

Alisquireno: uma nova alternativa terapêutica para o tratamento da hipertensão

Aliskiren: a new therapeutic approach for the treatment of hypertension

Wandyer Renan Menezes Loureiro¹

Ricardo Wagner²

RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica de alta prevalência, sendo considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento de outras doenças cardiovasculares. O objetivo do tratamento da HAS além do controle dos níveis pressóricos é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular. Existem no mercado diversos medicamentos anti-hipertensivos com diferentes mecanismos de ação, porém os efeitos adversos e as interações medicamentosas são uma das dificuldades encontradas pelo clínico durante a escolha terapêutica para o tratamento dessa doença. Nesse contexto, o desenvolvimento de drogas mais efetivas, faz-se necessário para uma melhor adesão terapêutica. Atualmente uma nova classe foi desenvolvida, os inibidores seletivos da renina. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre essa nova classe comparando-a com os demais anti-hipertensivos já comercializados. O alisquireno é o representante dessa nova classe, ele reduz os níveis de atividade da renina, e conseqüentemente os valores da angiotensina I e II. Diversos estudos mostraram sua efetividade tanto na monoterapia quanto associado a outros fármacos, para o tratamento da HAS leve a moderada.

Palavras-chave: tratamento hipertensão; novos tratamentos; alisquireno.

¹ Acadêmico de Farmácia da Faculdade Integrada do Brasil – UNIBRASIL, Curitiba (PR) Email: wandhyer@yahoo.com.br

² Farmacêutico- Bioquímico e Professor do Curso de Farmácia da Faculdade Integrada do Brasil – UNIBRASIL.

ABSTRACT

Hypertension is a chronic disease of high prevalence and is considered an important risk factor for developing other cardiovascular diseases. The goal of treatment of hypertension beyond the control of blood pressure is the reduction of cardiovascular morbidity and mortality. There are different market antihypertensive drugs with different mechanisms of action, but adverse effects and drug interactions are one of the difficulties encountered by the clinician during the therapy to treat this disease. In this context, the development of more effective drugs, it is necessary for better adherence. Currently a new class was developed, selective inhibitors of renin. Thus, the objective was to review literature on this new class by comparing it with other antihypertensive drugs already marketed. The aliskiren is representative of this new class, it reduces the levels of renin activity, and hence the values of angiotensin I and II. Several studies have shown its efficacy in monotherapy and in combination with other drugs to treat mild to moderate hypertension.

Keywords: hypertension treatment, new treatments and aliskiren.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica de alta prevalência em praticamente todas as populações. Estima-se que cerca de 50 milhões de norte americanos possuem hipertensão arterial ⁽¹⁾. Sendo que, cerca de 70%, têm conhecimento do diagnóstico, porém apenas 59% recebem tratamento e 34% têm seus níveis pressóricos controlados de acordo com as diretrizes atuais ⁽²⁾.

A hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como por exemplo, insuficiência

cardíaca e coronária, hipertrofia do ventrículo esquerdo, além de acidente vascular cerebral e insuficiência renal crônica ^(1,3).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Hipertensão na VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2010), e com a Organização Mundial de Saúde (2005) pressão normal é a pressão arterial sistólica (PAS) inferior a 130 mmHg e a pressão diastólica (PAD) menor que 85 mmHg. O paciente é considerado hipertenso em estágio I quando a PAS varia entre 140-159mmHg e a PAD entre 90-99 mmHg, e hipertenso estágio II se a PAS varia entre 160-179 mmHg e a PAD entre 100-109 mmHg. Caso a PAS alcance valores superiores ou iguais a 180 mmHg e a PAD valores inferiores ou iguais a 110 mmHg a hipertensão é considerada em estágio III ⁽⁴⁾.

Existem várias alternativas para o tratamento da HAS, podendo ser medidas farmacológicas e não farmacológicas. Dentre as medidas não farmacológicas destacam-se as orientações em relação a mudança no estilo de vida, como por exemplo, diminuição do consumo de sal e álcool, prática de exercícios físicos, interrupção do tabagismo e em alguns casos redução de peso ⁽⁵⁾.

Após seis meses de tratamento não farmacológico, não observando resultando efetivos na redução dos níveis pressóricos, inicia-se o tratamento farmacológico ⁽⁶⁾.

Para o controle da pressão arterial pode-se usar a monoterapia inicial quando a hipertensão arterial esteve em estágio I, dando preferência para os medicamentos

que apresentem posologia de dose única, iniciando com doses adequadas para cada situação, podendo essas serem aumentadas, conseqüentemente aumentando a probabilidade de efeitos adversos. Para os pacientes em estágios II e III pode-se considerar o uso de associações fixas de medicamentos anti-hipertensivos como terapia inicial ⁽⁴⁾.

Segundo MION JR *et al.*, 2004; ARBEX, 2007 os fármacos utilizados para a HAS são: os diuréticos, os bloqueadores dos canais de cálcio, os betabloqueadores, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), alfaboqueadores, antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II e os simpatolíticos de ação central ^(6,7)

Um dos maiores problemas da farmacoterapia anti-hipertensiva é a não adesão ao tratamento, o que contribui para o inadequado controle dos níveis pressóricos do paciente. Dentro deste contexto, o desenvolvimento de novas drogas anti-hipertensivas com maior índice terapêutico, eficácia, segurança e menores efeitos adversos fazem-se necessário ⁽⁸⁾.

Uma nova alternativa terapêutica para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica é o alisquireno. O alisquireno é uma nova classe terapêutica lançada recentemente no mercado, que suprime o sistema renina – angiotensina na ativação da renina, inibindo-a. Diversos estudos científicos comprovam a eficácia do alisquireno na monoterapia ou em combinação com outros fármacos. Assim, o presente artigo é uma revisão e uma atualização bibliográfica sobre o alisquireno,

visando comparar os aspectos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, eficácia terapêutica e reações adversas desse promissor fármaco com os já presentes no mercado ^(3,9).

Foram selecionados artigos nos bancos de dados eletrônicos Pubmed e Scielo, utilizando os descritores “tratamento hipertensão”, “novos tratamentos” e “alisquireno”. Também foram utilizados livros, textos recentes e artigos considerados relevantes para a realização dessa revisão.

O objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular. Assim, espera-se de um medicamento anti-hipertensivo não só a redução dos níveis pressóricos, como também a redução dos efeitos secundários ocasionados pela HAS ⁽¹¹⁾.

Alguns aspectos são relevantes na escolha terapêutica, como por exemplo, a administração mínima por via oral, eficácia terapêutica, baixos efeitos adversos, e ter demonstrado em ensaios clínicos a capacidade de reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares associadas a HAS ⁽¹¹⁾.

Os principais anti-hipertensivos e suas respectivas classes farmacológicas estão agrupados na tabela 1.

Tabela 1 – Classe de anti-hipertensivos e mecanismos de ação (adaptado V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2006).

Medicamento	Mecanismo de ação
Diuréticos tiazídicos	Atuam no túbulo distal, ligam-se ao canal de Cl ⁻

(p. ex., Hidroclorotiazida)	do sistema de co-transporte de Na^+/Cl^- , impedindo a reabsorção de Na^+/Cl^- , ocasionando natriurese com perda desses eletrólitos ^(12, 13) .
Diuréticos de alça (p. ex., Furosemida)	Atuam no ramo ascendente da alça de Henle, inibindo o co- transportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$,consequentemente eliminando esse eletrólitos e provocando natriurese e diurese intensas ^(12, 13) .
Diuréticos inibidores da anidrase carbônica (p. ex., Acetazolamida)	Inibe a anidrase carbônica ligada a membrana e citoplasmática, culminando na reabsorção de NaHCO_3 , no túbulo proximal ⁽¹³⁾ .
Bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., Verapamil)	Atuam nos canais de cálcio do tipo L dependentes de voltagem, tornando mais lenta a condução entre o nós sinoatrial e atrioventricular, onde a propagação do potencial de ação depende da entrada lenta de Ca^{2+} , diminuindo assim a resistência vascular periférica ⁽¹²⁾ .
Poupadores de Potássio (p. ex., espironolactona)	Atuam nos túbulos distais inibindo a retenção de Na^+ e a secreção de K^+ .
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (p. ex., Captopril)	Atuam basicamente na inibição da ECA, bloqueando a transformação da angiotensina I em II no sangue e nos tecidos, embora outros fatores possam estar envolvidos neste mecanismo, com a inativação de bradicinina e outros peptídios ⁽¹¹⁾ .
Betabloqueadores (p. ex., Propanolol)	Bloqueiam o receptor beta-1 presente no coração, agindo assim como antagonista competitivo da noradrenalina, promovendo assim uma diminuição do débito cardíaco, além de redução da secreção de renina, readaptação dos barorreceptores e diminuição de catecolaminas nas sinapses ^(11,12) .
Alfabloqueadores (p. ex., Prazosin)	Bloqueiam os receptores alfa adrenérgicos, presentes nos vasos, e assim promovem diminuição da resistência vascular periférica, por vasodilatação indireta ⁽¹²⁾ .
Antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II (p. ex., Losartana)	Atuam como bloqueador competitivo da angiotensina II, impedindo sua ação sobre o receptor AT 1, e consequentemente a liberação de aldosterona ⁽¹²⁾ .
Simpatolíticos de ação central (p. ex. Clonidina, Metildopa, Reserpina e Guanetidina)	Atuam estimulando os receptores alfa-2-adrenérgicos pré-sinápticos no sistema nervoso central, reduzindo o tônus simpático, como fazem a metildopa, a clonidina e o guanetidina, ou impedem a captação de noradrenalina pelas vesículas, como a reserpina ^(11,12) .

Diferente dos demais medicamentos já citados, o alisquireno é uma droga aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) como monoterapia ou como terapia combinada para tratamento da HAS, sendo o primeiro agente conhecido dos inibidores direto da renina, uma nova classe de não-peptídicos com baixo peso molecular. O alisquireno liga-se em locais proteolíticos ativos da renina, acarretando no bloqueio da conversão de angiotensinogênio em angiotensina I. A supressão de angiotensina I reduz a formação de angiotensina II, um potente peptídeo hipertensor. Além disso, a angiotensina II também atua no sistema-renina-angiotensina aldosterona como mediador do feed-back inibitório, suprimindo a liberação adicional de renina ⁽¹⁴⁾.

Como já citado anteriormente, a escolha do tratamento farmacológico baseia-se em alguns critérios, dentre eles a dose mínima por via oral ou monoterapia. Das classes dos medicamentos citados na tabela anterior apenas os diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores AT1, podem ser usados como monoterapia inicial ⁽⁴⁾.

Em estudo multicêntrico o alisquireno apresentou eficácia terapêutica na monoterapia ⁽¹⁵⁾. Em estudos com pacientes com hipertensão leve a moderada mostraram que a monoterapia com alisquireno uma vez ao dia proporciona reduções dose-dependente significativas na PA, independente da idade e sexo ⁽⁹⁾. Quando

administrado em paciente hipertensos diabéticos o alisquireno apresentou uma redução significativa da PA, quando comparado ao ramipril (IECA) ⁽⁹⁾.

Quando não efetiva a menor dose por via oral, recomendam-se três condutas: aumentar a dose do medicamento em uso, associa-lo a outro anti-hipertensivo pertencente a classe diferente, não obtendo resultado efetivos recomenda-se a substituição por outro fármaco de classe terapêutica diferente. Persistindo em resultados não efetivos recomenda-se a associação de dois ou mais fármacos ⁽⁴⁾.

O alisquireno em associação com outros anti-hipertensivos também apresentou resultados significativos na redução dos níveis pressóricos, quando associado ao ramipril (IECA), diuréticos e inibidores dos receptores AT1 ⁽⁹⁾.

Outro parâmetro considerado na terapêutica são as interações medicamentosas dos medicamentos anti-hipertensivos com medicamentos de uso contínuo. Algumas das principais interações medicamentosas estão citadas na tabela 2.

Tabela 2: Anti-hipertensivos: interações medicamentosas (adaptado V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2006).

Anti-hipertensivos	Medicamentos	Efeitos
Diuréticos		
Tiazídicos e de alça	Digitálicos	Intoxicação digitálica por hipopotassemia
	Antiinflamatórios - esteróides e não esteróides	Antagonizam o efeito diurético
	Hipoglicemiantes orais	Efeito diminuído pelos tiazídicos

	Lítio	Aumento dos níveis séricos do lítio
Poupadores de potássio	Suplementos de potássio e inibidores da ECA	Hiperpotassemia
Inibidores adrenérgicos		
Ação central	Antidepressivos tricíclicos	Redução do efeito anti-hipertensivo
Betabloqueadores	Insulina e hipoglicemiantes orais	Redução dos sinais de hipoglicemia e bloqueio da mobilização de glicose
	Amiodarona quinidina	Bradicardia
	Cimetidina	Reduz a depuração hepática de propranolol e metoprolol
	Cocaína	Potencializam o efeito da cocaína
	Vasoconstritores nasais	Facilitam o aumento da pressão pelos vasoconstritores nasais
	Diltiazem, verapamil	Bradicardia, depressão sinusal e atrioventricular
	Dipiridamol	Bradicardia
	Antiinflamatórios esteróides e não-esteróides	Antiinflamatórios esteróides e não-esteróides
	Diltiazem, verapamil, betabloqueadores e medicamentos de ação central.	Hipotensão
Inibidores da ECA		
	Suplementos e diuréticos poupadores de potássio	Hiperpotassemia
	Ciclosporina	Aumento dos níveis de ciclosporina
	Antiinflamatórios esteróides e não-esteróides	Antagonizam o efeito hipotensor
	Lítio	Diminuição da depuração do lítio.
	Antiácidos	Reduzem a biodisponibilidade do captopril
Bloqueadores dos canais de cálcio		
	Digoxina	Verapamil e diltiazem aumentam os níveis de digoxina
	Bloqueadores de H2	Aumentam os níveis dos bloqueadores dos canais de

		cálcio
	Ciclosporina	Aumento do nível de ciclosporina, a exceção de anlodipino e felodipino
	Teofilina, prazosina	Níveis aumentados com verapamil
	Moxonidina	Hipotensão
Bloqueadores do receptor AT1		
	Moxonidina	Hipotensão com losartana
Alisquireno		
	Atrovastatina	Aumento de 50% níveis plasmáticos do alisquireno
	Cetoconazol	Aumento de 80% níveis plasmáticos do alisquireno
	Verapamil	Aumento de 2 vezes a concentração do alisquireno.
	Ciclosporina	Aumento de 2,5 vezes a concentração de alisquireno na dose de 75 mg
	Furosemida	Reduz a concentração de furosemida
	Diuréticos poupadores de potássio	Aumento de potássio sérico

As reações adversas são outro fator relevante na escolha do medicamento, em estudos o alisquireno apresentou alguns efeitos mais frequentes como: diarreia, dor abdominal, dispepsia, refluxo gastroesofágico, tosse, piora da função renal e anemia ⁽¹⁶⁾. E em uma pequena porcentagem dos pacientes, apresentaram rash, hipercalemia, elevação do ácido úrico e cálculos renais e apenas um caso de rabdomiólise e miosite ⁽¹⁷⁾.

Quando aos parâmetros farmacocinéticos o alisquireno apresenta um pico de concentração plasmática de 1-6 horas após administração por via oral, não apresentando alterações na absorção quando administrado com alimentos, exceto

os de alto teor lipídico. É metabolizado pelas enzimas do citocromo P450, e apresenta tempo de meia de aproximadamente 24 horas. A eliminação ocorre em sua maioria por via fecal ou por metabolitos ou urinário em menor porcentagem ⁽¹⁸⁾.

Em patologias como insuficiência renal e hepática o alisquireno não apresentou alteração na farmacocinética. Porém, em pacientes diabéticos houve um prolongamento na eliminação, devido o clearance ser mais lento. Sua ação também não é afetada por critérios raciais ou sexo ⁽¹⁸⁾.

A única contraindicação até então conhecida é durante a gestação e em pacientes com déficit renal, pois a paciente pode apresentar efeitos colaterais como: angioedema, hipercalemia e hipotensão quando associado com outros anti-hipertensivos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da grande diversidade de medicamentos disponíveis no mercado para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica, a adesão ao tratamento e o controle dos níveis pressóricos é difícil, o que estimula o desenvolvimento de novas drogas anti-hipertensivas.

Nesse contexto, o desenvolvimento do alisquireno surge como uma nova alternativa terapêutica ao tratamento da HAS, pertencente a uma nova classe dos inibidores diretos da renina. Em diversos estudos, foram testados sua eficácia e

segurança tanto na monoterapia como em associação, demonstrando resultados efetivos.

Além disso, o uso prolongado do alisquireno apresentou benefícios em doenças secundárias a HAS, como hipertrofia do ventrículo esquerdo, mas que ainda necessita mais estudos. A princípio, o alisquireno pode ser considerado uma alternativa para o tratamento da hipertensão leve a moderada ou como terapia adjuvante, quando não há controle dos níveis pressóricos.

REFERÊNCIAS

- 1 - Brandão AP, Brandão AA, Magalhães CEM, Pozzan R. Epidemiologia da hipertensão arterial. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2003; 13 (1): 7-19.
- 2 - Corrêa TD, Namura JJ, da Silva CAP, Castro MG, Ferreira C. Hipertensão arterial sistêmica: atualidades sobre sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento. Arq Med Abc 2005; 2 (31): 91-101. Plavnik FL, Tavares A. Avaliação do paciente hipertenso. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2003; 13 (1): 56-63.
- 3- Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão 2010. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf. Acessado em: 30 out. 2010.
- 4- Riccio GMG, Barreto- Filho JAS, Lopes HF. Tratamento não- medicamentoso da hipertensão arterial. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2003; 13 (1): 148- 55.
- 5- Mion DJr, Gomes MA, Fernando N. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arq. Bras. Cardiol 2004; 82 (IV): 1-14.

- 6- Busnello RG, Melchior R, Faccin C, Vettori D, Petter J, Moreira LB. Características associadas ao abandono do acompanhamento de pacientes hipertensos atendidos em um ambulatório de referência. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76 (5): 349-51.
- 7- Roso DC, Mossmann M, Köhler I. Novos medicamentos: trimetazidina, ivabradina, rimona-banto, vareniclina e alisquireno. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul* 2008; 16 (13): 1-6.
- 8- Arbex FS. Avaliação da qualidade de vida em adultos e idosos hipertensos que utilizam medicação anti-hipertensiva [tese livre docência]. Campinas (SP): Departamento de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 2009.
- 9-Bortolotto LA, Malachias MVB. Novos medicamentos na hipertensão resistente. *Rev. Bras. Hipertensão* 2009; 16 (Supl 1): 13-15.
- 10- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Farmacologia*. 6 ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier; 2007. p. 298-383.
- 11- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10 ed. Mc Graw Hill, p. 705-777.
- 12- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Medicamentos Lexi- Comp Manole: Uma Fonte Abrangente para Médicos e Profissionais da Saúde*. 1 ed brasileira. Barueri (SP): Manole; 2009. p. 95-96.
- 13- Martins LC, Martins LMB, Ubaid-Girioli S, Moreno Júnior H. Tratamento medicamentoso do paciente com hipertensão de difícil controle. *Rev Bras Hipertens* 2008, 15(1): 28-33.
- 14- Schmieder RE. Renin inhibitor: optimal strategy for renal protection. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9(5):415-21.
- 15- Vardecchia P, Calvo C, Mockel V, Keeling L, Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Pressure* 2007; 16(6): 381-91.
- 16- Waldmeier F, Glaenzel U, Wirz B, Oberer L, Schmid D, Seiberling M, Valencia J, Rivieri GJ, End P, Vaidyanathan S. Absorption, distribution, metabolism, and elimination of the direct renin inhibitor aliskiren in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2007; 35(8): 1418-28.