no que respeita ao controlo da pressão arterial, devendo delinear o perfil clínico e registar as medições dos seus habituais pacientes hipertensos. Maioritariamente, o preço dos medicamentos anti-hipertensores é o motivo da não adesão à terapêutica farmacológica, pelo que o farmacêutico deve ainda auxiliá-los na seleção dos medicamentos enquadrados na sua situação económica em particular. Tem ainda a responsabilidade de motivar o hipertenso (sobretudo idosos), para a correta toma dos medicamentos, bem como desenvolver estímulos no paciente para manutenção correta da terapêutica, muitas vezes dificultada pelo descuido ou abandono familiar.

Cabe-nos farmacêuticos, enquanto profissionais de saúde e indivíduos pertencentes a uma sociedade que atravessa um período extremamente complexo, motivar, apoiar e promover hábitos de vida saudáveis, promovendo bons cuidados de saúde e prevenindo a necessidade para os cuidados de doença.

IV. Referências bibliográficas

1. Livros

Bruce, D., *et alii.* (2002). Medicamentos para Tratamento da Hipertensão. *In:* Bruce, D., *et alii.* (Ed.). *Fundamentos de Farmacologia*. Lusociência, pp. 291-312.

Brunton, L., *et alii.* (2011). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. 12ª Edição, The McGraw.Hill Companies, Inc., New York, pp. 669-908.

Guimarães, S., *et alli.* (2006). *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*. 5ª Edição, Porto Editora, pp. 428-441.

Katzung, B., *et alii.* (2009). *Basic and clinical pharmacology*. 11ª Edição, Artmed/Mcgraw-hill, pp. 167-183.

Kutty, K. *et alii.* (2005). Hipertensão. *In:* Kutty, K. *et alli.* (Ed.). *Kochar - Tratado de Medicina Interna*. 4ª Edição. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan S.A., pp. 624-631.

Silva, P. (1998). *Farmacologia*. 5ª Edição. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan.

Spinosa, H., *et alii.* (1999). *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. 2ª Edição. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan S.A.

2. Artigos Científicos

Andersen, K., *et alii.* (2008). Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct rennin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *Journal of Hypertension*, 26, pp. 589-599.

Azizi, M. *et alii.* (2011). Advantages and limitations of renin inhibition with aliskiren. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 69(3), pp.142-150.

Baldwin, C., Plosker, G. (2009). Aliskiren/hydrochlorothiazide combination: in mild to moderate hypertension. *Drugs*, 69(7), pp. 833-841.

Barrios, V., Escobar, C. (2011). Aliskiren in the management of hypertension. *American Journal Cardiovascular Drugs*, 10(6), pp. 349-358.

Brown, M. (2008). Aliskiren. *Circulation*, 118, pp. 773-784.

Brunetti, N., *et alii.* (2011). Direct renin inhibition: update on clinical investigations with aliskiren. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 18(3), pp. 424-437.

Buczko, W. e Hermanowicz, J. (2006). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aliskiren, an oral direct renin inhibitor. *Pharmacological Reports*, 60, pp. 623-631.

Burnier, M., *et alii.* (1994). The advantage of the angiotensin II antagonism. *Journal of Hypertension*, 12, pp. 7-15.

Cagnoni, F., *et alii.* (2010). Blocking the RAAS at different levels: an update on the use of the direct renin inhibitors alone and in combination. *Vascular Health and Risk Management*, 6, pp. 549-559.

Campbell, D. (1987). Circulating and tissue angiotensin systems. *The Journal of Clinical Investigation*, 79, pp. 1-6.

Carmo, P., Ramalinho, V. (2010). Aliscireno: o primeiro inibidor directo da renina na prática clínica. *Revista Portuguesa de hipertensão e risco cardiovascular*, 15(janeiro/fevereiro), pp. 10-21.

Chaudhary, K. *et alii.* (2010). Is there a future for direct renin inhibitors? *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 19(5), pp. 653-661.

- Cheng, J. *et alii*. (2008). Aliskiren: Renin Inhibitor for Hypertension Management. *Clinical Therapeutics*, 30(1).
- Clozel, J., Fischl, W. (1993). Comparative effects of three different potent renin inhibitors in primates. *Hypertension*, 22(1), pp. 9-17.
- Danser, A., *et alii*. (1994). Cardiac renin and angiotensins: uptake from plasma versus *in situ* synthesis. *Hypertension*, 24, pp. 37-48.
- Dietz, R., *et alii*. (2008). Effects of the direct renin inhibitor aliskiren and atenolol alone or in combination in patients with hypertension. *Journal Renin Angiotensin Aldosterone System*, 9(3), pp. 163-175.
- Duggan, S., *et alii*. (2010). Aliskiren: a review of its use as monotherapy and as combination therapy in the management of hypertension. *Drugs*, 70(15), pp. 2011-2049.
- Duprez, D., *et alii*. (2008). The AGELESS study: The effect of aliskiren vs ramipril alone or in combination with hydrochlorothiazide and amlodipine in patients ≥ 65 years of age with systolic hypertension. *Circulation*, 118(18), pp. 886-887.
- Ferrario, C., *et alii*. (2005). Advances in biochemical and functional roles of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7) in regulation of cardiovascular function. *American Journal Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, pp. 289-329.
- Fisher, N., Hollenberg, N. (1995). Renal vascular responses to renin inhibition with zankiren in men. *Journal of Clinical Pharmacology*, 57, pp. 342-348.
- Frampton, J., Curran, M. (2007). Aliskiren: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs*, 67(12), pp. 1767-1792.
- Gheorghiade, M., *et alii*. (2013). Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *Journal American Medicine Association*, 309(11), pp. 1125-1135.
- Gheorghiade M., *et alii*. (2011). Rationale and design of the multicentre, randomized, doubleblind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). *European Journal of Heart Failure*, 13, pp. 100-106.
- Giestas, A. *et alii*. (2010). Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e sua modulação farmacológica. *Acta Médica Portuguesa*, 23, pp. 677-688.

- Gismondi, R., Oigman, W. (2011). Inibidores diretos da renina no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 10, pp. 81-84.
- Glassman, H., *et alii.* (1990). Clinical pharmacology of enalkiren, A novel dipeptide renin inhibitor. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 16(4), pp. 76-81.
- Gonçalves, M. (2002). Marcadores Genéticos da Hipertensão Arterial: que Futuro? *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 21(1), pp. 39-43.
- Gradman, A., *et alii.* (2008). Current concepts: rennin inhibition in the treatment of hypertension. *Current Opinion in Pharmacology*, 8, pp. 120-126.
- Gradman, A., *et alii.* (2005). Aliskiren, a novel orally effective rennin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*, 111, pp. 1012-1018.
- Hamet, P. (2008). Direct renin inhibition: Mechanistic advantages and disadvantages compared with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. *Canadian Journal of Cardiology*, 24.
- Hans-Henrik Parving, *et alii.* (2012). Cardiorenal End points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 367, pp. 2204-2213.
- Himmelman, A., *et alii.* (1996). Remikiren (Ro 42-5892)--an orally active renin inhibitor in essential hypertension. Effects on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system. *American Journal of Hypertension*, 9(6), pp. 517-522.
- Jadhav, M., *et alii.* (2012). Aliskiren, the first direct renin inhibitor for treatment of hypertension: the path of its development. *Journal of Postgraduate Medicine*, 58(1), pp. 32-38.
- Jagadeesh, G., *et alii.* (2012). How well do aliskiren's purported mechanisms track its effects on cardiovascular and renal disorders? *Cell Signaling Technology*, 24(8), pp. 1583-1591.
- Jensen, C., *et alii.* (2008). Aliskiren: the first rennin inhibitor for clinical treatment. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7, pp. 399-410.

- Johnston, Cl. (1992). Franz Volhard Lecture. Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. *Journal of Hypertension Supplement*, 10(7), pp. 13-26.
- Kobrin, I., *et alii.* (1993). Effects of an orally active rennin inhibitor, Ro 42-5892, in patients with essential hypertension. *American Journal of Hypertension*, 6, pp. 349-356.
- Krum, H., *et alii.* (2011). Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to minimize outcomes in patients with heart failure (atmosphere) study. *European Journal of Heart Failure*, 13, pp. 107-114.
- Kushiro, T., *et alii.* (2006). Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertensive Research*, 29, pp. 997-1005.
- Laragh, J. (1991). Renin system blockade as a therapy strategy past present and future. *American Journal of Hypertension*, 4, pp. 273-274.
- Lin, C., Frishman, W. (1996). Renin inhibition: a novel therapy for cardiovascular disease. *American Heart Journal*, 131(5), pp. 1024-1034.
- Luetscher, J., *et alii.* (1985). Increased plasma inactive rennin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *New England Journal of Medicine*, 312, pp. 1412-1417.
- MacFadyen, R., *et alii.* (1995). Responses to an orally active renin inhibitor, remikiren (Ro 42-5892), after controlled salt depletion in humans. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 25(3), pp. 347-353.
- Macedo, E., *et alii.* (2007). Prevalência, Conhecimento, Tratamento e Controlo da Hipertensão em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 26(1), pp. 21-39.
- Mathias, W., *et alii.* (2003). Value of rapid beta-blocker injection at peak dobutamine-atropine stress echocardiography for detection of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 41, pp. 1583-1589.
- McMurray, J., *et alii.* (2008). Effects of the oral direct rennin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circulation Heart Fail*, 1, pp. 17-24.

- Müller, D., Luft F. (2006). Direct renin inhibitor with Aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1, pp. 221-228.
- Nguyen, G., *et alii.* (2002). Pivotal role of the rennin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to rennin. *Journal of Clinical Investigation*, 109, pp. 1417-1427.
- Nogueira, B. (2004). Farmacogenética anti-hipertensiva. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 23(12), pp. 1621-1630.
- Oh, B., *et alii.* (2007). Aliskiren, an oral rennin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 49, pp. 1157-1163.
- Oparil, S., *et alii.* (2007). Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial. *Lancet*, 370, pp. 221-229.
- Oparil, S., *et alii.* (2003). Pathogenesis of hypertension. *Annals of Internal Medicine*, 139, pp. 761-776.
- Ortega, K., Júnior, D. (2007). Hipertensão arterial refratária. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 10(2), pp. 46-50.
- Parving, H., *et alii.* (2008). Aliskiren combined with Losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 358, pp. 2433-2446.
- Paul, M., *et alii.* (2006). Physiology of local renin angiotensin systems. *Physiological Reviews*, 86, pp. 747-803.
- Pierin, A., *et alii.* (2007). The useful effect of home blood pressure measurement in the control of hypertension. *Revista de Hipertensão*, 10(2), pp. 62-65.
- Polónia, J., *et alii.* (2006). Normas sobre Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial da Sociedade Portuguesa de Hipertensão. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 25(6), pp. 649-660.
- Pool, J., *et alii.* (2007). Aliskiren, an orally effective rennin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *American Journal of Hypertension*, 20, pp. 11-20.

- Rahuel, J., *et alii*. (2000). Structure-based drug design: the discovery of novel nonpeptide orally active inhibitors of human renin. *Chemistry & Biology*, 7(7), pp. 493-504.
- Ramírez-Sánchez, M., *et alii*. (2013). The Renin-Angiotensina System: New Insight into Old Therapies. *Current Medicinal Chemistry*.
- Ramos, E., Barros, H. (2005). Prevalência de Hipertensão Arterial em Adolescentes de 13 anos da Cidade do Porto. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 24(9), pp. 1075-1087.
- Ribeiro, A. (2007). Bloqueadores directos da renina: uma nova arma para combater velhos inimigos. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 10(2), pp. 44-45.
- Ribeiro, J., Florêncio, L. (2000). Bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT1. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 7(3), pp. 293-302.
- Riccioni, G. (2011). Aliskiren in the treatment of hypertension and organ damage. *Cardiovascular Therapeutics*, 29(1), pp. 77-87.
- Rolim, L., *et alii*. (2007). Hipertensão e exercício: custos do tratamento ambulatorial, antes e após a adopção da prática regular e orientada de condicionamento físico. *Revista de Hipertensão*, 10(2), pp. 54-61.
- Rongen, G., *et alii*. (1995). Clinical pharmacokinetics and efficacy of renin inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics*, 29(1), pp. 6-14.
- Shafiq, M., *et alii*. (2008). Oral Direct Renin Inhibition: Premise, Promise, and Potential Limitations of a New Class of Antihypertensive Drug. *The American Journal of Medicine*, 121(4), pp. 265-271.
- Schmieder, R., *et alii*. (2009). Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct rennin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation*, 119, pp. 417-425.
- Solomon, S., *et alii*. (2009). Effect of the direct rennin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 119, pp. 530-537.
- Staessen, J., Richart, T. (2006). Oral renin inhibitors. *Lancet*, 368(9545), pp. 1449-1456.

Stanton, A., *et alii.* (2003). Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral rennin inhibitor, aliskiren. *Hypertension*, 42, pp. 1137-1143.

Taylor, A., *et alii.* (2011). Angiotensin receptor blockers: pharmacology, efficacy, and safety. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, 13(9), pp. 677-686.

Taylor, A., Pool, J. (2012). Clinical role of direct renin inhibition in hypertension. *American Journal of Therapeutics*, 19(3), pp. 204-210.

Uresin, Y., *et alii.* (2007). Efficacy and safety of the direct rennin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *Journal of the Renin Angiotensin Aldosterone System*, 8, pp. 190-198.

Vaidyanathan, S., *et alii.* (2008). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of aliskiren. *Clinical Pharmacokinetics*, 23(358), pp. 515-531.

Vaidyanathan, S., *et alii.* (2007). Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of the Novel Oral Direct Renin Inhibitor Aliskiren in Elderly Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 47, pp. 453-460.

Vaz, D., *et alii.* (2005). Factores de Risco: Conceitos e Implicações Práticas. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 21(1), pp. 39-43.

Villamil, A., *et alii.* (2007). Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *Journal of Hypertension*, 25, pp. 217-226.

Walmeier, F., *et alii.* (2007). Absorption, distribution, metabolism and elimination of the direct renin inhibitor aliskiren in healthy volunteers. *Drug Metabolism and disposition*, 35(8), pp. 1418-1428.

Wakerlin, G. (1958). Antibodies to renin as proof of the pathogenesis of sustained renal hypertension. *Circulation*, 17(4), pp. 653-657.

Webb, D., *et alii.* (1985). A study of the rennin inhibitor H142 in man. *Journal of Hypertension*, 3(6), pp. 653-658.

¹Weir, M. (2007). Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? *Clinical Therapeutics*, 29(9), pp. 1803-1824.

²Weir M., *et alii.* (2007). Antihypertensive efficacy, safety, and tolerability of the oral direct rennin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis. *Journal of the American Society of Hypertension*, 1, pp. 264-277.

Werner, C., *et alii.* (2010). Optimal antagonism of the Renin-Angiotensin-aldosterone system: do we need dual or triple therapy? *Drugs*, 70(10), pp. 1215-1230.

Wood, J., *et alii.* (2003). Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective rennin inhibitor. *Biochemical of Biophysical Research Communications*, 308(4), pp. 698-705.

Wood, J., *et alii.* (1985). Effects of a specific and long-acting renin inhibitor in the marmoset. *Hypertension*, 7(5), pp. 797-803.

3. Consulta Online

Azevedo, M., Mesquita N. (2010). Seguimento do utente hipertenso: revisão baseada da evidência. *Revista Portuguesa de hipertensão e risco cardiovascular*, 17. [Em linha]. Disponível em <http://www.sphta.org.pt/pdf/SPHTA_17_2010_0506.pdf>. [Consultado em 06/03/2013].

Bial. [Em linha]. Disponível em <<http://www.bial.com/pt/>>. [Consultado em 17/06/2013].

Breatheasy™, Control-Your-Blood-Pressure [Em linha]. Disponível em <<http://www.control-your-blood-pressure.com/>>. [Consultado em 26/03/2013].

Drug Bank. [Em linha]. Disponível em <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB01258>>. [Consultado em 25/07/2013].

Euroclinx. [Em linha]. Disponível em <<http://www.euroclinx.com.pt/>>. [Consultado em 09/03/2013].

European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ema.europa.eu/ema/>>. [Consultado em 19/03/2013].

European Patent Office. [Em linha]. Disponível em <<http://www.epo.org/index.html>>. [Consultado em 14/03/2013].

Food and Drug Administration. [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov/default.htm>>. [Consultado em 18/06/2013].

Infarmed. [Em linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt/>>. [Consultado em 25/02/2013 e 26/03/2013].

Ministério da Saúde. [Em linha]. Disponível em <<http://www.dgs.pt/>>. [Consultado em 24/02/2013].

Novartis Pharmaceuticals. [Em linha]. Disponível em <<http://www.pharma.us.novartis.com/>>. [Consultado em 20/03/2013].

Portal da Educação. [Em linha]. Disponível em <<http://portaleducacao.com.br/>>. [Consultado em 27/02/2013].

Sá, D., *et alii.* (2010). Casuística de um ano de consulta de hipertensão arterial: a atualidade em revista. *Revista Portuguesa de hipertensão e risco cardiovascular*, 19. [Em linha]. Disponível em <http://www.sphta.org.pt/pdf/SPHTA_19_2010_0910.pdf>. [Consultado em 06/03/2013].

U.S. National Institutes of Health. [Em linha]. Disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct2/>. [Consultado em 23/07/2013].

World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/en/>>. [Consultado em 24/02/2013].



Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013