

OS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA E SUAS MÚLTIPLAS AÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS

Fabiana de Oliveira Borges

Felipe Ricardo Cachate Torres

Janaina Alves de Melo Neves

Professora Orientadora: Alessandra Menezes Campos

O sistema renina-angiotensina- aldosterona

O sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) é descrito como um eixo endócrino no qual cada componente de uma cascata é produzido por diferentes órgãos, com a finalidade de manter a estabilidade hemodinâmica. Já foram identificados dois diferentes tipos: o SRAA circulante e o local[1]. No SRAA circulante, o angiotensinogênio é produzido pelo fígado e requer estimulação hormonal de glicocorticóides (secretados pelo córtex adrenal) e estrógeno (secretado pelas gônadas)[1] (**Figura 1**).

A renina é liberada pelos rins, enquanto que a enzima conversora de angiotensina (ECA) é encontrada no endotélio vascular em vários órgãos. Uma vez ativada a cascata, surgem a angiotensina I (AI) e a angiotensina II (AII), que circulam pelo sangue e se ligam em receptores específicos AT1 e AT2, regulando funções em órgãos-alvos[2] (**Figura 1**). A função do sistema é responder a uma instabilidade hemodinâmica e evitar a redução na perfusão tecidual sistêmica. Atua de modo a reverter a hipotensão arterial por meio da indução de vasoconstrição arteriolar periférica e aumento da volemia, ao induzir a retenção renal de sódio (por meio da aldosterona) e água (por meio da liberação de hormônio antidiurético ou ADH)[2] (**Figura 1**).

A pró-renina é o precursor inativo da renina. Ela é secretada intacta pela via constitutiva cerca de 10 (dez) vezes mais do que a renina é secretada pela via regulada. Em pacientes diabéticos (tipo I e II), têm sido encontrada em níveis mais elevados. Por essa razão, tem sido proposto utilizar a pró-renina como marcador de nefropatia diabética[2].

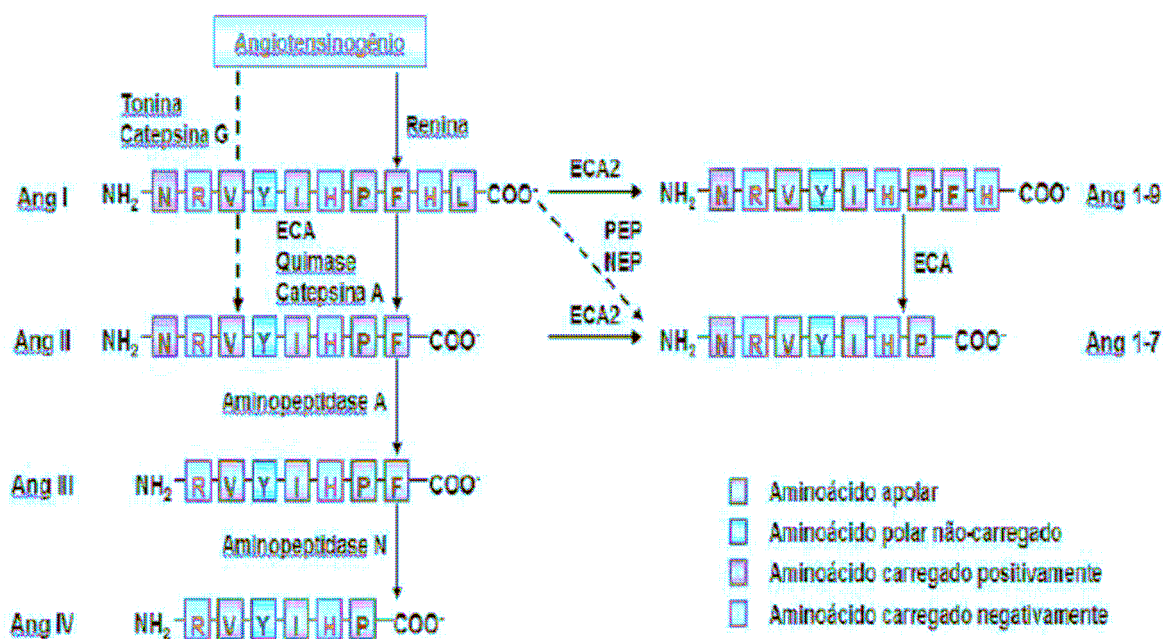


Figura 1. Representação esquemática da seqüência peptídica das angiotensinas e das aminopeptidases que as degradam.

(Fonte: Beltrame et al, 2007)

O SRAA é ativado, principalmente, nas seguintes condições de insuficiência cardíaca: restrição de sódio, contração do compartimento intravascular (desidratação, hemorragia), aumento do tônus simpático e hipotensão arterial[3]. As cininas (bradicinina, calidina e Met-Lys-bradicinina) são sintetizadas a partir da ativação de cininogênios pela ação das calicreínas. As calicreínas, sintetizadas na forma de pré-calicreínas, são ativadas pelo fator de Hageman (fator XII) em situações de lesão tecidual[3] (**Figura 2**).

Ações do sistema renina-angiotensina nos vasos sanguíneos

A angiotensina determina a contração das artérias, como aorta, coronárias, femoral e carotídeas, por meio do aumento celular de AMP cíclico e da ativação da fosfolipase C[4] (**Figura 2**).

Ações do sistema renina-angiotensina no coração

AII promove um maior consumo miocárdico de O₂, que pode causar hipóxia miocárdica traduzida em angina *pectoris*[5]. AII estimula localmente a geração de endotelina e de noradrenalina, conhecidamente outros dois potentes vasoconstritores, que podem provocar a ruptura na placa de ateroma e a ativação da agregação plaquetária e o desenvolvimento de trombose[5,6] (**Figura 2**).

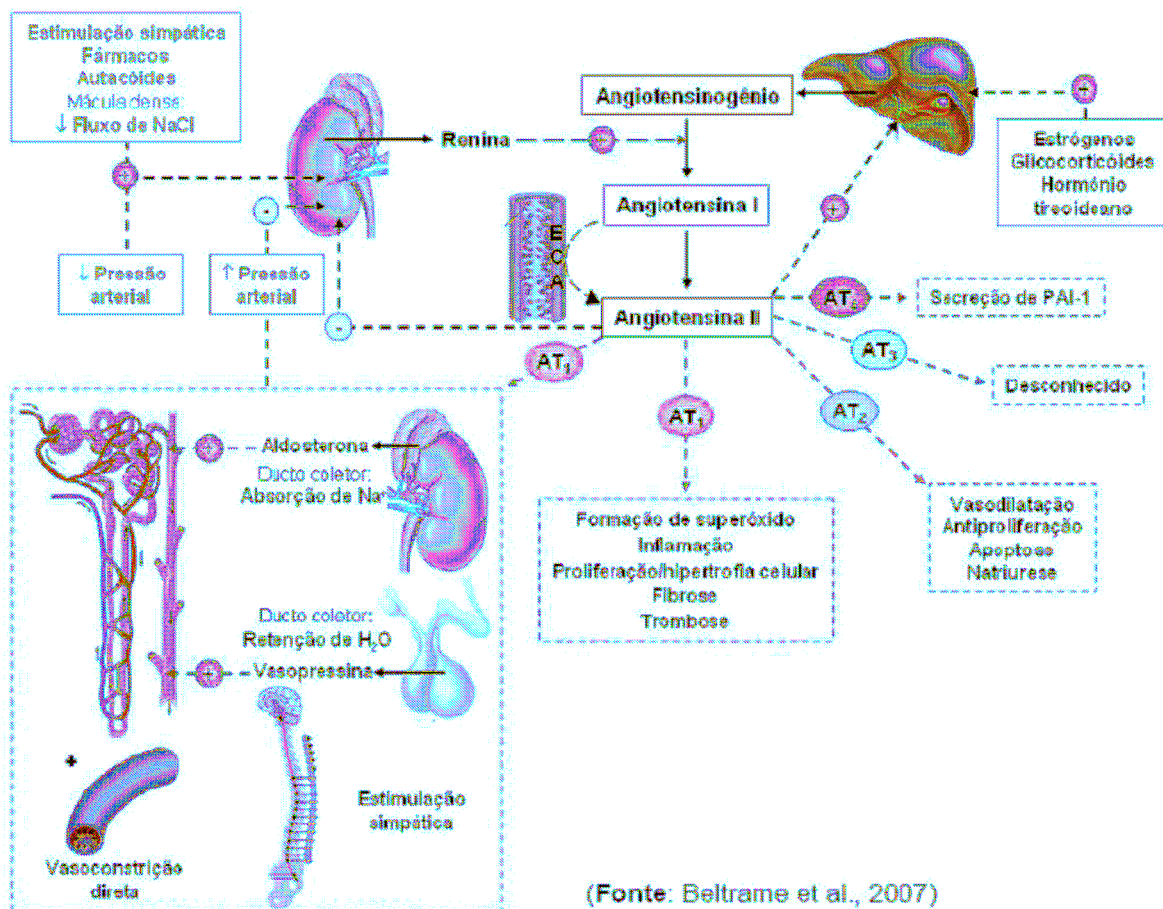


Figura 2. Representação esquemática do sistema renina-angiotensina aldosterona plasmático.

Ações do sistema renina-angiotensina nos rins

Vasoconstrição, renal causada pelo aumento de AII, aumenta pressão de filtração glomerular, retendo Na^+ e água, aumentando a volemia. O somatório dos efeitos hemodinâmicos sobre a membrana basal glomerular resulta em efeito proteinúrico[4] (**Figura 2**).

O sistema renina-angiotensina aldosterona local

A ativação do SRAA local permite a obtenção dos efeitos benéficos (aumento da contratilidade miocárdica, redistribuição do fluxo sanguíneo, hipervolemia) sem os desfavoráveis efeitos resultantes da ativação do SRAA sistêmico[4] (**Figura 2**).

Atuação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina no remodelamento cardíaco após infarto agudo do miocárdio

O processo de remodelação cardíaca se caracteriza por alterações da geometria, volume, massa e constituição do coração em resposta a uma agressão (**Figura 3**). A hipertrofia miocárdica (**Figura 3**) é um importante componente da remodelação cardíaca, que permite ao coração manter suas funções básicas em vigência do aumento das condições de carga. Em longo prazo, entretanto, a hipertrofia representa fator de risco dependente para morbidade e mortalidade das doenças cardíacas [7;8].

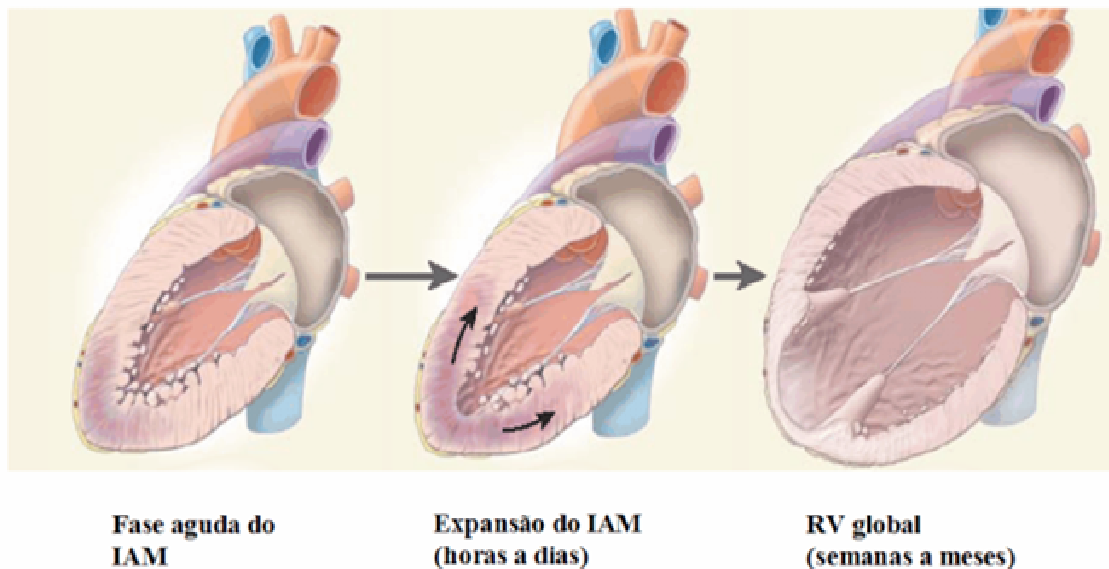


Figura 3. Remodelamento Ventricular após Infarto Agudo do Miocárdio
(Fonte: Remme, W. J. 2003)

Outro importante componente da remodelação é o tecido conjuntivo, formando uma complexa e organizada rede de colágeno que circunda e interliga todas essas estruturas e que têm como principais funções a regulação da apoptose, oferecer resistência às deformações patológicas, manter o alinhamento das estruturas e regular a transmissão de força durante o encurtamento da fibra cardíaca. Porém, dependendo do estímulo ao qual o coração é submetido, pode ocorrer acúmulo de colágeno, caracterizando a fibrose miocárdica.

Entre os estímulos envolvidos no processo de remodelação, destaca-se a AII, formada tanto *in situ* como sistemicamente, a partir da angiotensina I, por meio da enzima conversora

de angiotensina (ECA). A angiotensina II, ao atuar em receptores AT1, estimula o crescimento celular e o acúmulo de colágeno tecidual[9].

As repercussões fisiopatológicas da elevação da atividade da ECA no coração – particularmente na cicatriz – e no remodelamento ventricular pós-IM ainda são pouco conhecidas. Os inibidores da ECA, usados em pacientes infartados, reduzem as arritmias, previnem o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e diminuem a incidência de re-infarto [10; 11; 12].

Dado interessante e com pouca atenção dada refere-se à variação de proteínas no coração infartado [13], a concentração protéica total diminui no após o estabelecimento da necrose miocárdica. Como as proteínas contráteis representam cerca de 80% do conteúdo protéico miocárdico, pode-se especular que há comprometimento dessas proteínas no coração remodelado após o IM, o que poderia explicar o menor desempenho mecânico observado no coração infartado, mesmo se corrigindo os valores de força ou de pressão desenvolvidas para a massa de tecido muscular sobrevivente [11; 14; 15]. O uso de captopril acentua a queda protéica, fato esse que poderia ser decorrente da redução na produção local de AII. Assim, a redução da deposição de colágeno no interstício miocárdico de ratos infartados e tratados com captopril poderia representar apenas uma das facetas de um fenômeno mais abrangente, ou seja, uma diminuição generalizada da síntese protéica cardíaca.

Os inibidores da ECA devem ser administrados precocemente a todos os pacientes com disfunção ventricular ou infarto anterior, pelas vantagens desses fármacos em relação à remodelação e à melhora hemodinâmica (vasodilatação e redução da pós carga). A diminuição da mortalidade foi verificada em estudos clínicos que selecionaram pacientes com disfunção ventricular e infartos anteriores (estudos SAVE, AIRE e TRACE), assim como em estudos que não selecionaram um grupo específico, utilizando iECA em todos os pacientes com infarto por até 1 a 4 anos após o evento (estudos ISIS 4 e GISSI 3). Sendo assim, há possibilidade de benefício com o uso dos iECA em todos os infartos, independente da função ventricular. O uso prolongado do iECA também resultou em benefícios cardiovasculares (estudo HOPE)[16].

Inibidores da Enzima convertora da Angiotensina (iECA) têm se mostrado benéfico na prevenção de óbito, do infarto e do AVC em pacientes com doenças ateroscleróticas prévias com comprometimento coronariano. Também se beneficiam os portadores de cardiopatia isquêmica na medida em que controlam a hipertensão arterial e os iECAs são essenciais no tratamento da insuficiência cardíaca.

Atuação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina na hipertensão arterial

A hipertensão arterial é um poderoso fator comum de contribuição para todas as principais doenças cardiovasculares, incluindo doença coronariana, acidentes vasculares cerebrais, doença arterial periférica, doença renal e insuficiência cardíaca. Os outros fatores de risco que tendem a acompanhar a hipertensão arterial incluem intolerância à glicose, obesidade, hipertrofia ventricular esquerda.

A pressão arterial é regulada pelo SRAA (**Figura 4**). Quando há uma queda na pressão arterial (**Figura 4**) registrada pela mácula densa (**1**) há estimulação das células justaglomerulares para secretarem a renina, uma enzima renal de atuação sistêmica. Por sua vez, a renina (**2**) cliva o angiotensinogênio, liberando angiotensina I, que é convertida em angiotensina II por ação da ECA (**3**). A angiotensina II é um autacóide que provoca contração das paredes musculares das pequenas artérias (arteríolas), aumentando a pressão arterial. A angiotensina II também desencadeia a liberação do hormônio aldosterona pelas glândulas adrenais (**4**), provocando a retenção de sal (sódio) e a excreção de potássio. O sódio promove a retenção de água e, dessa forma, provoca a expansão da volemia e o aumento da pressão arterial. [17]

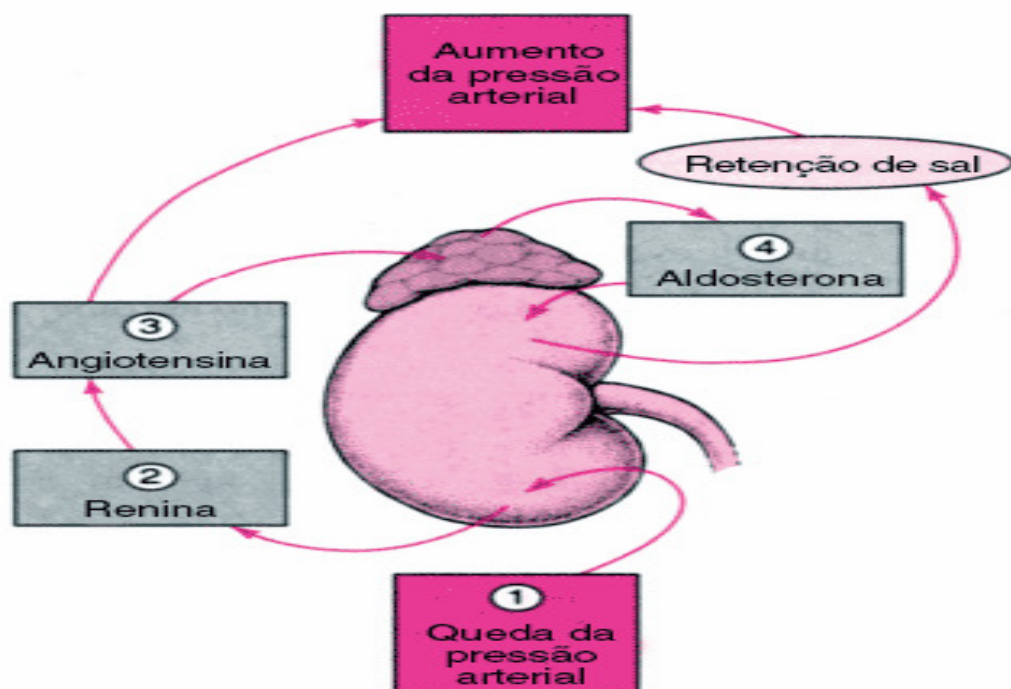


Figura 4. Regulação da pressão arterial pelo sistema-renina-angiotensina aldosterona
(Adaptado do Manual Merck)

Os fármacos conhecidos como inibidores da ECA realizam bloqueio reversível da enzima conversora de angiotensina, reduzindo a formação de AII. Sabe-se que a AII é um potente peptídeo vasoconstritor e estimulante da secreção adrenal de aldosterona. O bloqueio da ECA promove, diretamente, um efeito hipotensor causado pela inibição dos efeitos vasoconstritores e estimulantes da secreção de aldosterona e, indiretamente, previnem doença isquêmica cardíaca, doença aterosclerótica, nefropatia diabética e hipertrofia ventricular esquerda [18].

Atuação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina na insuficiência cardíaca congestiva

A insuficiência cardíaca é hoje reconhecida como uma desordem estrutural progressiva de remodelação ventricular e não somente como modelo cardíaco de redução de contratilidade [19;20]

A remodelação cardíaca pode ser definida como sendo as variações moleculares, celulares e intersticiais do tecido cardíaco, que vão se manifestar clinicamente em alterações no tamanho, massa, geometria e função cardíaca (**Figura 5**), em resposta a uma determinada lesão [14]. Um bom exemplo de remodelação cardíaca é o que ocorre após o infarto agudo do miocárdio. Simultaneamente à necrose das miofibrilas, há desintegração do colágeno interfibrilar e a perda desse tecido de sustentação torna a região mais propensa à distensão, tornando-a mais suscetível às deformações (**Figura 5**). Assim, pode ocorrer deslizamento de áreas musculares necróticas com realinhamento dos miócitos na parede infartada [20].

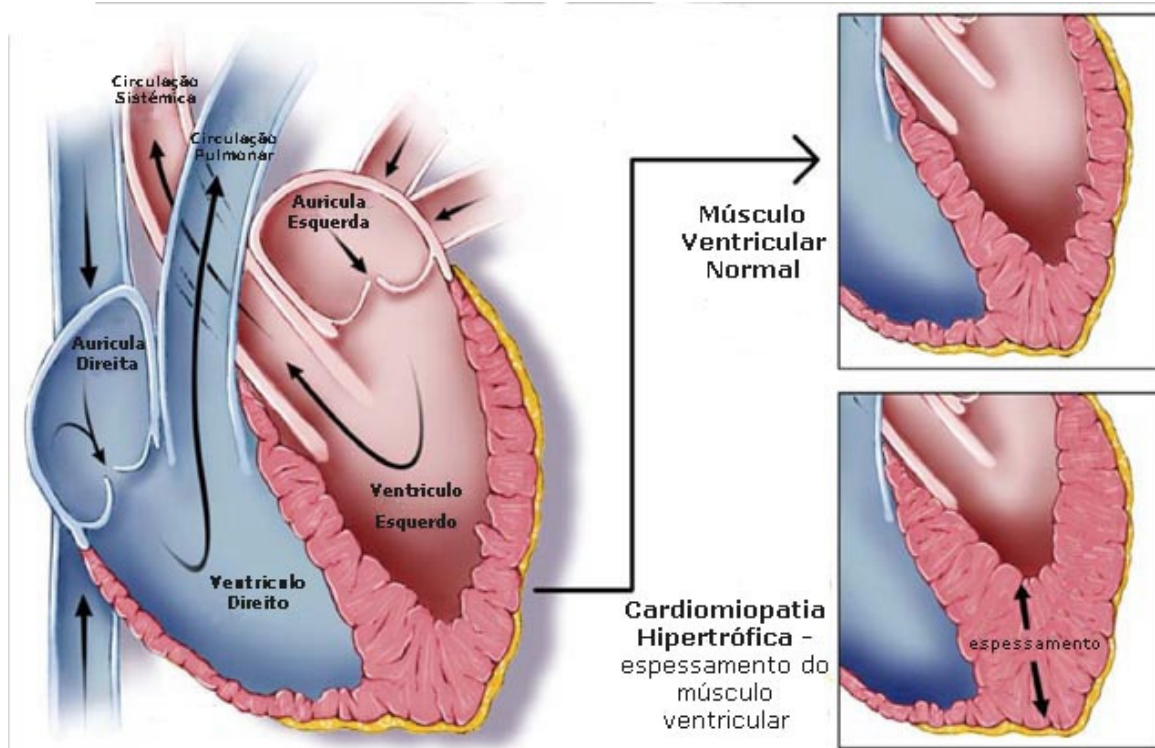


Figura 5. Hipertrofia Miocárdica: Espessamento do músculo ventricular

(Fonte: Maron B J 1981)

A remodelação cardíaca envolve uma série de alterações morfológicas em resposta a estímulos ou lesões. Inicialmente, esse processo pode ser adaptativo, mas, em longo prazo, uma das conseqüências da remodelação seria o aparecimento de progressiva disfunção ventricular, resultante de alterações genéticas, estruturais, bioquímicas e energéticas. Essas alterações culminam na deterioração da capacidade funcional do coração e no conseqüente aparecimento dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e morte súbita[20].

Atuação dos iECAS na nefroproteção diabética

A nefropatia diabética vem adquirindo cada vez mais importância como causa de insuficiência renal no mundo ocidental e afeta uma grande proporção de indivíduos, tanto diabéticos do tipo I quanto diabéticos do tipo II[21]. Em estudo realizado no Estado de São Paulo, a nefropatia diabética situou-se como a terceira mais importante causa determinante de insuficiência renal crônica na Grande São Paulo. A nefropatia diabética se desenvolve em 35 a 45% dos pacientes com diabetes tipo I e acomete uma proporção variável entre 6% e 20%

daqueles pacientes com diabetes do tipo II, podendo, no diabetes do tipo II, atingir uma prevalência de 50%, pois depende do grupo étnico considerado[22].

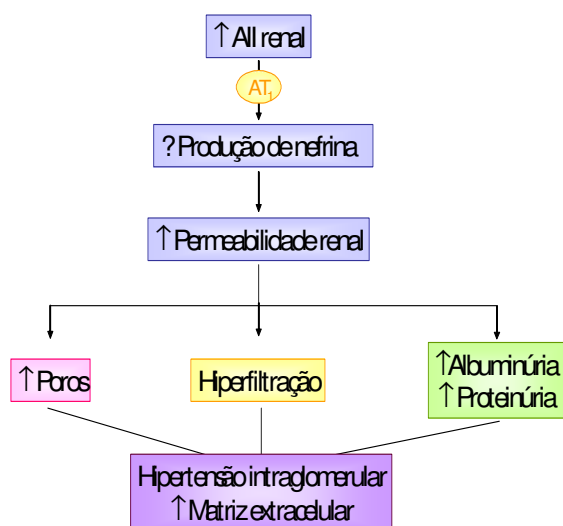
Além de evoluir para insuficiência renal, a nefropatia diabética se associa à alta mortalidade por doença cardiovascular, particularmente nos pacientes com diabetes mellitus tipo II (DMII)[22].

Até o momento, entretanto, não são totalmente conhecidos os motivos pelos quais apenas uma parte da população diabética desenvolve esta complicação, embora existam evidências de uma predisposição genética[22].

Evidências epidemiológicas indicam que a presença de uma microalbuminúria prediz maior morbidade e mortalidade cardiovascular independente de outros fatores de risco[22].

A microalbuminúria mostra-se como um forte fator preditivo dos principais eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular) e mortalidade por todas as causas, tanto em pacientes diabéticos como em pacientes não diabéticos[21;23].

6 - A



6 - B

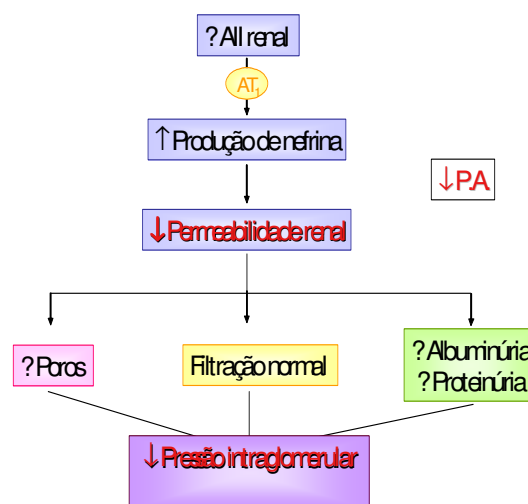


Figura 6 - A. Mecanismo da Microalbuminúria.

Figura 6 - B. Efeitos dos renoprotetores IECAS e BRAS.

O Mecanismo da Microalbuminúria consiste no aumento da produção de AII no rim (**Figura 6 - A**), sinalizado pelo estímulo do receptor AT1, leva à menor produção de nefrina

(proteína importante na integridade da membrana glomerular como barreira filtrante)[23]. A redução na produção de nefrina resulta em aumento da permeabilidade renal, pois ocasiona um aumento do tamanho dos poros na membrana glomerular[24]. O aumento da pressão intraglomerular causa uma hiperfiltração, que, em presença de uma elevada permeabilidade da membrana glomerular, favorece o aumento na excreção de albumina/proteína. Além de aumentar a permeabilidade da membrana glomerular e de suas ações hemodinâmicas, o que favorece a hipertensão intraglomerular, a AII também exerce efeitos nos rins, que contribuem para aumentar a produção da matriz extracelular[24]. Os Efeitos dos renoprotetores IECAS e BRAS diminuem a produção de AII no rim (**Figura 6 - B**); haverá maior produção de nefrina, a qual resulta em diminuição da permeabilidade renal, ocasionando uma diminuição no tamanho dos poros da membrana glomerular, causando uma filtração normal, favorecendo a diminuição da excreção de albumina/proteína na urina e, assim, uma queda na pressão intraglomerular[25]. A capacidade de reduzir a pressão arterial, a pressão intraglomerular e a permeabilidade da membrana glomerular são fatores determinantes na progressão da lesão renal e explica o efeito renoprotetor dos iECA e dos bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs)[25].

No tratamento da nefropatia diabética, o uso de iECA e BRAs, associado ao controle rígido da pressão arterial, que deve ser mantida em níveis iguais ou inferiores a 130x80 mmHg, é de suma importância não só para promover proteção renal, como também para promover proteção cardiovascular.

Acredita-se que, sem uma intervenção específica, 20–40% dos pacientes com diabetes tipo II com microalbuminúria progridem para a fase proteinúrica e, finalmente, para os estágios finais da doença renal[26].

Logo, a identificação e normalização da excreção urinária de albumina devem ser sempre consideradas no tratamento de pacientes com diabetes tipo II.

Hipertensão arterial

A pressão arterial elevada é um fenômeno precoce e freqüente na nefropatia diabética e tem sido documentada uma relação direta entre a pressão arterial e a taxa de declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) em pacientes com diabetes tipos I e II[27; 28]. Vários estudos mostram claramente que a terapia anti-hipertensiva precoce e intensiva reduz com eficácia a albuminúria e evita o declínio da TFG em pacientes com nefropatia diabética.

Contrariamente ao que ocorre no diabetes tipo I, a hipertensão não está, necessariamente, vinculada à presença de doença renal em pacientes com diabetes do tipo II e, em geral, precede o diagnóstico de diabetes[29].

A hipertensão é duas vezes mais freqüente em pacientes diabéticos quando comparado a pacientes não diabéticos e está fortemente relacionada ao aumento da massa corporal, resistência à insulina e hiperinsulinemia.

A hipertensão aumenta o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular, especialmente quando a função renal começa a decair. A combinação do diabetes e da hipertensão está associada a um aumento de cerca de quatro vezes no risco cardiovascular, se comparada à população diabética normotensa[30; 31].

Recomendações

A detecção da microalbuminúria é medida importante para identificar indivíduos com maior risco de doença cardiovascular e com lesão renal passível de progressão para a insuficiência renal[32].

O rastreamento de microalbuminúria, segundo as recomendações da *American Diabetes Association* e da Sociedade Brasileira de Diabetes, deve ser feito anualmente em pacientes diabéticos do tipo I, a partir do quinto ano de diagnóstico da doença, e em pacientes com diabetes do tipo II, a partir do momento do seu diagnóstico[32].

A presença de microalbuminúria requer maior atenção para as medidas de controle da pressão arterial, assim como para as medidas de controle dos lípides e glicemia, além da adoção de medidas eficazes na redução da excreção urinária de albumina, como o uso de iECA ou de antagonistas de receptores AT1 da AII. Esses últimos, em pacientes diabéticos do tipo II já na fase proteinúrica da nefropatia diabética, se mostraram comprovadamente eficazes para promover renoproteção e certo grau de cardioproteção, uma vez que também reduzirão a necessidade de hospitalizações por insuficiência cardíaca[32].

Assim, as recomendações terapêuticas atuais visam à nefroproteção, em indivíduos com nefropatia instalada, diabéticos e/ou hipertensos, devem contemplar as observações prévias, visando o controle pressórico mais estreito, principalmente com o emprego dos iECAS nos pacientes não-diabéticos e BRAII nos pacientes diabéticos. O uso de estatinas e anti-agregantes plaquetários, em particular nos diabéticos, também deve ser enfatizado.

Atuação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina na aterosclerose

De todas as formas de esclerose arterial, a aterosclerose é a mais importante, uma vez que as placas fibro-ateromatosas que a caracterizam levam à oclusão do vaso e à instalação de várias síndromes isquêmicas graves [33].

A aterosclerose é uma doença multifatorial e complexa, que determina eventos clínicos causadores de morbi-mortalidade significativa e representada pela ocorrência de infarto agudo do miocárdio, angina e morte súbita (**Figura 7**). Está associada a anormalidades lipídicas, ativação plaquetária, trombose, inflamação, disfunção endotelial, estresse oxidativo e alterações metabólicas da matriz extracelular, entre outros distúrbios [34].

A doença agride essencialmente a camada íntima das artérias (**Figura 7**). A lesão típica das formas avançadas da doença é a "placa fibrosa" – formação esbranquiçada que adentra a luz do vaso. Essa formação é coberta por uma capa fibrosa, que consiste em várias camadas de células achatadas envolvidas numa matriz extracelular de tecido conjuntivo denso e ao lado de lamínulas de material amorfo, proteoglicanas, fibras colágenas e células musculares lisas. No interior da "placa", abaixo da capa fibrosa, há um acúmulo de "células espumosas" – íntegras ou rotas – e de tecido conjuntivo. As "células espumosas" são derivadas dos macrófagos (macrócitos e linfócitos sanguíneos e células musculares lisas da parede arterial) que contêm gotículas de gordura oxidado, principalmente sob a forma de colesterol livre e esterificado.

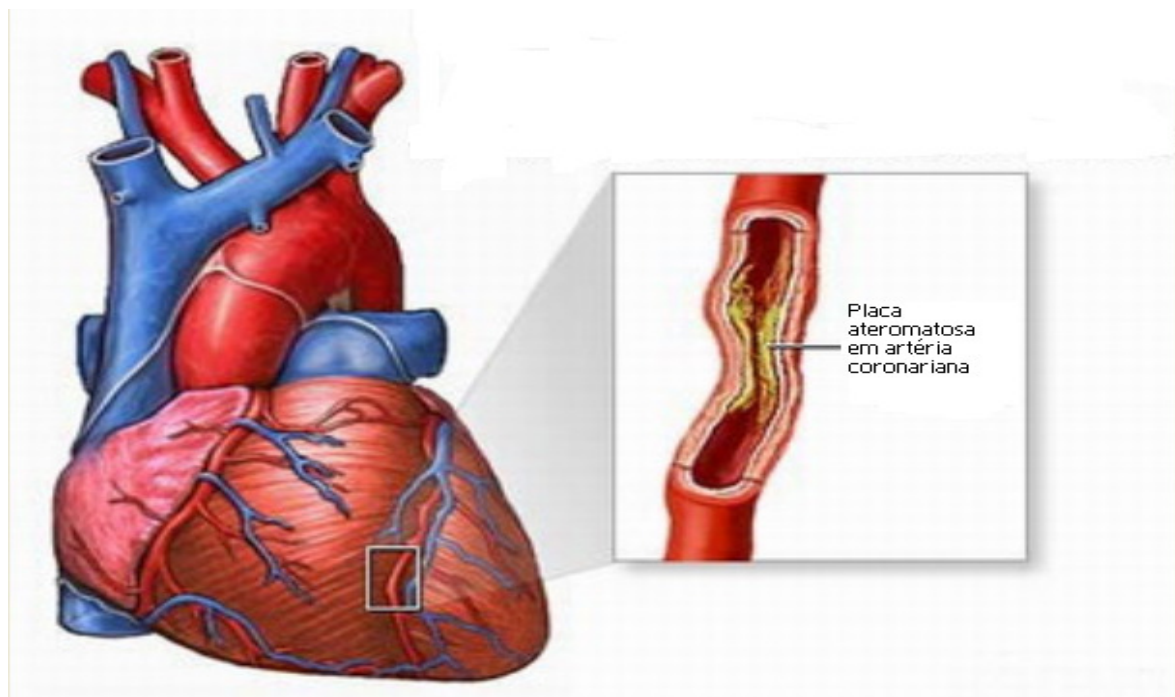


Figura 7. Artéria ocluída por placa ateromatosa

(Fonte: Larry A 2007)

A AII promove disfunção endotelial por meio de uma variedade de ações que influenciam os diversos estágios de seu desenvolvimento [35; 36]. A AII estimula a expressão de moléculas de adesão (selectina E, VCAM-1, ICAM-1), o recrutamento de leucócitos e de macrófagos por meio da ativação de substâncias quimiotáticas – as quimiocinas (MCP-1, CC chemonine receptor 2, IL-8), que regulam não só a migração, mas também o crescimento e a ativação dessas células [36]. A AII, via receptor AT1, estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6. Na aterosclerose, a IL-6 atua de maneira parácrina/autócrina, promovendo proliferação do músculo liso vascular e estimulando enzimas que degradam a matriz celular, como metaloproteinases, as quais estão relacionadas com a ruptura da placa aterosclerótica e com a migração de células musculares [36].

A AII causa a ativação da NADPH oxidase, a principal fonte vascular de ânion superóxido (O_2^{-2}) e da xantino-oxidase, diminuindo a biodisponibilidade de outro radical livre, o óxido nítrico (NO) [36]. Em condições fisiológicas, o NO produzido pela enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), além de ser um potente vasodilatador, é um inibidor do crescimento e da migração das células musculares vasculares e da adesão leucocitária e plaquetária e é o principal depletor de O_2^{-2} . Entretanto, nessa situação de desequilíbrio, diante

da produção excessiva de O_2^{-2} , o NO passa a ser pró-aterogênico [36]. Na inflamação crônica do processo aterosclerótico, o NO também passa a ser produzido em altas concentrações por estimulação da NOS induzível (iNOS) em macrófagos e células musculares lisas. Dessa forma, se o NO e o O_2^{-2} são produzidos, simultaneamente, em altas concentrações, eles podem gerar peroxinitrito (ONOO), outro potente oxidante [125].

Além disso, a AII estimula a deposição de matriz extracelular, ativando a fibronectina e o colágeno, componentes envolvidos na reorganização da matriz extracelular [36].

Vários estudos clínicos têm confirmado a eficácia do tratamento anti-hipertensivo com o bloqueio farmacológico do SRA, tanto com o uso de iECA como de antagonistas de receptores AT1 [37]. É, no entanto, surpreendente o fato de que até hoje o mecanismo exato dos efeitos cardiovasculares desses fármacos não seja completamente conhecido.

Usualmente, os efeitos benéficos dos iECA são atribuídos à redução dos níveis de AII. No entanto, o mecanismo das ações cardiovasculares dessa classe de fármacos parece ser bem mais complexo do que anteriormente se acreditava. Por exemplo, em animais, existem claras evidências de que tanto a bradicinina como a angiotensina 1-7 potencializam as ações dos iECA [38].

O estudo “HOPE” sugere que o ramipril pode retardar a progressão da aterosclerose e, com isso, reduzir a incidência de eventos cardiovasculares. [40]. Resta a dúvida quanto ao efeito ser de todo o grupo farmacológico ou específico. A proteção obtida no estudo HOPE é observada principalmente em diabéticos e naqueles pacientes com doença aterosclerótica já diagnosticada.

Discussão clínica do uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina

É a classe de fármacos que pode contribuir com uma melhor qualidade de vida ao paciente hipertenso. Os principais produtos incluem o captopril, cuja dose inicial é de 6,25 mg de 8h em 8h, e o lisinopril, com dose inicial diária de 10 mg, que pressupõe uma menor necessidade de ajuste da dose do que os outros fármacos do grupo. Ultimamente, têm-se utilizado também o ramipril, o benazepril e o fosinopril, já disponíveis no Brasil, além do cilazapril, trandolapril, e perindopril.

O benazepril e o ramipril apresentam uma meia-vida plasmática maior do que o enalapril. Já o perindopril tem um pico de ação maior, enquanto o quinapril e o espirapril têm

uma meia-vida menor do que a do enalapril. Esses fármacos produzem queda da pressão arterial por aumento de substâncias vasodilatadoras (bradicinina e prostaglandina) e diminuição da angiotensina II, que é vasoconstritora.

O captopril possui em sua molécula o radical sulfidril, que lhe confere a propriedade de impedir a progressão da vasculopatia diabética. O lisinopril, desprovido deste radical, promove, no entanto, uma redução da proteinúria em pacientes com doença renal. Todos os compostos do grupo aumentam a sensibilidade à insulina, o que é de particular importância, já que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode compor a síndrome endócrino-metabólica em que há aumento da resistência à ação da insulina.

Os inibidores da ECA atuam favoravelmente no perfil lipídico, sendo sugerido, inclusive, um efeito anti-aterogênico. Nas lesões ateroscleróticas humanas, há altos níveis de ECA, AII e AT1. Além disso, os monócitos/macrófagos presentes nas lesões vasculares apresentam elevada atividade da ECA. Estudos recentes têm demonstrado que a AII atua como potente agente pró-inflamatório capaz de induzir a adesão de monócitos e neutrófilos às células endoteliais e promover reação inflamatória na parede vascular pela ativação de múltiplos tipos celulares.

Portanto, os iECAS representam a classe de fármacos que possibilita um aumento da qualidade e da expectativa de vida dos pacientes que os utilizam. Entretanto, os efeitos indesejáveis incluem tosse induzida pelo aumento da bradicinina (que pode ser atenuada usando-se sulfato ferroso), diminuição do apetite, alterações hematológicas leves e, principalmente, *rash* cutâneo.

Sob o ponto de vista prático, os inibidores da ECA e, particularmente, o benazepril e o ramipril, pela ação farmacológica prolongada, podem ser uma boa opção para o tratamento da HAS, além do perindopril. Realçamos, entretanto, que em pacientes negros e idosos esses fármacos devem ser evitados, pois apresentam uma ação terapêutica insatisfatória. Esse fenômeno se deve ao polimorfismo genético da ECA e do angiotensinogênio plasmático. Os iECAS são aparentemente menos eficazes na redução da pressão arterial em pacientes negros, do que em pacientes não negros. Isso ocorre, possivelmente, devido a uma maior prevalência de níveis plasmáticos reduzidos de renina na população negra hipertensa.

Por outro lado, há casos em que se obtêm benefícios com esses fármacos isoladamente ou em associações. São os medicamentos de primeira escolha nos portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) associada à hiperinsulinemia, diabetes, HVE e doença coronariana. Os inibidores da ECA também são de primeira escolha nos pacientes hipertensos que não sejam negros ou idosos. Como referimos, são indicados em pacientes hipertensos diabéticos,

graças aos efeitos benéficos na prevenção da glomeruloesclerose progressiva, e porque não alteram o metabolismo de carboidratos. O papel dos iECAS é conhecido no agravamento da anemia em doentes com insuficiência renais crônica (IRC) não submetidos a tratamento com eritropoetina (EPO). No que concerne à possibilidade dos iECAS induzirem um aumento das necessidades de eritropoetina nos pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise (HD).

Os iECAS não devem ser usados em mulheres grávidas. São contra-indicados durante o 2º e 3º trimestres de gravidez devido ao risco de hipotensão fetal, anúria e insuficiência renal algumas vezes associados à má-formação fetal e morte. São também contra-indicados em pacientes hipertensos com estenose da artéria renal bilateral ou com rim único. Nesses casos, os inibidores da ECA podem determinar grave insuficiência renal por abolir o efeito vasoconstritor da artéria eferente, essencial para a função renal, decorrente da ação fisiológica da AII. Não devem ser utilizados também no hiperaldosteronismo primário e na coarctação da aorta. Quando associados à hidroclorotiazida, a dose não deve exceder 12,5 mg do diurético, já que doses maiores do diurético não aumentam o efeito anti-hipertensivo. Inclusive, essa associação é mais lógica do que aumentar a dose do inibidor da ECA. Embora aditiva, a associação de inibidor da ECA com beta-bloqueador não é de escolha. Em relação à associação com antagonistas do cálcio (Anlodipino), há benefício demonstrado, particularmente com o verapamil. O entendimento dos múltiplos mecanismos da HAS orienta-nos para a terapêutica adequada, que, obviamente, deverá ser respaldada na modificação de sua história natural.

REFERÊNCIAS

1. **SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA.**
{<http://br.answers.yahoo.com/question/index?qid=20060914043006AAKw9NX>. }
2. Mano, R. **Temas comuns da cardiologia para médicos de todas as especialidades.**
v.Livro virtual - ano 8
3. Laragh, J. H. e H. C. Stoerk. **A study of the mechanism of secretion of the sodium-retaining hormone (aldosterone).** J Clin Invest, v.36, n.3, Mar, p.383-92. 1957.

4. Mano, R. **Temas comuns da cardiologia para médicos de todas as especialidades.** v.Livro virtual - ano 8
5. Khairallah, P. A. **Action of angiotensin on adrenergic nerve endings: inhibition of norepinephrine uptake.** Fed Proc, v.31, n.4, Jul-Aug, p.1351-7. 1972.
6. Ridker, P. M., C. L. Gaboury, *et al.* **Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function.** Circulation, v.87, n.6, Jun, p.1969-73. 1993.
7. Pfeffer, M. A. e E. Braunwald. **Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications.** Circulation, v.81, n.4, Apr, p.1161-72. 1990.
8. Zornoff, L. A., H. Skali, *et al.* **Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction.** J Am Coll Cardiol, v.39, n.9, May 1, p.1450-5. 2002.
9. Skidgel, R. A., S. Engelbrecht, *et al.* **Hydrolysis of substance p and neurotensin by converting enzyme and neutral endopeptidase.** Peptides, v.5, n.4, Jul-Aug, p.769-76. 1984.
10. Pfeffer, M. A. e E. Braunwald. **Ventricular enlargement following infarction is a modifiable process.** Am J Cardiol, v.68, n.14, Nov 18, p.127D-131D. 1991.
11. Mill, J. G., A. P. Gomes, *et al.* **Influence of chronic captopril therapy on the mechanical performance of the infarcted rat heart.** Pharmacol Res, v.29, n.1, Jan-Feb, p.77-88. 1994.
12. Schieffer, B., A. Wirger, *et al.* **Comparative effects of chronic angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling after myocardial infarction in the rat.** Circulation, v.89, n.5, May, p.2273-82. 1994.
13. Leite, C. M., M. G. Gomes, *et al.* **Changes in collagen content in the residual myocardium surviving after infarction in rats. Influence of propranolol or hydralazine therapy.** Arch Med Res, v.26, n.1, Spring, p.79-84. 1995.
14. Pfeffer, M. A., J. M. Pfeffer, *et al.* **Myocardial infarct size and ventricular function in rats.** Circ Res, v.44, n.4, Apr, p.503-12. 1979.
15. Mill, J. G., I. Stefanon, *et al.* **Changes in performance of the surviving myocardium after left ventricular infarction in rats.** Cardiovasc Res, v.24, n.9, Sep, p.748-53. 1990.
16. **Infarto agudo** {“<http://www.colegiosaofrancisco.com.br/infarto-agudo-domiocardio.php>”}
17. **Hipertensão arterial** {“http://www.msdbrazil.com/msdbrazil/patients/manual_merck/mm_sec3_25.html ” }

18. PEREIRA BARRETTO AC. **Da fisiopatologia à prática clínica.** *Rev Soc Cardiol Est S Paulo*, v. 9, p. 35–44, 1999.
19. PRICHARD BNC, GRAHAM BR. The use of moxonidine in the treatment of hypertension. *J Hypertens*, v. 15, suppl 1, p. S47–S55, 1997.
20. Linz, W., G. Wiemer, *et al.* **Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors.** *Pharmacol Rev*, v.47, n.1, Mar, p.25-49. 1995.
21. Zanella, M. T. e A. B. Ribeiro. **The role of angiotensin II antagonism in type 2 diabetes mellitus: a review of renoprotection studies.** *Clin Ther*, v.24, n.7, Jul, p.1019-34. 2002.
22. Zanella, M. T., B. J. Salgado, *et al.* **Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition. Therapeutic option for diabetic hypertensive patients.** *Drugs*, v.39 Suppl 2, p.33-9. 1990.
23. Valmadrid, C. T., R. Klein, *et al.* **The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with olderonset diabetes mellitus.** *Arch Intern Med*, v.160, n.8, Apr 24, p.1093-100. 2000.
24. Amos, A. F., D. J. Mccarty, *et al.* **The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010.** *Diabet Med*, v.14 Suppl 5, p.S1-85. 1997.
25. Wolf, G. **Angiotensin II is involved in the progression of renal disease:importance of non-hemodynamic mechanisms.** *Nephrologie*, v.19, n.7, p.451-6.1998.
26. Keane, W. F. e G. Eknoyan. **Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation.** *Am J Kidney Dis*, v.33, n.5, May, p.1004-10. 1999.
27. Yokoyama, H., O. Tomonaga, *et al.* **Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients.** *Diabetologia*, v.40, n.4, Apr, p.405-11. 1997.
28. Parving, H. H. **Benefits and cost of antihypertensive treatment in incipient and overt diabetic nephropathy.** *J Hypertens Suppl*, v.16, n.1, Jan, p.S99-101. 1998.
106. Parving, H. H., A. R. Andersen, *et al.* **Early aggressive antihypertensive**
29. **Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications.** *J Hypertens*, v.11, n.3, Mar, p.309-17. 1993.
30. Esmail, Z. N. e P. S. Loewen. **Losartan as an alternative to ACE inhibitors in patients with renal dysfunction.** *Ann Pharmacother*, v.32, n.10, Oct, p.1096-8. 1998.
31. Parving, H. H. **Diabetic nephropathy: prevention and treatment.** *Kidney Int*, v.60, n.5, Nov, p.2041-55. 2001.

32. Brenner, B. M., M. E. Cooper, *et al.* **Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.** N Engl J Med, v.345, n.12, Sep 20, p.861-9. 2001.
33. **Arteriosclerose.**
p.<http://www.arteriosclerose.med.br/revistas/sbacvrj/1998/2/Atualizacaop50.htm>.
1998.
34. **Sociedade de Cardiologia.** Sociedade de Cardiologia, p.<http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2004/03/artigo01.pdf>. 2004.
35. Maggi, F. M., S. Raselli, *et al.* **Lipoprotein remnants and endothelial dysfunction in the postprandial phase.** J Clin Endocrinol Metab, v.89, n.6, Jun, p.2946-50. 2004.
36. Tsai, W. C., Y. H. Li, *et al.* **Effects of oxidative stress on endothelial function after a high-fat meal.** Clin Sci (Lond), v.106, n.3, Mar, p.315-9. 2004.
37. Stamler, J., O. Vaccaro, *et al.* **Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.** Diabetes Care, v.16, n.2, Feb, p.434-44. 1993.
38. Stamler, J., O. Vaccaro, *et al.* **Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.** Diabetes Care, v.16, n.2, Feb, p.434-44. 1993.
39. Vinson, J. A. **Oxidative stress in cataracts.** Pathophysiology, v.13, n.3, Aug, p.151-62. 2006.
40. **Heart Outcomes Prevention Evaluation Investigators.** Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with *Diabetes mellitus* : results of the HOPE study and MICRO_HOPE substudy. Lancet, v. 355, p.253-259, 2000.