Rev Bras Hipertens vol. 20(4):196-199, 2013.

Alisquireno: uma nova opção terapêutica na Cardiomiopatia Hipertrófica

Aliskiren: a new therapeutic option in Hypertrophic Cardiomyopathy

José Ibis Coelho das Neves[1], Henry Abensur[1], Francine Correa de Carvalho[1], Antônio Alceu[1], Giovanio Vieira da Silva[2], Hugo Abensur[2]

RESUMO

Caso clínico de Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH), que após a introdução do alisquireno, houve regressão da massa do Ventrículo Esquerdo (VE) com remodelamento do VE à custa do aumento da cavidade do VE, associado à diminuição da espessura de suas paredes, com manutenção da função do VE. Também ocorreu desaparecimento do gradiente intraventricular de repouso, e durante o estresse esse gradiente deixou de ser significativo. A análise do Eletrocardiograma (ECG) evidenciou melhora do padrão de repolarização ventricular. De sorte que o paciente foi liberado para realizar atividade física não competitiva e gradual.

PALAVRAS-CHAVE

Alisquireno; hipertrofia ventricular; cardiomiopatia hipertrófica.

ABSTRACT

Clinical case of Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) that after the introduction of aliskiren, there was regression of the Left Ventricle (LV) mass with LV remodeling at the expense of increased LV cavity, associated with decreased thickness of its walls, with maintenance of LV function. There was also disappearance of the intraventricular gradient at rest and during stress, this gradient was no longer significant. The Eletrocardiogram (EKG) analysis showed improvement in ventricular repolarization pattern. So that the patient was released for non-competitive and gradual physical activity.

KEYWORDS

Aliskiren; Hypertrophy Ventricular; Hypertrophic Cardiomyopathy.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente com 38 anos, masculino, branco, natural de Botucatu (SP). Na primeira consulta, em 26/01/2011, veio para ouvir uma segunda opinião a respeito do seu problema cardiológico. Referiu ser assintomático e ter o diagnóstico de Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) desde 2009. Como antecedentes, relatou: litíase renal, hipertensão arterial leve e hipercolesterolemia. Na família: pai com doença renal crônica em diálise, insuficiência coronariana e hipertensão arterial; mãe com antecedente de infarto agudo do miocárdio aos 55 anos e avó paterna com morte súbita aos 55 anos. Negava tabagismo, referia etilismo social, baixo nível de estresse e sedentarismo por indicação médica. Fazia uso de atenolol 50 mg. No exame físico apresentava peso de 81 kg, altura 167 cm, frequência cardíaca de 54 bpm, pressão arterial de 140 x 80 mmHg e ritmo cardíaco regular sem sopros.

O paciente trouxe os seguintes exames: Eletrocardiograma (ECG) de 2009 com sinais de Sobrecarga Ventricular Esquerda (SVE), importante alteração difusa da repolarização ventricular e ondas T gigantes invertidas e apiculadas. Ecocardiograma (06/2009) com DDVE de 52 mm, DSVE de 33 mm e FE de 75% (cubo). Septo com 16 mm e parede posterior com 14 mm. Massa indexada de 224 g/m^2. Gradiente intraventricular em repouso de 30 mmHg. No ecocardiograma de estresse com dobutamina até 40 mcg/kg/min atingiu gradiente intraventricular de 50 mmHG após ter atingido somente 66% da FC máxima para idade. Holter (06/2009) com ritmo sinusal, ESVs esporádicas, Evs esporádicas e presença de ADRV persistentes.

Recebido em: 22/07/2013. Aprovado em: 15/08/2013.

[1]Corpo Clínico da Beneficência Portuguesa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.
[2]Corpo Clínico da Beneficência Portuguesa de São Paulo e Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.
Correspondência para: Hugo Abensur – Avenida Macuco, 58, apto. 11 – CEP: 04523-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: sabensur@usp.br
Conflito de interesses: nada a declarar.

Ressonância Nuclear Magnética do coração (07/2009) com DDVE de 47 mm, DSVE de 19 mm, VDF de 315 mL e FE de 92%. Septo com 19 mm e parede posterior de 14 mm. Massa de 218 g e importante hipertrofia do VE com estenose intraventricular dinâmica discreta.

Nesta primeira consulta foi feito novo ECG que mostrou padrão semelhante ao trazido pelo paciente. Foram solicitados exames de sangue e ecocardiograma. O alisquireno 150 mg foi prescrito em associação ao atenolol 50 mg e mantida a recomendação para evitar esforços físicos.

Na segunda consulta, cerca de uma semana após a primeira consulta, continuava assintomático, os resultados dos exames de sangue foram: colesterol total 254 g/dL, LDL 188 mg/dL, HDL 43 mg/dL, glicemia 90 mg/dL, triglicérides 117 mg/dL, TGP 69 UK, PCR 0,6 mg/L e BNP 61 pg/mL (normal para idade até 33,3 pg/mL). Ecocardiograma com DDVE de 52 mm, DSVE de 34 mm, FE de 72% (cubo). Septo e parede posterior de 13 mm e massa indexada de 171 g/m^2. Hipertrofia concêntrica de VE com predomínio apical. Como conduta, foi solicitado novo Holter e acrescentado atorvastatina 10 mg no esquema terapêutico.

Na terceira consulta, 22 dias depois da última consulta, permanecia assintomático. Trouxe Holter com ritmo sinusal com FC média de 57 bpm, raras EVs e uma TV de 4 batimentos. Referiu que no serviço em que vinha sendo acompanhado foi sugerido suspender o alisquireno e interrogado implante de cardiodesfibrilador implantável. Após discussão com o paciente foi mantida a conduta da consulta anterior e solicitado ecocardiograma com estresse físico e novos exames de sangue.

Na quarta consulta (07/2011), cerca de seis meses após a introdução do alisquireno, o paciente encontrava-se assintomático em uso da medicação prescrita, com os seguintes exames de sangue: colesterol total de 158 mg/dL, LDL de 88 mg/dL e TGP de 77 UK. No Ecocardiograma de estresse físico: DDVE de 52 mm, DSVE de 28 mm, FE de 84% (cubo). Septo e parede posterior de 12 mm e massa indexada de 163 g/m^2. Observou-se aumento mais acentuado da espessura miocárdica, conforme se aproxima da ponta do VE. Ausência de gradiente intraventricular no repouso. Apresentou gradiente intraventricular máximo de 25 mmHG, imediatamente após o exercício. Tendo atingido 80% da FC máxima para idade. Ao ECG houve melhora da repolarização ventricular (Figura 1). A conduta foi mantida e uma nova RNM foi solicitada.

Após um mês o paciente retornou assintomático e a RNM mostrou: DDVE de 55 mm, DSVE de 22 mm e FE de 92%. Septo de 14 mm e parede posterior de 12 mm e massa de 196 g. Importante hipertrofia do VE com discreta estenose dinâmica. Nessa consulta as medicações foram mantidas e o paciente foi liberado para realizar atividade física não competitiva e gradual.

REVISÃO DA LITERATURA

Como se trata de um caso clínico que evidencia importante redução da hipertrofia ventricular esquerda de um paciente com cardiomiopatia hipertrófica em uso de alisquireno, foi feito um levantamento bibliográfico por meio do "pubmed" (base de dados: medline, life science journals and online books). Foram solicitados artigos que continham as seguintes palavras-chave: "hypertrophy and Aliskiren". Foram encontrados trabalhos experimentais e um estudo clínico que serão discutidos abaixo.

Pilz et al.[1] avaliaram comparativamente os efeitos protetores do alisquireno e da valsartana num modelo duplo transgênico de ratos. Como a renina humana não funciona bem em ratos, isto é, não atua bem sobre o angiotensinogênio do rato (ação de espécie específica) e o alisquireno não atua bem sobre a renina do rato, foi criado esse modelo duplo transgênico (ratos com renina e angiotensinogênio humano), para avaliar o alisquireno e a valsartana em ratos.

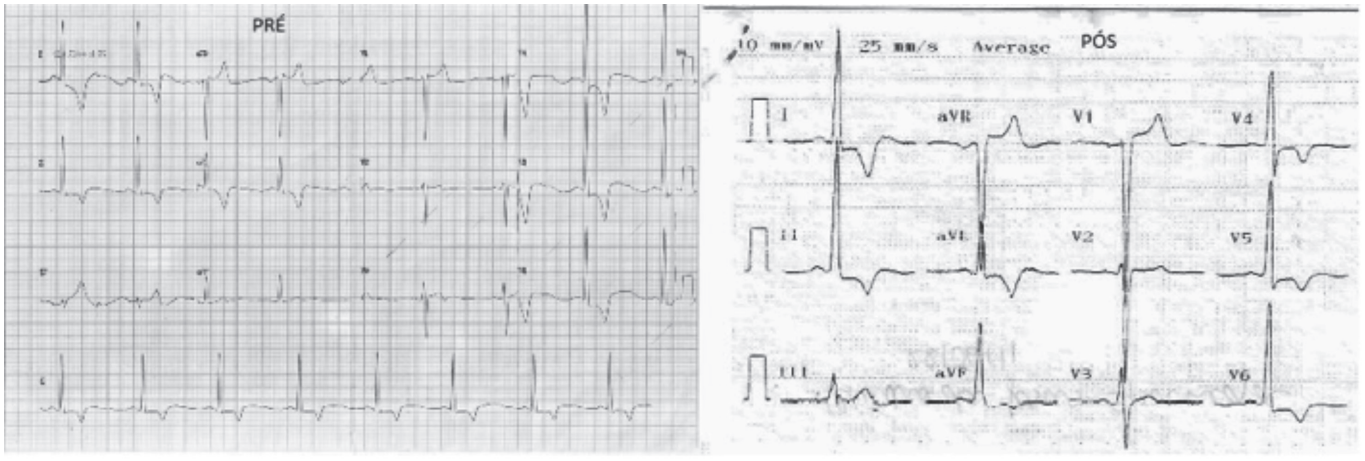

Figura 1. Eletrocardiograma antes e depois de seis meses da introdução do alisquireno.

Rev Bras Hipertens vol. 20(4):196-199, 2013.

Esses ratos desenvolveram hipertensão arterial e não sobreviveram além da sétima ou oitava semana de vida. Os ratos também desenvolveram hipertrofia miocárdica. Depois de seis semanas, os ratos ficaram hipertensos e foram criados cinco grupos: controle, alisquireno dose baixa e alta e valsartana dose baixa e alta. Todos ratos controles morreram na evolução, parte dos ratos com baixa dose de valsartana morreram e nenhum rato com dose alta de valsartana e com dose baixa e alta de alisquireno morreu.

Na avaliação após a morte do coração desses ratos, verificou-se que o alisquireno foi mais eficiente que a valsartana para reduzir a hipertrofia miocárdica. Na avaliação ecocardiográfica, a espessura da parede do ventrículo esquerdo também foi menor no grupo alisquireno. A melhora da disfunção diastólica também foi superior com alisquireno. Houve importante ação do alisquireno na redução da expressão gênica de α e β MHC e de ANP (peptídeo atrial natriurético). Esses achados evidenciam um efeito próprio do alisquireno na proteção de órgãos alvos, incluindo a hipertrofia miocárdica.

Kang et al.,[2] em modelo de camundongos diabéticos, mostraram de maneira independente do controle da pressão arterial, por meio de ecodopplercardiograma, que o alisquireno melhora o índice de massa do ventrículo esquerdo e sua fração de encurtamento. Mostraram também que o alisquireno reduz o conteúdo de colágeno no miocárdio e diminui a expressão de genes pró-fibróticos e pró-inflamatórios no tecido cardíaco.

Rusai et al.[3] usaram alisquireno em modelo de ratos espontaneamente hipertensos e L-Name (inibidor da produção de óxido nítrico) e mostraram melhora da hipertrofia do ventrículo esquerdo associado à mitigação do perfil antiangiogênico do modelo. Portanto, o alisquireno contribuiu para uma melhor vascularização miocárdica.

Em outro estudo experimental,[4] com modelo de ratos espontaneamente hipertensos, foi verificado redução da hipertrofia cardíaca com doses anti-hipertensivas equivalentes de alisquireno, captopril e ibersatana. Porém, apenas o alisquireno associou-se com redução tecidual de angiotensina, evidenciando supressão prolongada superior da angiotensina.

Connelly et al.[5] verificaram que os receptores de pró-renina/renina estão localizados em miócitos cardíacos em menor quantidade que no rim, que o diabetes aumenta a expressão cardíaca desses receptores e que o alisquireno diminui a expressão desses receptores no miocárdio de ratos diabéticos, concomitante com a melhora da hipertrofia miocárdica.

Westermann et al.[6] mostraram em modelo de ligadura de coronária em camundongos, que o alisquireno em dose baixa, não hipotensora, associou-se com melhora do remodelamento, da hipertrofia e da apoptose.

Singh et al.[7] induziram diabetes em ratos com estreptozotocina e verificaram que após uma semana ocorreu aumento da angiotensina II intracelular. No sentido de bloquear a produção intracelular de angiotensina II, foram testadas as seguintes drogas: candersartana, benazapril e alisquireno. A candersartana não bloqueou o aumento de angiotensina II intracelular, sugerindo produção intracelular e não via receptor AT1; o benazapril também não conseguiu bloquear, pois no intracelular existe as quimases, que também convertem angiotensina I em angiotensina II.

Apenas o alisquireno conseguiu bloquear a produção intracelular de angiotensina II (produção autócrina). Neste estudo também foi verificado que apenas o alisquireno foi capaz de bloquear completamente a produção de superóxido e a fibrose cardíaca.

Por fim, o estudo *Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy* (ALLAY)[8] em humanos, que foi um estudo prospectivo, aleatorizado em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda. A avaliação da HVE foi feita com ressonância nuclear magnética. Total de 465 pacientes acompanhados por 9 meses. Os grupos eram: alisquireno 300 mg, losartana 100 mg e a combinação. O alisquireno mostrou-se tão eficiente quanto a losartana na atenuação da HVE em pacientes hipertensos.

Esses estudos em conjunto evidenciam um papel especial do alisquireno na prevenção e tratamento da hipertrofia miocárdica. Alguns dos mecanismos implicados nesse efeito são: ação hipotensora, bloqueio diferente do sistema renina/angiotensina/aldosterona (bloqueio da renina), ação tecidual e intracelular do alisquireno, redução dos receptores teciduais de renina/pró-renina, efeito angiogênico, entre outros.

DISCUSSÃO

Verificamos nesse caso clínico de Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) que após a introdução do alisquireno, houve regressão da massa do VE com remodelamento do VE à custa do aumento da cavidade do VE, associado à diminuição da espessura de suas paredes, com manutenção da função do VE. Também ocorreu desaparecimento do gradiente intraventricular de repouso, e durante o estresse este gradiente deixou de ser significativo. A análise do ECG evidenciou melhora do padrão de repolarização ventricular. De sorte que o paciente foi liberado para realizar atividade física não competitiva e gradual.

A CMH é caracterizada pelo aumento da espessura das paredes do VE na ausência de outras condições cardíacas e sistêmicas capazes de produzirem hipertrofia.[9] Sua prevalência está em torno de 1 caso para cada 500 habitantes.[10] Ela pode manifestar-se com diferentes padrões de localização da hipertrofia, sendo o mais comum, diferentemente do caso em questão, o predomínio do acometimento septal. O nosso caso

foi caracterizado como forma de hipertrofia apical, acompanhado de seu característico ECG com ondas T gigantes e negativas nas derivações precordiais.

O quadro clínico da CMH é tipicamente variável e se mantém estável por longo período. Geralmente compatível com expectativa de vida normal, com mínima ou nenhuma disfunção, sem necessidade de intervenções terapêuticas.[11] Há subgrupos de pacientes com elevado risco de importantes complicações da doença, inclusive risco de morte prematura. O paciente em questão com a forma apical da CMH encontra-se em grupo de menor risco, desde que devidamente acompanhado.

Desde a década de 1960, os betabloqueadores são utilizados para aliviar os sintomas da insuficiência cardíaca nas diversas formas da CMH, por diminuírem a frequência cardíaca e reduzir a força de contração do VE, aumentando o enchimento ventricular e seu relaxamento, diminuindo o consumo de oxigênio. Por este motivo, essa droga foi mantida no paciente.

De maneira geral a terapêutica da CMH não inclui medidas de redução da hipertrofia miocárdica que é a principal alteração detectada nessa condição clínica. Vários trabalhos mostraram o potencial do alisquireno na redução da hipertrofia ventricular por mecanismos independentes de sua ação hipotensora.[1-9] Foi então introduzido o alisquireno, com o intuito de atuar na regressão da hipertrofia miocárdica.

Nesse paciente após introdução do alisquireno houve regressão da hipertrofia miocárdica com seis meses de tratamento, evidenciado por exames de imagem e ECG. Os mecanismos possivelmente implicados nesse efeito são: ação hipotensora, bloqueio diferente do sistema renina/angiotensina/aldosterona (bloqueio da renina), ação tecidual e intracelular do alisquireno, redução dos receptores teciduais de renina/pró-renina, efeito angiogênico, entre outros.

Concluindo, o uso do alisquireno pode ser uma opção terapêutica em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica no intuito promover a regressão da hipertrofia miocárdica. Novos casos deverão ser acompanhados para comprovação do que foi documentado neste relato de caso.

REFERÊNCIAS

1. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al. A Human Renin Inhibitor, Ameliorates Cardiac and Renal Damage in Double-Transgenic Rats. Hypertension. 2005;46(3):569-76.
2. Kang YS, Lee MH, Song HK, et al. Aliskiren improves insulin resistance and ameliorates diabetic vascular complications in db/db mice. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(4):1194-204.
3. Rusai K, Jianxing C, Schneider R, et al. Renin inhibition mitigates anti-angiogenesis in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens. 2011;29(2):266-72.
4. van Esch JHM, Moltzer E, van Veghel R, et al. Beneficial cardiac effects of the renin inhibitor aliskiren in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens. 2010;28(10):2145-55.
5. Connelly KA, Advani A, Kim S, et al. The cardiac (pro)renin receptor is primarily expressed in myocyte transverse tubules and is increased in experimental diabetic cardiomyopathy. J Hypertens. 2011;29(6):1175-84.
6. Westermann k, Riad A, Lettau O, et al. Renin Inhibition Improves Cardiac Function and Remodeling After Myocardial Infarction Independent of Blood Pressure. Hypertension. 2008;52(6):1068-75.
7. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular Angiotensin II Production in Diabetic Rats is Correlated With Cardiomyocyte Apoptosis, Oxidative Stress, and Cardiac Fibrosis. Diabetes. 2008;57(12):3297-306.
8. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren, the Angiotensin Receptor Blocker Losartan, or Both on Left Ventricular Mass in Patients With Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy. Circulation.2009;119(4):530-7.
9. Maron BJ, Mackenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/ European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus document on Hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2003;42(9):1687-713.
10. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: Echocardiographic analysis of 4111 subjects in CARDIA Study. Circulation. 1995;92(4):785-9.
11. Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, et al. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2009;54(3):234-41.