

Efeitos renais e cardioprotetores da inibição direta da renina: revisão sistemática da literatura

**Apresentado por Patricia Taschner Goldenstein
na reunião da Unidade de Hipertensão
do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo em
15 de Outubro de 2009**

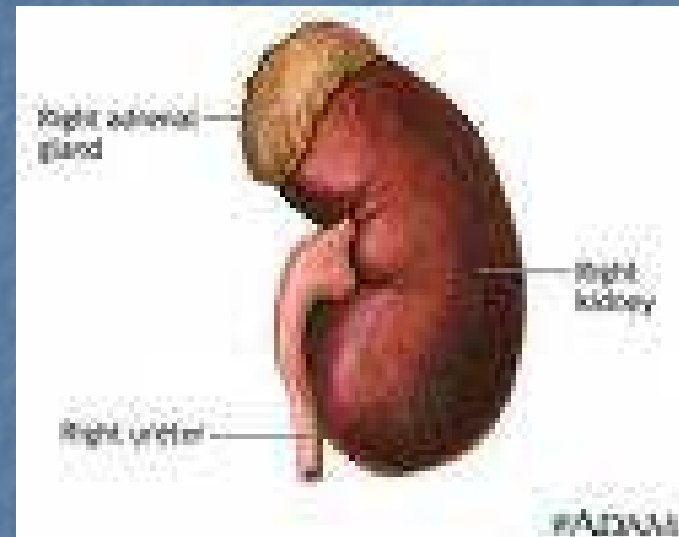
Renal and cardio-protective effects of direct renin inhibition: a systematic literature review

Hiddo J. Lambers Heerspink^{a,b}, Vlado Perkovic^b and Dick de Zeeuw^a

Background Blockade of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) at its rate-limiting step by means of renin inhibition has led to the development of direct renin inhibitors (DRIs). Given the renal and cardioprotective effects of RAAS blockade by angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers, DRIs may increase the armamentarium for further organ protection. Over the last two decades the effects of DRIs on biomarkers for renal and cardiovascular disease have been investigated. This systematic review aims to delineate the effects of DRIs on surrogate markers of renal and cardiovascular function.

Methods MEDLINE and previous systematic reviews were searched for articles reported between 1980 and 2008. A standardized dataset was extracted from articles describing the effects of DRIs on markers of renal and cardiac damage and hard outcomes.

Results Fifty-two articles were included. Blood pressure reductions were generally insufficient using early generation DRIs. However, recent DRIs have greater blood pressure-lowering effects. Preclinical and clinical studies showed profound effects of DRIs on markers of renal function, including clear increases in renal plasma flow and reductions in albuminuria. These effects were observed either alone or in combination with other RAAS inhibitors and suggest potential large renal protective benefit. DRIs improved hemodynamic cardiovascular parameters, such as total peripheral resistance, arterial pressure and left ventricular mass index, to a similar extent as those observed



Journal of Hypertension 2009, 27:000–000

REUNIÃO DA HIPERTENSÃO

In-Depth Review

Mineralocorticoid Receptor Blockers and Chronic Kidney Disease

Gaurav Jain, Ruth C. Campbell, and David G. Warnock

Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham

Clin J Am Soc Nephrol 4: 1685–1691, 2009. doi: 10.2215/CJN.01340209

INTRODUÇÃO

- A ativação crônica do SRAA é de suma importância na patogênese de diversas doenças cardiovasculares e renais.
- Renina: responsável pela regulação da PA e envolvida em funções cardiovasculares e renais. Fator limitante do SRAA → alvo lógico para o desenvolvimento de anti hipertensivos.
- 1950 → inibidores sintéticos da renina de alto peso molecular- parenterais
- 1980 → surge inibidor oral (enalkiren, zankiren, remikiren)- porém baixa biodisponibilidade oral (<1%), meia vida curta, hipotensor de baixa eficácia.
- Recentemente: Aliskiren → alta afinidade pela renina, potente hipotensor

OBJETIVO

- Revisão sistemática para avaliar os efeitos dos inibidores diretos da renina (IDR) sobre os marcadores principais de função renal e cardiovascular e sobre os desfechos cardiovasculares e renais.
- Secundariamente objetivou-se avaliar efeitos dos IDR sobre a pressão arterial e alterações hormonais.

MÉTODOS

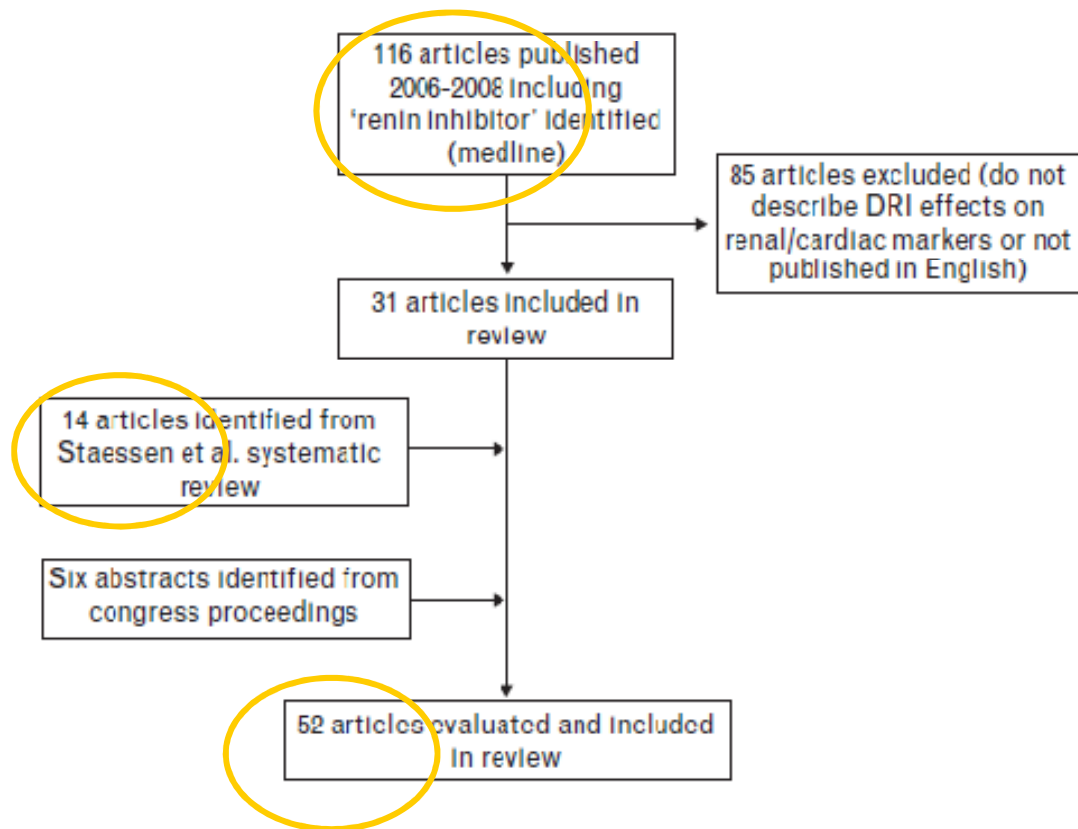
- **Staessen e cols :**
 - revisão farmacocinética e farmacodinâmica IDR (1980 até 2005)
 - revisão efeitos hormonais e hipotensores
- Realizada revisão dos artigos citados pelo Staessen a procura de artigos descrevendo os efeitos dos IDR sobre os marcadores de função cardiovascular e renal.
- **MEDLINE (2006-2008)** para complementar- com a frase "inibidor de renina" → critérios sobre os resumos: microalbuminúria, PTU, relação PTU/Cr u , taxa de excreção urinária da albumina, fluxo sanguíneo renal, taxa de filtração glomerular, ventrículo esquerdo, BNP, NT-pro BNP, aterosclerose e fibrose.

Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; **368**:1449–1456.

Frampton JE, Curran MP. Aliskiren: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2007; **67**:1767–1792.

RESULTADOS

Fig. 1



QUOROM flow diagram.

RESULTADOS

- EFEITOS HORMONAIS

Estudos clínicos em indivíduos com e sem HAS:



Atividade de renina plasmática (ARP) em 65-95%, mantida por 1s após interrupção do uso



Mesmo em associação com IECA/ ARA II/ HCTZ

Ang I e II entre 53- 95%

RESULTADOS

- EFEITOS HORMONAIIS

O receptor
pró renina
(2002)

+ Renina
Pro
renina



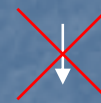
Ang I em 4x
comparada a
renina não
ligada

ALISKIREN + receptor pró renina=



Ang I em 4x
comparada a
renina não
ligada

Estudos em
vitro



Ang II

RESULTADOS

- EFEITOS SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL

Remikiren → variável de acordo com estudo

Zankiren → pouca eficácia

Enalkiren → redução notável da PA (IV)

} Drogas
abandonadas
antes da fase
III dos trials
clínicos

ALISKIREN → População heterogênea → redução até 11.2/7.5 mmHg em pacientes hipertensos leves a moderados (placebo controlado)

ALISKIREN + VALSARTAN, RAMIPRIL OU HCTZ → Redução adicional em relação a monoterapia

RESULTADOS

- EFEITOS RENOPROTETORES

ANIMAIS: modelos de DM/ HAS em ratos → ↑ TFG → aumento P cap glom → lesão

ALISKIREN ↓ TGF / SNGFR

↑ Fluxo sanguíneo renal

Melhorou a função endotelial

↓ Albuminúria DM/não DM (0.03- 50 mg/Kg/d)

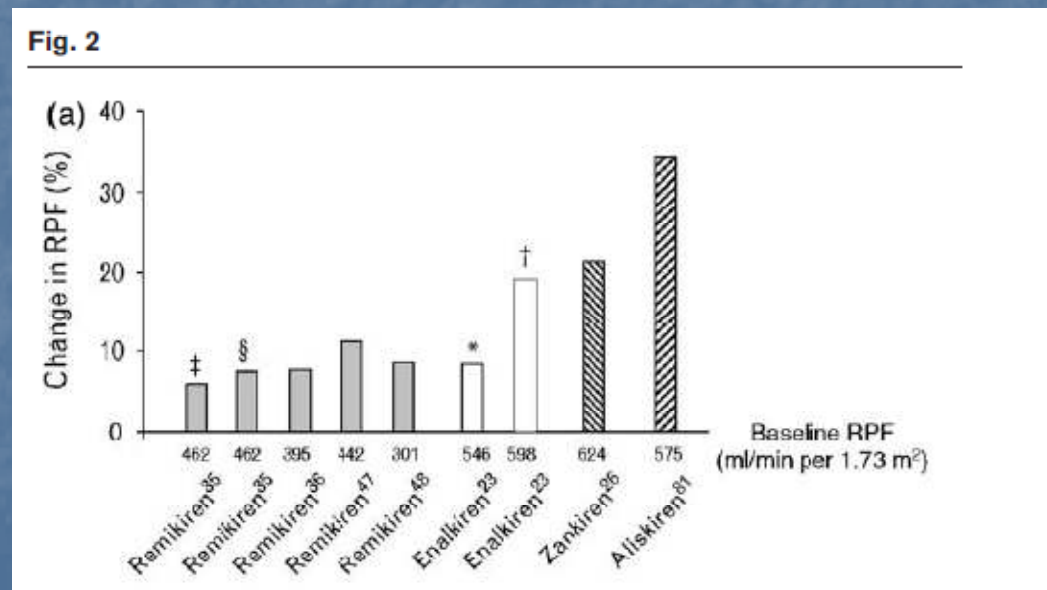
↓ TGF B, CTGF- marcadores fibrose

RESULTADOS

- EFEITOS RENOPROTETORES

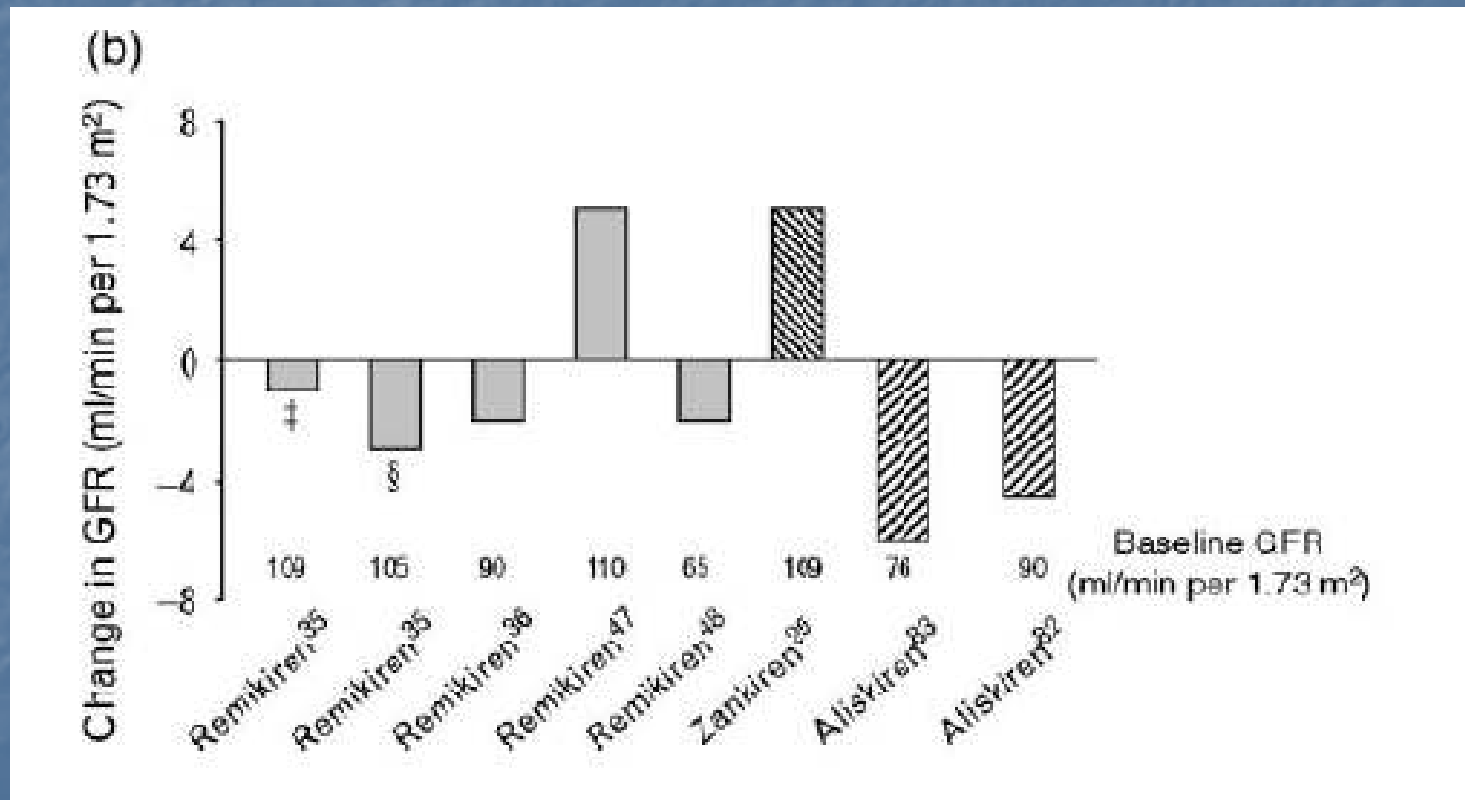
CLÍNICOS: Aumento fluxo plasmático renal (>IECA) com estabilidade TFG

Aliskiren 75- 600mg: aumento fluxo plasmático renal dose relacionado

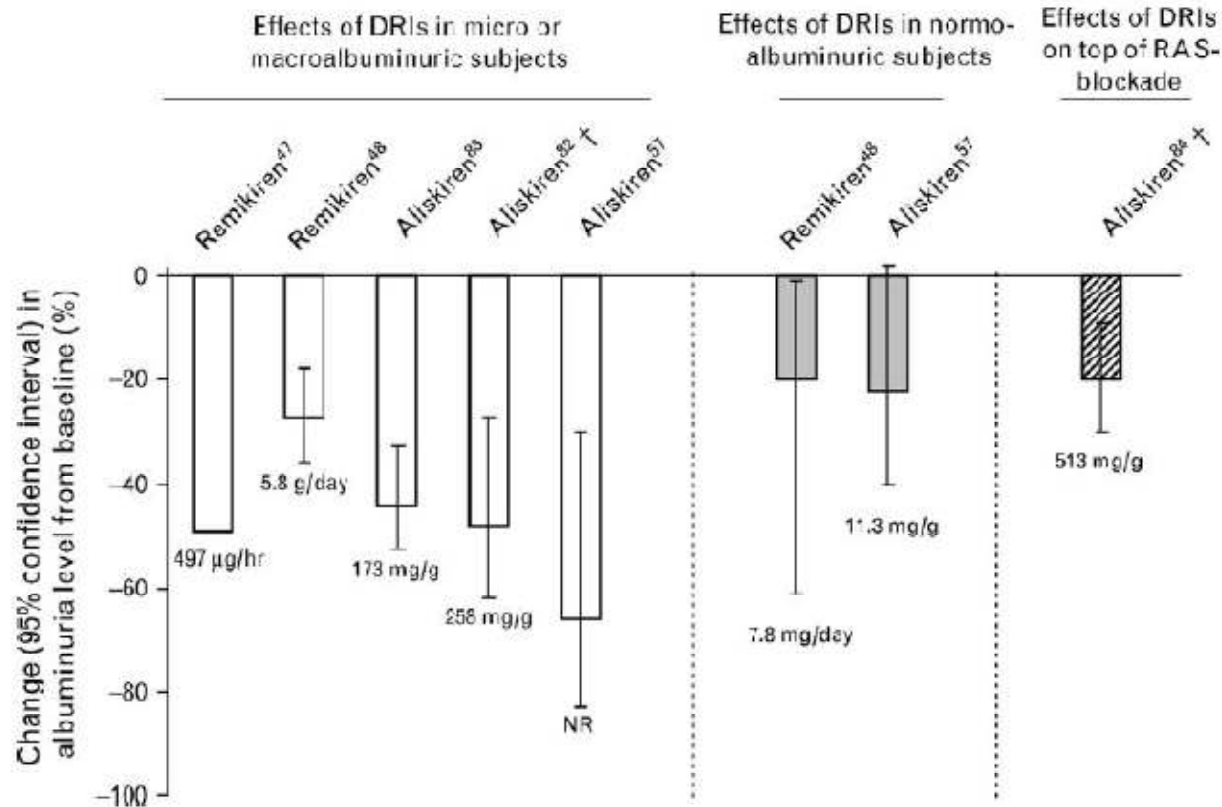


RESULTADOS

- EFEITOS RENOPROTETORES



RESULTADOS



Percentage change from baseline in albuminuria levels in clinical trials of DRIs. Baseline albuminuria levels are presented for each study below the bars. †Percentage change in UACR vs. placebo treatment. DRI, direct renin inhibitor; NR, not reported; UACR, urinary albumin: creatinine ratio.

Aliskiren 300mg + Ibesartan 300mg = 70 % redução
PTU/Cr u

RESULTADOS

Estudo AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes)

599 pacientes com HAS, DMII, nefropatia diabética: Aliskiren + Losartan dose máxima : redução PTU/Cr u 20% em relação ao placebo (P<0,001), independente da redução da PA.

Subgrupo da população não DM: 26 semn, 842 pacientes HAS→ redução PTU/Cr u 22% em relação ao ramipril

Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio Renal Disease Endpoints (ALTITUDE)

Em andamento: investigação efeitos protetores renais e cardiológicos adicionais a terapia padrão

RESULTADOS

Efeitos cardioprotetores dos IDR Pré clínicos:

animais → redução resistência vascular periférica,
Pressão diastólica final VE (~ IECA)

Redução fibrose cardíaca induzida por
hiperglicemia, redução do número de miócitos
cardíacos apoptóticos

Aliskiren → efeito na sincronização do batimento
cardíaco: parece reduzir risco de arritmias.

RESULTADOS

Efeitos cardioprotetores dos IDR Clínicos:

Remikiren IV cont. : redução PAP, POAP, RVP

aumento IC, VS exercício/ repouso

semelhante a IECA

Aliskiren: (ALLAY- 300mg/d): 465 obesos, HAS, hipertrofia VE:

redução hipertrofia VE (~losartan ou ambos)

(ALOFT-150mg): 302 ICC sintomática- adicionou padrão

redução área regurgitação Mitral (p=0,0017)

ASPIRE (em andamento)

RESULTADOS

Efeitos dos IDR nos desfechos substitutos (Clínicos):

Aliskiren: 150mg- para ICC (+IECA + HCTZ) reduziu BNP 5x/ pró BNP

AVANT- GARDE study- irá investigar efeitos no BNP após SCA.

Efeitos dos IDR sobre desfechos cardiológicos:

ALTITUDE- em andamento

ATMOSPHERE

ASTRONAUT

APOLLO

RESULTADOS

SEGURANÇA- Aliskiren foi liberado nas doses de 150 e 300mg somente!

Table 2 Pooled safety and tolerability data for aliskiren monotherapy in clinical trials [112]

	Placebo (n = 781)	Aliskiren 75 mg (n = 478)	Aliskiren 150 mg (n = 774)	Aliskiren 300 mg (n = 768)	Aliskiren 600 mg (n = 296)	All aliskiren monotherapy (n = 2316)
Any SAE, n (%)	5 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.3)	11 (0.5)
Any AE, n (%)	314 (40.2)	193 (40.4)	290 (37.5)	309 (40.2)	130 (43.9)	922 (39.8)
Discontinuations due to AE, n (%)	27 (3.5)	8 (1.7)	12 (1.6)	20 (2.6)	5 (1.7)	45 (1.9)
AEs reported by $\geq 2\%$ of patients in any group, n (%)						
Headache	68 (8.7)	31 (6.5)	42 (5.4)*	44 (5.7)*	15 (5.1)	132 (5.7)**
Nasopharyngitis	45 (5.8)	34 (7.1)	33 (4.3)	29 (3.8)	5 (1.7)**	101 (4.4)
Diarrhea	9 (1.2)	6 (1.3)	9 (1.2)	18 (2.3)	28 (9.5)***	61 (2.6)*
Dizziness	17 (2.2)	6 (1.3)	9 (1.2)	19 (2.5)	8 (2.7)	42 (1.8)
Fatigue	12 (1.5)	11 (2.3)	5 (0.6)	13 (1.7)	7 (2.4)	36 (1.6)
Upper respiratory tract infection	12 (1.5)	4 (0.8)	7 (0.9)	13 (1.7)	7 (2.4)	31 (1.3)
Peripheral edema	5 (0.6)	5 (1.0)	6 (0.8)	7 (0.9)	6 (2.0)	24 (1.0)
Constipation	5 (0.6)	5 (1.0)	1 (0.1)	5 (0.7)	6 (2.0)	17 (0.7)

Data pooled from five placebo-controlled studies. AE, adverse event; SAE, serious adverse event. * $P < 0.05$. ** $P < 0.01$. *** $P < 0.0001$ compared with placebo.

Associado ao IECA/ARAII não alterou K⁺ em relação a monoterapia IECA/ ARAII.

Não necessita ajuste renal

conclusão

- Ainda há espaço para maior proteção em pacientes com doenças cardiovasculares e renais
- IDR promissores: com resultados animadores até o momento
- Ainda não temos trabalhos que acessem desfechos clínicos (hard endpoints) e que monitorem efeitos adversos de forma mais próxima.
- Aguardamos ALTITUDE, ATMOSPHERE, ASTRONAUT E APOLLO...

OBRIGADA!!

