

Qual o melhor bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona na hipertensão?

Renin-angiotensin aldosterone system: what is the best blockade?

Aline Moraes, Carolina Gonzaga, Oswaldo Passarelli Júnior

RESUMO

Os fármacos que inibem a hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) estão entre os mais importantes agentes anti-hipertensivos devido à sua eficácia sobre o controle dos níveis tensionais e redução de eventos cardiovasculares. Três são as classes de anti-hipertensivos com ação primariamente inibitória do SRAA: os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e os inibidores diretos da renina (IDR). Apesar da eficácia anti-hipertensiva destas três classes ser relativamente semelhante, as evidências diferem quanto à capacidade sobre a redução dos eventos cardiovasculares que cada uma proporciona. A proposta deste artigo é comparar as evidências quanto à eficácia e segurança das três classes de fármacos inibidores do SRAA, buscando possibilitar uma escolha consciente e crítica na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; inibidores da enzima conversora da angiotensina; bloqueadores do receptor tipo I de angiotensina II; renina.

ABSTRACT

Drugs that inhibit the hyperactivity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) are among the most important antihypertensive agents due to their effectiveness on the control of blood pressure and reducing cardiovascular events. There are three classes of antihypertensive which primarily action is RAAS inhibition: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blocker (ARB) and direct renin inhibitors (IDR). Although the antihypertensive efficacy of these three classes is relatively similar, evidence differ in their ability on reduction of cardiovascular events. The purpose of this article is to compare the evidence regarding the efficacy and safety of the three classes of drugs that inhibit the RAAS, seeking to enable a conscious and critical choice in clinical practice.

KEYWORDS

Hypertension; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin II type I receptor blockers; renin.

INTRODUÇÃO

A Hipertensão arterial (HA) acomete ao redor de um bilhão de pessoas no mundo e determina aumento do risco de acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC) e renal, doença vascular em aorta e vasos periféricos, culminando em maior mortalidade cardiovascular.¹ A introdução dos fármacos anti-hipertensivos mudou a história natural da HA ao promover não apenas a redução dos níveis tensionais, como também a redução de eventos cardiovasculares. Dentre as medicações anti-hipertensivas disponíveis, destaca-se em eficácia as que atuam inibindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

A hiperatividade do SRAA é um dos mecanismos fisiopatológicos mais importantes da HA. A ativação sistêmica do SRAA promove retenção de sódio e água e vasoconstrição arterial, culminando em aumento dos níveis tensionais. A ação lesiva do SRAA sobre o coração, o cérebro, os rins e os vasos não se dá apenas como consequência do aumento dos níveis tensionais; a ativação tissular do SRAA tem efeito proliferativo e inflamatório que também corrobora para as alterações estruturais e funcionais dos órgãos.

A utilização de fármacos que bloqueiem o SRAA na população hipertensa, em monoterapia ou em combinação medicamentosa, é uma estratégia recomendada pelas diferentes diretrizes internacionais, apoiada pelas evidências dos estudos

Recebido em: 15/03/2013. Aprovado em: 11/06/2013.

Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Oswaldo Passarelli Júnior – Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500 – CEP: 04012-909 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: passarelljr@superig.com.br

Conflito de interesse: Oswaldo Passarelli Júnior é palestrante da Novartis e da Biolab.

clínicos, com redução de eventos cardiovasculares. Três são as classes de fármacos que inibem o SRAA: os fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e os inibidores diretos da renina (IDR).

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

O INÍCIO DO BLOQUEIO

Em 1965, a descoberta de um fator potencializador da bradicinina presente no veneno da jararaca (*Bothrops jararaca*) representou o início do desenvolvimento dos IECA.² Posteriormente, observou-se que essa substância inibia também a conversão da angiotensina I em angiotensina II.³ Os estudos progrediram e, em 1977, foi descoberto o primeiro IECA efetivo via oral, o captopril.⁴

Nas últimas décadas, a importância do SRAA tem sido evidenciada não somente pelo benefício que seu bloqueio proporciona no controle da HA, mas também na diminuição do risco e evolução de lesões em órgãos-alvo e diminuição do risco cardiovascular.⁵

FARMACOCINÉTICA

A maioria dos IECAs é considerada pró-droga, éster de componentes ativos que são mais lipossolúveis, portanto, que são absorvidos mais rapidamente e de forma mais completa.⁶ Embora existam grandes diferenças entre os IECAs em relação à biodisponibilidade, parece não ser significativa a diversidade de efeitos clínicos.⁶

Os IECAs são em sua maioria eliminados por excreção renal, exceção feita ao spirapril e ao fosinopril, sendo que esse último tem o aumento da excreção hepática à medida que a função renal diminui⁷ (Tabela 1).

FARMACODINÂMICA

O principal mecanismo de ação dos IECAs relacionado ao controle da pressão arterial é a redução dos níveis circulantes de angiotensina II, assim removendo a vasoconstrição direta que este peptídeo ocasiona.⁶ Entretanto, com as doses usuais de IECA, a angiotensina II começa a "escapar" após algumas horas, em parte pela secreção de mais renina estimulada pela própria supressão de seu *feedback*.⁶

ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS DOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

EFICÁCIA DOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA NO CONTROLE DOS NÍVEIS TENSIONAIS E NA REDUÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES
Os primeiros estudos randomizados, prospectivos, a analisar o uso do IECA comparado a outra classe de fármaco foram o *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) Trial*,⁸ *Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET)*⁹ e *UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS)*.¹⁰

Publicado em 2000, o estudo *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE)* mostrou que após avaliar 9.297 pacientes acima de 55 anos com evidência de doença aterosclerótica, o ramipril diminuiu em 22% ($p < 0,001$) o risco relativo combinado de IAM, AVE, ou óbito por causa cardiovascular, comparado ao placebo, adicionado à terapia padrão.¹¹ No grupo em uso de ramipril, houve ainda diminuição do risco relativo de AVE em 32%, de IAM em 20%, de IC em 23%, de incidência de novos casos de diabetes em 34%, de óbito por causa cardiovascular em 25% e por qualquer causa em 16%.

O maior estudo já realizado para avaliar desfechos comparando-se fármacos anti-hipertensivos, foi o *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*,¹² no qual se avaliou mais de 42.000 indivíduos acima de 55 anos, 35% afrodescendentes, por um período médio de

Tabela 1. Fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina disponíveis no Brasil.

Fármaco	Grupo de ligação	Pró-droga	Eliminação	Tempo de ação (h)	Dose (mg)	Tomadas
Benazepril	Carboxil	Sim	Renal	24	5 – 20	1
Captopril	Sulfidril	Não	Renal	6 – 10	25 – 150	2 – 3
Cilazapril	Carboxil	Sim	Renal	24	2,5 – 5,0	1
Delapril	Carboxil	Sim	Renal	12	15 – 30	1 – 2
Enalapril	Carboxil	Sim	Renal	18 – 24	5 – 40	1 – 2
Fosinopril	Fosforil	Sim	Renal-hepática	24	10 – 20	1
Lisinopril	Carboxil	Não	Renal	18 – 24	5 – 20	1
Perindopril	Carboxil	Sim	Renal	24	4 – 8	1
Quinapril	Carboxil	Sim	Renal	24	10 – 20	1
Ramipril	Carboxil	Sim	Renal	24	2,5 – 10	1
Trandolapril	Carboxil	Sim	Renal	16 – 24	2 – 4	1

4,9 anos de seguimento.¹² Foi demonstrado que o tratamento iniciado com IECA (lisinopril), alfa-bloqueador (doxazosina), ou antagonista dos canais de cálcio (anlodipina) não foi superior ao iniciado com diurético (clortalidona) em prevenir doença arterial coronariana ou outro desfecho cardiovascular. Além disso, o uso de diurético foi superior ao de antagonista de canal de cálcio em prevenir IC, superior ao dos IECAs em prevenir IC e AVE (principalmente em negros) e melhor que o alfa-bloqueador em prevenir IC, AVE (em todos os grupos), doença arterial coronariana e doença cardiovascular. Atenção deve ser dada ao grupo em uso de doxazosina que foi interrompido precocemente por apresentar o dobro de IC comparado aos outros três grupos.

Atualmente, os IECA apresentam-se entre os fármacos de primeira escolha no tratamento anti-hipertensivo.¹ Estão especialmente indicados em pacientes com alto risco de doença coronariana, diabéticos com insuficiência renal e/ou proteinúria, na IC e ainda na prevenção secundária após IAM.¹²⁻¹⁴

A EFICÁCIA DOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA SOBRE A REDUÇÃO DO RISCO DE DESFECHOS MENORES E EM SUBGRUPOS

Além de desfechos maiores, os IECAs diminuem também o risco de desenvolvimento e/ou progressão de outras comorbidades, muitas delas relacionadas ao maior risco cardiovascular. Entre estes benefícios, encontra-se a regressão da hipertrofia ventricular esquerda.¹⁵

Na síndrome metabólica, os IECA também constituem ótima opção, conforme demonstrou o estudo HOPE.¹¹ Nesses pacientes, foi observada redução em 34% do risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* com o uso de ramipril em comparação ao placebo. Embora a redução do risco relativo seja elevada (RR 0,66, IC95% 0,51 – 0,85, $p < 0,01$), vale ressaltar que a redução do risco absoluto foi de apenas 1,8% (5,4 *versus* 3,6%).¹¹ Achados semelhantes foram encontrados pelo estudo *The Captopril Prevention Project* (CAPPP), no qual o uso do captopril associou-se com menor risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus*,¹⁶ e no estudo ALLHAT¹² com lisinopril comparado a outras classes de fármacos.

Entre os pacientes com doença cerebrovascular, os IECAs preservam a autorregulação cerebral enquanto diminuem a pressão arterial, o que pode ser observado com maior relevância em indivíduos idosos hipertensos.¹⁷

Nos pacientes com doença arterial periférica, os IECA podem ser usados com segurança por serem capazes de dilatar tanto pequenas quanto grandes artérias,⁵ sendo que o estudo HOPE mostrou que o ramipril proporcionou melhora da claudicação intermitente.¹⁸

Em relação aos idosos, o estudo *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) avaliou 3.845 pacientes acima de 80 anos com pressão arterial sistólica acima de 160 mmHg,

randomizados para indapamida ou placebo.¹⁹ Caso a meta de 150/80 mmHg não fosse atingida, eram randomizados novamente para perindopril ou placebo. Após dois anos de seguimento, o tratamento ativo associou-se com a redução significativa de AVE fatal (6,5 *versus* 10,7%), e uma redução expressiva de IC com IECA, de 64% em relação ao grupo placebo.

DIFERENÇAS DA EFICÁCIA ENTRE OS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

A dimensão que o bloqueio que a enzima conversora da angiotensina promove nos tecidos depende de dois fatores: da afinidade intrínseca de ligação do inibidor e da concentração livre do inibidor encontrada naquele tecido.⁵ A concentração tecidual livre do IECA apresenta-se em um estado de contínua mudança, sendo que a cada momento é determinada pela soma do IECA que chega aos tecidos e o residual liberado pelos tecidos para reentrar nos vasos sanguíneos. A quantidade de IECA transportada aos tecidos é determinada por diversos fatores, incluindo-se a penetração tissular.⁵

Alguns estudos sugerem que a alta afinidade tissular de alguns IECAs poderiam promover maior redução da pressão arterial, sendo representantes deste grupo o ramipril, o perindopril e o quinapril.⁵ Entretanto, estudos robustos, desenhados para avaliar esta questão, comparando-os com outros fármacos anti-hipertensivos necessitam ser realizados para que tal hipótese seja convincentemente confirmada.

Os possíveis preditores do efeito vasodepressor dos IECA são poucos, sendo que a genotipagem ainda apresenta-se como ferramenta de pouco uso e consistência insuficiente a garantir sucesso.⁵ Outro marcador que não obteve êxito foi a atividade da renina plasmática, exceção feita a pacientes com significativa elevação e doença renovascular associada, nos quais seu uso geralmente é seguido de boa resposta anti-hipertensiva.⁵

Entretanto, sugere-se que, em alguns grupos de pacientes, a resposta ao uso dos IECAs em monoterapia não seja tão eficaz, como nos indivíduos com renina baixa, com maior "sensibilidade à ingestão de sal", e indivíduos com expansão volêmica, como os diabéticos e americanos afrodescendentes.⁵ Ressalta-se, porém, que a prática indica que a heterogeneidade na resposta pressórica é grande, e que mesmo esses grupos beneficiam-se do uso dos IECAs.

A SEGURANÇA DOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

Os IECAs são em geral bem tolerados, sendo a tosse seca o principal efeito colateral encontrado, o que pode gerar a necessidade da troca por um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA).^{20,21}

A piora da função renal pode ocorrer principalmente em pacientes com desidratação, IC, em uso de anti-inflamatórios e com doença micro e/ou macrovascular renal.^{5,22}

A diminuição do fluxo aferente da artéria renal leva a uma redução temporária na filtração glomerular, aumentando a produção local de angiotensina II e assim podendo piorar a função renal. Em resposta, ocorre constrição da arteríola eferente, restabelecendo a pressão hidrostática no leito capilar glomerular mais proximal.

Em 2 a 3% dos casos, podem ocorrer erupções cutâneas e pruridos.²⁰ Esses efeitos desaparecem após interrupção do tratamento com o IECA ou, em casos leves, espontaneamente. Efeito mais raro (0,1 a 0,2%),^{5,20,23} porém potencialmente grave, é o edema angioneurótico. Outros efeitos colaterais menos comuns incluem redução discreta da hemoglobina,²⁰ alterações no paladar, leucopenia e angioedema intestinal.

Bloqueando-se a formação de angiotensina II, os IECAs reduzem a secreção de aldosterona.²⁰ Dessa forma, na presença de fator de risco para hipercalemia, como desidratação, insuficiência renal crônica, diabetes, administração concomitante de poupadores de potássio e/ou anti-inflamatórios e idade avançada, atenção especial deve ser dada à dieta, quando o consumo de potássio deve ser reduzido.

A associação com alopurinol aos IECAs pode aumentar a frequência de reações de hipersensibilidade, como a síndrome de Stevens-Johnson, artralgia, febre, anafilaxia.²³ Há maior risco de intoxicação digitalica pela ação do IECA em potencializar o efeito da digoxina.²⁰

Tem sido observada possível redução dos efeitos dos IECAs quando usados em associação com o ácido acetilsalicílico, em decorrência de o bloqueio da ciclo-oxigenase endotelial reduzir a produção de prostaglandinas, bem como a síntese de prostaglandinas renais.²⁰ Apesar dos dados serem contraditórios, recomenda-se administração do ácido acetilsalicílico em baixas doses quando possível, minimizando também o risco de efeitos colaterais.

Os IECAs podem elevar a concentração plasmática de lítio, a qual deve ser monitorizada mais estreitamente quando ambos são usados concomitantemente.⁶

Mais importante, os IECAs podem associar-se a efeitos teratogênicos graves, sendo proscrito seu uso na gravidez, e devendo ser evitado em adolescentes e mulheres em idade fértil.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA EM COMBINAÇÃO COM OUTROS AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS

A administração simultânea de um diurético e um IECA promove efeito anti-hipertensivo sinérgico, mais intenso, particularmente em indivíduos com maior sensibilidade ao sal.⁵ A depleção de sódio causada pelo diurético ao ativar o SRAA causaria uma mudança na pressão arterial que passaria a depender mais da angiotensina II, situação em que os IECAs têm maior poder anti-hipertensivo.

O uso concomitante de IECA e antagonistas dos canais de cálcio (ACC) também apresenta ação sinérgica na diminuição da pressão arterial e ainda é útil em reduzir o edema causado pelos ACC.⁵

Na tentativa de avaliar qual seria a melhor combinação ao IECA benazepril, o mesmo foi comparado, no estudo *Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH)*, à anlodipina e à hidroclorotiazida em mais de 11.000 pacientes hipertensos com alto risco cardiovascular.²⁴ Apesar das duas associações diminuírem a pressão arterial de forma semelhante, houve diminuição de 19,6% em morte de causa cardiovascular e de tempo do primeiro evento (IAM não fatal, AVE isquêmico não fatal, hospitalização por angina, recuperados após morte súbita e revascularização miocárdica) no grupo que utilizou a combinação benazepril mais anlodipina quando comparado à benazepril mais hidroclorotiazida.

Os betabloqueadores também têm sido administrados conjuntamente aos IECAs, sendo que o aumento da atividade da renina plasmática que geralmente ocorre na administração dos IECAs pode ser diminuído com o uso de betabloqueadores.⁵

Apesar do benefício bem demonstrado por diversos estudos do uso isolado de IECA ou BRA no controle da HA, a associação de ambos os fármacos ainda necessita de maiores evidências científicas que sustentem seu uso para hipertensos sem doença renal proteinúrica associada.

BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

As tentativas de bloqueio da ação da angiotensina II iniciaram na década de 1970 com a elaboração de fármacos análogos da angiotensina II, e tendo a saralasin como medicação pioneira. Esses fármacos não tiveram aceitação clínica devido à necessidade de aplicação endovenosa e à atividade agonista parcial da angiotensina II.²⁵ O primeiro fármaco bloqueador do receptor AT1 foi a losartana, desenvolvida a partir de modificações na estrutura molecular de seus precursores para aumentar a afinidade pelo receptor AT1.²⁶ Seguiram-se à losartana a valsartana, a candesartana, a eprosartana (não disponível no Brasil), a irbesartana, a telmisartana, a olmesartana e, mais recentemente, a azilsartana (não disponível no Brasil).

FARMACOCINÉTICA

Diferentemente dos IECAs, a maioria dos BRAs não são pró-drogas, ainda que seus metabólitos possam ter atividade, sendo apenas a losartana, a candesartana e a olmesartana pró-drogas.²⁷ A metabolização das duas últimas se dá durante a fase de absorção no tubo digestivo, enquanto a losartana é transformada em seu principal composto ativo (EXP-3174) pelo fígado, via isoenzima 2C9 do citocromo P450.²⁷

A via de excreção dos BRAs é predominantemente hepática e a losartana utiliza a isoenzima 2C9 do citocromo P450 para metabolização. A necessidade do uso desta enzima para excreção do fármaco torna a losartana mais suscetível à interação medicamentosa. A rifampicina, por exemplo, reduz a concentração da medicação e de seu metabólito ativo.²⁸

A meia vida dos BRAs é dependente da taxa de excreção do fármaco e de sua afinidade pelos receptores AT1. A candesartana é o fármaco com maior afinidade e ação inibidora do SRAA mais prolongada, seguindo-se a olmesartana, a telmisartana, a valsartana, a irbesartana e a losartana.²⁷

A meia vida curta associada à menor afinidade pelo receptor AT1 da losartana torna necessária a dose de 100 mg ou a associação do fármaco a outros anti-hipertensivos para garantir a eficácia da dose única diária.²⁹

Os demais BRAs possuem meia vida mais longa, permitindo dose única diária. A meia vida mais prolongada é a da telmisartana, 24 horas. As meias-vidas e doses dos seis BRAs comercializados no Brasil encontram-se resumidas na Tabela 2.²⁷

FARMACODINÂMICA

Os fármacos bloqueadores do receptor da angiotensina disponíveis para uso clínico atuam impedindo a ação da angiotensina II sobre o receptor AT1. Este receptor é responsável pela vasoconstrição, pela produção de aldosterona, pela potencialização da ação simpática e pelos efeitos tróficos exercidos pela angiotensina II.³⁰

O bloqueio do receptor AT1 é o principal mecanismo pelo qual os BRAs inibem o SRAA, porém não é o único. O bloqueio dos receptores AT1 resulta em aumento da atividade de renina e dos níveis de angiotensina I e II no sangue e nos tecidos, o que resulta em estímulo do receptor AT2. O efeito da ativação deste receptor da angiotensina II ainda não é completamente conhecido, mas difere do efeito da estimulação do receptor AT1. A ativação do receptor AT2 promove a vasodilatação (via aumento da bradicinina e óxido nítrico), natriurese e inibe o crescimento celular.³⁰

Há, ainda, um terceiro mecanismo de ação dos BRAs. Ao aumentar os níveis de angiotensina I e II, os BRAs promovem aumento da angiotensina 1-7. Este peptídeo estimula os receptores MAS, que promovem efeitos semelhantes aos exibidos pela ativação do receptor AT2 da angiotensina.³⁰

Em suma, os BRAs promovem vasodilatação arterial, natriurese e possuem efeitos antitróficos devido ao bloqueio da ação da angiotensina II no receptor AT1 e à intensificação da ação da angiotensina II sobre o receptor AT2 e MAS. Estes efeitos culminam, primariamente, em ação anti-hipertensiva.

Assim como na farmacocinética, também as ações farmacológicas diferem entre os BRAs. A telmisartana parece

apresentar maior atividade antiproliferativa, enquanto a losartana é capaz de reduzir os níveis séricos de ácido úrico que, por sua vez, também é implicado em aumento do risco cardiovascular. A telmisartana e a losartana possuem atividade antiagregante plaquetária, ausente na candesartana e valsartana.²⁸

ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS DOS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

A eficácia dos BRAs na redução dos níveis tensionais, na prevenção de eventos cardiovasculares e na diminuição do risco de desfechos menores será explorada abaixo.

EFICÁCIA DOS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA NO CONTROLE DOS NÍVEIS TENSIONAIS E NA REDUÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

A eficácia anti-hipertensiva dos BRAs foi demonstrada tanto em estudos que compararam estes fármacos ao placebo quanto naqueles em que a comparação se deu com medicações de outras classes (Tabela 3).

O estudo que demonstrou maior benefício dos BRAs no tratamento da HA foi o *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study* (LIFE).³¹ Os autores compararam a losartana ao atenolol e demonstraram que, para uma redução semelhante dos níveis tensionais, o BRA reduziu o risco cardiovascular em 13% (Tabela 3), com número mínimo para tratar (NNT) de 50.³¹ O principal evento prevenido foi o AVE, tendo sido sua incidência reduzida em 25% (RR 0,75, IC95% 0,63 – 0,89; p = 0,001).³¹

O estudo *Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research* (NAVIGATOR)³² corroborou com os achados de prevenção do *diabetes mellitus*. Em uma população de pacientes com intolerância à glicose (não necessariamente hipertensos), a valsartana reduziu em 14% (RR 0,86, IC 95% 0,80 – 0,92; p < 0,001) o risco de evolução para *diabetes mellitus* em comparação ao placebo.³²

A comparação dos BRAs com o placebo se deu em dois grandes estudos: o *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly* (SCOPE)³³ e o *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease*

Tabela 2. Bloqueadores do sistema renina-angiotensina disponíveis no Brasil.

Medicamento	Eliminação Hepática:Renal	Meia-vida	Dose (mg)	Número de tomadas
Losartana	65:35	2 (6 – 9)	25 – 100	1 – 2
Candesartana	60:40	5 – 9	8 – 32	1
Irbesartana	80:20	11 – 15	25 – 100	1
Olmesartana	60:40	12 – 15	20 – 40	1
Telmisartana	98:2	24	40 – 160	1
Valsartana	69:31	6 – 9	80 – 320	1

Adaptado de Kaplan⁶, VI Diretriz Brasileira de Hipertensão¹ e Meredith²⁷

Tabela 3. Resultados dos principais estudos envolvendo desfechos cardiovasculares com Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina.

Estudo	BRA (dose média)	Comparação (dose média)	Redução média da PA com o BRA	Desfecho primário	Resultado RR (IC95%) Valor p
LIFE	Losartana (82 mg)	Atenolol (79 mg)	1,1/-0,2 mmHg	Óbito cardiovascular, IAM ou AVE.	0,87 (0,77 – 0,98) p = 0,021
SCOPE	Candesartana (11,6 mg)	Placebo (HCTZ*)	3,2/1,6 mmHg	Composto de óbito cardiovascular, AVE, IAM.	0,89 (0,75 – 6,0) p = 0,19
VALUE	Valsartana (151,7 mg)	Anlodipino (8,5 mg)	-2,1/-1,6 mmHg	Evento cardíaco (óbito cardíaco, hospitalização por IC, IAM)	1,04 (0,94 – 1,15) p = 0,49
TRANSCEND	Telmisartana	Placebo (BCC*)	4/2 mmHg	Óbito cardiovascular, IAM, AVE ou hospitalização por IC	0,92 (0,81 – 1,05) p = 0,216

BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; PA: pressão arterial; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico; HCTZ: hidroclorotiazida; IC: insuficiência cardíaca; BCC: bloqueador de canal de cálcio; IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

*fármaco predominantemente utilizado no grupo placebo. Adaptado de: Dahlöf et al.³¹; Lithell et al.³²; Julius et al.³⁵; Yusuf et al.³⁴

(TRANSCEND).³⁴ Em ambos os estudos, os pacientes não receberam apenas o placebo, uma vez que manter um paciente hipertenso sem tratamento poderia incorrer em aumento do risco cardiovascular. Pela mesma razão, os pacientes randomizados para o tratamento com BRA também poderiam ter outras medicações anti-hipertensivas associadas, caso fosse necessário para atingir os alvos tensionais. Considerando que as diferentes classes de fármacos anti-hipertensivos foram utilizadas em proporções diferentes entre os grupos placebo e BRA, a comparação nestes estudos não se deu apenas entre os BRAs e o placebo, mas também entre os BRAs e outros fármacos anti-hipertensivos.^{33,34}

O estudo SCOPE³³ comparou os efeitos da candesartana ao placebo na população hipertensa idosa (idade maior do que 70 anos de idade), porém seu grupo placebo utilizou diversos fármacos anti-hipertensivos. O fármaco mais utilizado foi a hidroclorotiazida, com uma diferença de 11% a mais de utilização no grupo placebo em comparação ao grupo tratado com BRA.³³ O grupo placebo também utilizou mais betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio, tendo sido a diferença entre os grupos de 9 e 10%, respectivamente. Vale ressaltar que apenas 4% da população tratada com placebo recebeu BRAs.³³ A redução dos níveis tensionais no grupo tratado com candesartana foi 3,2/1,6 mmHg maior do que o grupo placebo, porém o benefício não se traduziu em redução de eventos cardiovasculares³³ (Tabela 3).

No estudo TRANSCEND³⁴ a telmisartana foi comparada ao placebo para o tratamento de indivíduos hipertensos e com alto risco cardiovascular. O alto risco cardiovascular foi definido pela presença de evento coronariano ou cerebrovascular prévio, ou pela presença de doença arterial periférica ou de *diabetes mellitus* prévios.³⁴ Os betabloqueadores (BB) foram os fármacos mais utilizados pelo grupo placebo, com 59% dos indivíduos tendo recebido alguma medicação dessa classe.³⁴ No entanto,

a diferença de uso dos betabloqueadores entre o grupo placebo e o grupo tratado com telmisartana foi pequena (apenas 2,4%).³⁴ A diferença entre os grupos foi maior para os ACC e os diuréticos, que foram 7,9 e 6,3% mais prescritos no grupo placebo, respectivamente.³⁴ O grupo tratado com telmisartana apresentou redução da pressão arterial em 4 (DP 19,8)/ 2 (DP 12) mmHg maior do que o grupo placebo. Mesmo assim, o benefício não se reverteu em redução do risco cardiovascular.³⁴ Os autores advogam que o uso concomitante de outros fármacos capazes de reduzir o risco cardiovascular tenha atenuado o benefício do uso da telmisartana e que um acompanhamento mais prolongado poderia demonstrar o benefício do BRA.³⁴

Os BRAs foram comparados aos ACC no estudo *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE)³⁵, no qual indivíduos hipertensos e com alto risco cardiovascular foram randomizados para o uso de valsartana ou de anlodipina. Houve diferença de controle tensional entre os grupos, tendo sido a redução da pressão arterial 2,1/1,7 mmHg maior no grupo tratado com anlodipina.³⁵ A diferença muito provavelmente foi motivada pela discrepância entre as doses utilizadas. Na época do estudo, a dose máxima diária de valsartana autorizada em vários países para o tratamento da HA era de 160 mg, e não de 320 mg.³⁵ A dose média de valsartana utilizada no estudo foi de 151,2 mg diários, o que equivale a aproximadamente metade da dose máxima preconizada atualmente.³⁵ A dose média de anlodipina utilizada foi de 8,5 mg, o que equivale a 85% da dose máxima da medicação.³⁵ Mesmo com o pior controle pressórico, o grupo tratado com o BRA não apresentou maior incidência de eventos cardíacos (o desfecho primário do estudo), tampouco houve aumento do AVE (avaliado como desfecho secundário).³⁵

Em suma, com exceção do estudo LIFE³¹, os demais estudos envolvendo os BRAs corroboram com as conclusões da metanálise de Law *et al.*³⁶: a prevenção cardiovascular durante

o tratamento anti-hipertensivo é decorrente da redução dos níveis tensionais, e não de efeitos pleiotrópicos promovidos pelas diferentes classes de fármacos.

A EFICÁCIA DOS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA SOBRE A REDUÇÃO DO RISCO DE DESFECHOS MENORES

A proteinúria, a hipertrofia ventricular e o diabetes mellitus são fatores de risco cardiovascular bem conhecidos. Quando estes desfechos menores são avaliados, alguma vantagem em favor dos BRAs fica evidente.²⁸

A losartana e a irbesartana se mostraram mais eficazes do que a terapia convencional sem BRA ou o uso da anlodipina na prevenção do evento composto de aumento ao dobro da creatinina sérica, evolução para doença renal crônica terminal ou óbito.²⁸

No estudo LIFE³¹, para uma mesma redução dos níveis tensionais, a losartana promoveu maior redução da hipertrofia ventricular avaliada por eletrocardiograma do que o atenolol. Os pacientes tratados com losartana tiveram um risco 25% menor de desenvolver *diabetes mellitus* do que aqueles tratados com atenolol.³¹

DIFERENÇAS DA EFICÁCIA ENTRE OS DIFERENTES BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

Considerando as diferenças de farmacocinética e de ação farmacológica entre as moléculas dos BRAs, poder-se-ia esperar diferenças de efeito anti-hipertensivo entre os fármacos desta classe. O uso dos BRAs com meia-vida mais prolongada, por exemplo, resulta em efeito anti-hipertensivo mais estável e traz vantagens para indivíduos com falha na adesão terapêutica. No entanto, embora alguns estudos tenham demonstrado maior eficácia anti-hipertensiva da candesartana e da olmesartana em comparação com a losartana,^{37,38} uma revisão da Cochrane³⁹ envolvendo 46 estudos randomizados, totalizando 13.451 indivíduos hipertensos, com uma média de pressão de 156/101 mmHg, não demonstrou diferença significativa entre os 9 BRAs avaliados. Os BRAs reduziram a pressão arterial sistólica e a diastólica médias em 8 e 5 mmHg, respectivamente, sem haver diferença significativa entre os fármacos.³⁹ A mesma revisão demonstrou que 80% do efeito anti-hipertensivo era atingido utilizando metade da dose máxima das medicações.³⁹

Recentemente, o FDA aprovou a alisartana 80 mg ao dia como apresentando efeito anti-hipertensivo superior ao da olmesartana 40 mg e da valsartana 320 mg.²⁸ A aprovação baseou-se em um estudo que demonstrou redução da pressão arterial sistólica média das 24 h aferida pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) durante o tratamento com alisartana 2,6 e 4,3 mmHg maior em comparação com a olmesartana e a valsartana, respectivamente.²⁸

A SEGURANÇA DOS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

O maior benefício dos BRAs no tratamento anti-hipertensivo é o perfil de segurança desta classe de fármacos. Os BRAs são bem tolerados, habitualmente não causando mais efeitos colaterais do que o placebo.²⁸ De fato, a incidência de tosse é semelhante à do placebo e o risco de angioedema é muito baixo (0,1 a 0,2%).²⁸ Apesar do baixo risco de angioedema, recomenda-se que pacientes que desenvolveram a complicação com o uso de IECA utilizem outros fármacos para controle tensional.²⁸ Assim como os IECAs, os BRAs são contraindicados na gestação²⁸ e podem resultar em piora da função renal e hipercalemia.²⁸

Os BRAs não apenas apresentam excelente perfil de segurança na monoterapia, como também reduzem os efeitos colaterais promovidos por outros fármacos na associação medicamentosa. Os BRAs reduzem o risco de hipocalcemia induzida pelos diuréticos tiazídicos e o edema maleolar causado pelos bloqueadores de canais de cálcio.²⁸

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA VERSUS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

A principal diferença farmacológica entre os BRAs e os IECAs é que, apesar de ambos bloquearem o SRAA, os IECAs ainda reduzem a degradação da bradicinina, resultando em liberação do óxido nítrico e prostaglandinas com consequente maior efeito vasodilatador.⁴⁰ A maior vasodilatação promovida pelos IECAs poderia, por sua vez, resultar em maior prevenção de eventos cardiovasculares e tem sido alvo de discussões.

Os BRAs foram comparados aos IECAs no estudo *Telmisartan, Ramipril or Both in Patients at High Risk for Vascular Events* (ONTARGET)⁴¹, que avaliou a não inferioridade da telmisartana na dose de 80 mg perante a ramiprila na dose de 10 mg para o tratamento de indivíduos de alto risco cardiovascular. Os critérios de inclusão e a definição de desfecho foram os mesmos do estudo HOPE.⁴¹ A diferença de pressão entre os grupos foi muito discreta, com o grupo tratado com telmisartana apresentando respectivamente pressão arterial sistólica e diastólica 0,9 e 0,6 mmHg menor do que o grupo que recebeu ramiprila.⁴¹ A margem de não inferioridade foi definida em 50% do efeito que a ramiprila teve sobre o placebo no estudo HOPE.⁴¹ A telmisartana atingiu o critério de não inferioridade mantendo 95% (IC95% 83,2 – 106,3) do efeito da ramiprila sobre o placebo sem contudo atingir a margem de superioridade.⁴¹ No grupo tratado com telmisartana o risco relativo para óbito cardiovascular, IAM, AVE ou hospitalização por IC foi de 1,01 (IC95% 0,94 – 1,09; $p = 0,004$).⁴¹

O mesmo estudo avaliou o duplo bloqueio do SRAA utilizando ramiprila e telmisartana com a monoterapia com ramiprila.⁴¹ O efeito aditivo da terapia combinada sobre a pressão arterial foi pequeno, com redução adicional de apenas 2 a

3 mmHg da pressão arterial sistólica; e essa redução não apenas não se traduziu em redução do risco cardiovascular como resultou em aumento de eventos adversos, incluindo disfunção renal e hipercalemia.⁴¹ Por esta razão, o duplo bloqueio do SRAA com IECA e BRA para o tratamento da HA não é rotineiramente indicado.⁴¹

Mais recentemente, uma metanálise⁴⁰ avaliou 20 estudos envolvendo o tratamento com IECA ou BRA em pacientes hipertensos. Dos 158.998 pacientes avaliados, 76.615 receberam IECA e 82.383 receberam BRA, tendo os demais indivíduos recebido o tratamento controle (placebo ou outras medicações anti-hipertensivas).⁴⁰ O IECA mais utilizado foi o perindopril, uma vez que os estudos *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA), *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron – MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) e *HYVET* contemplaram o maior número de pacientes da análise. Enquanto o tratamento com IECA resultou em redução da mortalidade total em 10% (RR 0,90, IC95% 0,84 – 0,97, $p = 0,004$), o efeito dos BRAs foi neutro (RR 0,96, IC95% 0,90 – 1,01, $p = 0,143$).⁴⁰ O benefício dos IECAs sobre a mortalidade cardiovascular foi menos evidente (RR 0,88, IC95% 0,77 – 1,0, $p = 0,051$) e não atingiu significância estatística quando comparado aos BRAs, que mantiveram sua neutralidade (RR 0,96, IC95% 0,90 – 1,01, $p = 0,143$).⁴⁰

Os resultados da metanálise de van Vark et al.⁴⁰ devem ser interpretados cautelosamente, uma vez que os resultados dos estudos *ONTARGET* e *Diabetes Exposed to Telmisartan and Enalapril* (DETAIL), dois importantes estudos que não demonstraram superioridade dos IECAs em comparação direta com os BRAs, não foram incluídos na análise. Dessa forma, as informações de literatura ainda são insuficientes para alterar as indicações das diretrizes.⁴⁰

INIBIDOR DIRETO DA RENINA

Conforme anteriormente disposto, a supressão do SRAA com a administração de IECA ou BRA resulta em aumento da atividade plasmática da renina devido à redução do *feedback* negativo da angiotensina II. Sob essa premissa foi elaborado o alisquireno, o único representante da mais nova classe de medicações anti-hipertensivas: os IDR.

FARMACOCINÉTICA

A biodisponibilidade do alisquireno é baixa (entre 2,6 e 5%), o que é compensado pela sua elevada potência na inibição da renina e longa meia-vida.⁴² A meia-vida de 24 – 40 h é garantida pela lenta taxa de excreção do alisquireno e possibilita a administração em dose única diária.⁴³

A principal via de eliminação da medicação é biliar⁴³ e a dose recomendada é de 150 a 300 mg em dose única diária.¹

FARMACODINÂMICA

O alisquireno se diferencia dos IECAs e BRAs pelo bloqueio mais completo do SRAA. Os IECAs e BRAs elevam os níveis de angiotensina I e II, a renina e a atividade plasmática da renina. A angiotensina II tem sido implicada não apenas na vasoconstrição e retenção salina, como também em vasotoxicidade. O dano vascular parece consequente à hipertrofia da camada muscular dos vasos e a reações oxidativas mediadas pela angiotensina II. Mais recentemente, a identificação de receptores de renina tem sugerido papel mais ativo deste peptídeo no dano cardiovascular.⁴⁴

Ao inibir a renina, o alisquireno reduz os níveis de angiotensina I e II. A redução do *feedback* negativo aumenta os níveis de renina, porém sem aumentar a atividade da renina, presumivelmente pela ação inibitória do alisquireno sobre o sítio ativo da enzima.⁴⁵ Dessa forma, seria esperado que a inibição mais completa do SRAA garantida pelo alisquireno promovesse maior proteção cardiovascular.

A EFICÁCIA DO ALISQUIRENO

O alisquireno é tão eficaz sobre o controle pressórico quanto os diuréticos e bloqueadores de canais de cálcio.⁴² A dose de 150 mg reduz os níveis tensionais em uma média de 5,5 mmHg (IC95% 4,4 – 6,5)/ 3,0 mmHg (IC95% 2,3 – 3,7) para as pressões sistólica e diastólica, respectivamente. A dose de 300 mg reduz a pressão arterial sistólica em 8,7 mmHg (IC95% 7,6 – 9,7) e a diastólica em 5,0 mmHg (IC95% 4,3 – 5,6).⁴⁶

A combinação do alisquireno com outros agentes anti-hipertensivos garante maior eficácia no controle pressórico. Há evidências de que a associação entre alisquireno e anlodipino seja mais eficaz do que a combinação de alisquireno e hidroclorotiazida.⁴⁷

Ainda faltam evidências definitivas de que o alisquireno seja capaz de reduzir eventos cardiovasculares maiores,¹ porém a eficácia sobre a redução da proteinúria e de NT-próBNP já foi demonstrada. O estudo *Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes* (AVOID)⁴⁸ demonstrou redução de 20% da proteinúria com o uso da associação entre alisquireno e losartana em relação à monoterapia com losartana. No estudo *Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment* (ALOFT),⁴⁹ a associação entre alisquireno e IECA foi mais eficaz em reduzir os níveis de NT-próBNP do que a terapia com IECA isolada.

Apesar dos resultados do AVOID⁴⁸ apontarem para um efeito renoprotetor, o estudo *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints* (ALTITUDE), demonstrou aumento do risco de AVE com a terapia combinada entre alisquireno e IECA ou BRA.⁴⁹ E o efeito neuro-humoral demonstrado no estudo ALOFT⁴⁹ não se traduziu em redução de eventos clínicos, conforme demonstrado pelo estudo *Aliskiren Study in Post-MI Patients to Reduce Remodeling* (ASPIRE).⁵⁰

INIBIDORES DIRETOS DA RENINA *VERSUS* INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

Um estudo que envolveu 901 idosos demonstrou maior eficácia anti-hipertensiva com o uso do IDR comparação a um IECA, com redução da pressão arterial sistólica de 14 *versus* 11,6 mmHg da pressão diastólica em 5,1 *versus* 3,6 mmHg, respectivamente para o alisquireno e a ramiprila.⁵¹ O estudo ainda demonstrou menor necessidade de associação entre fármacos anti-hipertensivos para atingir a meta pressórica com o uso da monoterapia com alisquireno.⁵¹

A maioria dos estudos demonstrou uma resposta anti-hipertensiva dose dependente, com uma menor eficácia com a posologia de 150 mg e maior eficácia com a posologia 300 mg, tanto da pressão arterial sistólica (PAS) como da diastólica (PAD), sendo necessária a titulação a partir da segunda semana de utilização do fármaco. Em estudos realizados com pacientes portadores de HA estágio III, por exemplo, não se demonstrou diferença entre o tratamento anti-hipertensivo com IDR e IECA (lisinopril ou ramipril).⁵²

INIBIDORES DIRETOS DA RENINA *VERSUS* BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

A meia-vida bastante longa do alisquireno pode favorecer o tratamento de pacientes nos quais a adesão não seja confiável. O estudo *Aliskiren Study of Profound Antihypertensive Efficacy in Hypertensive Patients* (ASSERTIVE),⁵³ por exemplo, comparou o alisquireno à telmisartana em posologias equivalentes e demonstrou que, embora a redução da pressão arterial (PA) tenha sido semelhante no período de tratamento ativo, a pressão arterial após 7 dias da suspensão do medicamento se manteve menor no grupo tratado com alisquireno.

Uma metanálise⁵⁴ reuniu 7 estudos clínicos para comparar a eficácia anti-hipertensiva do IDR à dos BRAs. Na análise do efeito anti-hipertensivo tanto das meias doses quanto das doses máximas dos fármacos, não houve diferença significativa entre as classes. O perfil de segurança e a tolerabilidade foram semelhantes, com poucos efeitos adversos em ambas as classes.⁵⁴

Em suma, os estudos que compararam a eficácia anti-hipertensiva do alisquireno com a dos IECAs e BRAs sugerem que o fármaco apresente potência semelhante e que possa ser utilizado com uma opção ao bloqueio do SRAA em monoterapia.¹

SEGURANÇA

Em monoterapia, o perfil de segurança do alisquireno é outra característica marcante desta medicação. Sua tolerabilidade se assemelha à do placebo. O único sintoma que pareceu mais frequente do que com o placebo foi a diarreia, que é dose-dependente.⁴³

Outros possíveis efeitos colaterais são o "rash cutâneo", a tosse e o aumento da creatinofosfoquinase (CPK). Somados à

diarreia, a incidência geral de efeitos colaterais com o alisquireno é inferior a 1%.¹ O fármaco é contraindicado na gravidez.¹

A associação de alisquireno com anlodipino ou diurético tiazídico é eficaz e segura, no entanto o duplo bloqueio do SRAA com IDR e IECA ou BRA em pacientes diabéticos foi contraindicado após a publicação dos resultados do estudo ALTITUDE.⁵⁵ Esse estudo demonstrou não apenas não haver maior eficácia anti-hipertensiva da combinação do IDR com IECA ou BRA, como também haver aumento do risco de AVE com a terapia combinada.⁵⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia anti-hipertensiva dos IECAs, BRA e IDR é semelhante, porém o perfil de tolerabilidade dos BRAs e do alisquireno é aparentemente superior. As evidências de redução de mortalidade total e cardiovascular sugerem ser mais favoráveis aos IECAs.⁴⁰ Essas evidências não são, no entanto, definitivas, uma vez que existem limitações nos estudos que envolveram os BRAs e o alisquireno e que alguns resultados sugerem que a proteção cardiovascular promovida pelos fármacos anti-hipertensivos se dá principalmente pela redução dos níveis tensionais e não por efeitos pleotrópicos.³⁶

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Brazilian Guidelines on Hypertension. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1 Suppl):1-51.
2. Ferreira SH. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of Bothrops jararaca. Br J Pharmacol Chemother. 1965;24:163-7.
3. Ferreira SH, Greene LJ. Activity of various fractions of bradykinin potentiating factor against angiotensin I convertin enzyme. Nature. 1970;225(5230):379-83.
4. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. Science. 1977;196(4288):441-4.
5. Sica DM, Gehr TWB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. In: Oparil S, Weber MA (editores) Hypertension: a companion to Brenner & Rector's The Kidney. 2a. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 669-682.
6. Kaplan NM, Flynn JT. Treatment of hypertension: drug therapy In: Kaplan NM, Victor RG. Kaplan's Clinical Hypertension. 9a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkin; 2006. p. 217-310.
7. Hui KK, Duchin KL, Kripalani KJ, et al. Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. Clin Pharmacol Ther. 1991;49(4):457-67.
8. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med. 1998;338(10):645-52.
9. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care. 1998;21(4):597-603.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ. 1998;317(7160):713-20.
11. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000;342(3):145-53.
12. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288(23):2981-97.
13. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med. 1993;329(20):1456-62.

14. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med.* 2003;348(7):583-92.
15. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, et al. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: Comparison of six antihypertensive agents. *Circulation.* 1997;95(8):2007-14.
16. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9153):611-6.
17. Walters MR, Bolster A, Dyker AG, Lees KR. Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion in stroke patients with carotid disease. *Stroke.* 2001;32(2):473-8.
18. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J.* 2004;25(1):17-24.
19. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-98.
20. Batlouni M, Ramires JAF, Mello EP. Inibidores da enzima conversora da angiotensina. In: Batlouni M, Ramires JAF (editores). *Farmacologia e terapêutica cardiovascular.* São Paulo: Atheneu; 2004. p. 259-76.
21. Israïli ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med.* 1992;117(3):234-42.
22. Textor SC. Renal failure related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Semin Nephrol.* 1997;17(1):67-76.
23. Gibbs CR, Lip GYH, Beevers DG. Angioedema due to ACE inhibitors: increased risk in patients of African origin. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(6):861-5.
24. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28.
25. Case DB, Wallace JM, Keim HJ, Sealey JE, Laragh JH. Usefulness and limitations of saralasin, a partial competitive agonist of angioten II, for evaluating the renin and sodium factors in hypertensive patients. *Am J Med.* 1976;60(6):824-36.
26. Timmerman PB, Wong PC, Chio AT, et al Angiotensin II receptors and angitensin antagonists. *Pharmacol Ver.* 1993;45:205-51.
27. Meredith P. Comparative ARB pharmacology. *Br J Cardiol.* 2010;17(Suppl 2):s3-s5.
28. Taylor AA, Siragy H, Nesbitt S. Angiotensin Receptor Blockers: Pharmacology, Efficacy and Safety. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(9):677-86.
29. Weber MA, Byyny RL, Pratt H, et al. Blood pressure effects of the angiotensin II receptor blocker, losartan. *Arch Intern Med.* 1995;155(4):405-11.
30. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006;7(1):3-14.
31. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised Trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995-1003.
32. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010;362(16):1477-90.
33. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21(5):875-86.
34. TRANSCEND Investigators, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9644):1174-83.
35. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised Trial. *Lancet.* 2004;363(9426):2022-31.
36. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009; 338:b1665.
37. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, Marbury TC, Neutel J. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2001;3(5):283- 91, 318.
38. Elmfeldt D, Olofsson B, Meredith P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT1-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. *Blood Press.* 2002;11(5):293-301.
39. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD003822.
40. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2088-97.
41. Yusuf S, Teo KK, ONTARGET Investigators, et al. Telmisartan, Ramipril or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-59.
42. Wuerzner G, Azizi M. Renin inhibition with aliskiren. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(4):426-30.
43. Brown MJ. Aliskiren. *Circulation.* 2008;118:773-784.
44. Pimenta E, Oparil S. Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensives with multiple risk factors. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):453-63.
45. Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J, Dole WP, Hollenberg NK. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation.* 2008;117(25):3199-205.
46. Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens.* 2009;23(8):495-502.
47. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, et al. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation.* 2009;119(3):417-25.
48. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008. 5; 358(23):2433-46.
49. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2008;1(1):17-24.
50. Solomon SD, Shin SH, Shah H, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodeling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2011;32(10):1227-34.
51. Duprez DA, Munger MA, Botha J, Keefe DL, Charney AN. Aliskiren for geriatric lowering of systolic hypertension: a randomized controlled trial. *J Hum Hypertens.* 2010;24(9):600-8.
52. Goessler KF, Polito MD. Inibidor Direto da Renina e Hipertensão Arterial: uma revisão. *Rev Bras Cardiol.* 2012;25(3):241-55.
53. Düsing R, Brunel P, Baek IY, Baschiera F. Sustained decrease in blood pressure following missed doses of aliskiren or telmisartan: the ASSERTIVE double-blind, randomized study. *J Hypertens.* 2012;30(5):1029-40.
54. Zheng Z, Shi H, Jia J, Li D, Lin S. A systematic review and meta-analysis of aliskiren and angiotensin receptor blockers in the management of essential hypertension. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2010;12(2):102-12.
55. McMurray JJV, Abraham WT, Dickstein K, et al Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(4):341-3.