

# VACINAS TERAPÊUTICAS PARA A HIPERTENSÃO

Luciléia Bovolenta<sup>1</sup>  
Fernanda dos Santos<sup>1</sup>  
Juliana Silveira do Valle<sup>2</sup>

BOVOLENTA, L.; SANTOS, F.; VALLE, J. S. Vacinas terapêuticas para a hipertensão. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 13, n. 2, p. 161-168, maio/ago. 2009.

**RESUMO:** A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica, não transmissível, de natureza multifatorial, assintomática, que constitui um dos principais fatores de risco cardiovascular. Apesar do sucesso do arsenal farmacológico disponível para o tratamento da HA, sabe-se que a adesão ao tratamento é um dos fatores limitantes do controle efetivo da pressão arterial. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre os tratamentos atuais da HA, com foco na modulação imunológica do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um dos principais reguladores das funções cardiovascular e renal, foco de várias intervenções terapêuticas cujo objetivo é controlar os níveis pressóricos. A crescente compreensão da farmacologia do SRAA levou ao desenvolvimento de abordagens imunológicas na inibição do SRAA para o tratamento da HA. A imunização contra componentes do sistema poderia evitar a necessidade da administração diária de drogas a pacientes com hipertensão e poderiam melhorar o controle dessa doença. As pesquisas que envolvem a imunização ativa ou passiva contra os componentes do SRAA incluíram o desenvolvimento de vacinas contra a renina, a angiotensina I e II, além dos receptores de angiotensina II. Há inúmeras etapas em que o sistema pode ser interrompido por vacinação. Contudo, a eficácia da vacinação varia, dependendo da etapa que estiver sendo interrompida. Apesar de promissora, a ideia de tratar uma doença crônica com vacinas contra antígenos, endógenos, deve ser encarada com cautela.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hipertensão; Sistema renina-angiotensina-aldosterona; Vacina terapêutica, Imunoterapia.

## THERAPEUTIC VACCINES FOR HYPERTENSION

**ABSTRACT:** Hypertension is a chronic, multifactorial and asymptomatic disease which is a major cardiovascular risk factor. Despite the success of the pharmacological tools available to the treatment of hypertension, it is known that patient compliance is a limiting step of effective control of high blood pressure. The aim of this study was a review of current treatments for hypertension, focusing on immune modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is a key regulator of cardiovascular and renal functions, focus of several therapeutic interventions aimed at controlling blood pressure levels. The increasing understanding of the pharmacology of RAAS led to the development of immunological approaches to inhibit the RAAS. The immunization against components of the system could avoid the need for daily drugs administration to patients with hypertension and could improve the control of this disease. The research involving the active or passive immunization against the components of RAAS included the development of vaccines against renin, angiotensin I and II, and angiotensin II receptors. There are several steps in which the system can be blocked by vaccination; however, the effectiveness of vaccines varies depending on the stage being interrupted. Despite promising, the idea of treating a chronic disease with vaccines against endogenous antigens should be viewed with caution.

**KEYWORDS:** Hypertension; Renin-angiotensin-aldosterone system; Therapeutic vaccine; Immunotherapy.

## Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica, não transmissível, de natureza multifatorial, assintomática (na grande maioria dos casos) que compromete o equilíbrio dos mecanismos vasodilatadores e vasoconstritores do organismo, levando ao aumento da pressão sanguínea, capaz de comprometer a irrigação tecidual e provocar danos a órgãos internos (SBH, 2006). É definida pela elevação da pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg, em pelo menos duas verificações diferentes, em condições de repouso e ambiente tranquilo (SBH, 2006).

Aumentos de pressão arterial são normais e necessários em determinadas situações, a fim de facilitar a reação do organismo a situações de emergência. No entanto, podem surgir problemas caso a pressão permaneça elevada por longos períodos de tempo (LIPP, ROCHA; 1996). A HAS pode ser primária (essencial) ou secundária, sendo que mais de 95% dos casos de hipertensão são de causa essencial.

A classificação da HAS segundo a gravidade (Tabela 1) é feita de forma arbitrária e tem como princi-

pal objetivo direcionar o manejo da hipertensão com o objetivo de reduzir eventos decorrentes de níveis pressóricos elevados (SBH, 2006).

**Tabela 1:** Classificação da pressão arterial para indivíduos maiores de 18 anos.

Classificação*	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Ótima	<120	<80
Normal	<130	<85
Limítrofe	130-139	85-90
<b>Hipertensão</b>		
Estágio I (leve)	140-159	90-99
Estágio II (moderada)	160-179	100-109
Estágio III (grave)	$\geq 180$	$\geq 110$
Sistólica Isolada	$\geq 140$	<90

\*Quando a pressão sistólica e diastólica encontram-se em categorias diferentes, classificar pela maior.

Fonte: V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (SBH, 2006).

<sup>1</sup>Farmacêutica, egressa do Curso de Farmácia da Unipar – Umuarama

<sup>2</sup>Docente do Curso de Farmácia e Ciências Biológicas da Unipar – Umuarama e-mail: jsvalle@unipar.br

Dados nacionais sobre a prevalência de HAS indicam que 28,5% da população total apresenta PA acima de 140/90 mmHg, sendo as maiores prevalências encontradas nas regiões Nordeste (31,0%) e Sul do país (30,4%). Os homens (35,2%) são mais afetados dos que as mulheres (22,6%) e, segundo a raça, a população negra (34,8%) apresenta a maior prevalência de indivíduos hipertensos (SBC, 2005).

A HAS é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV), responsável por aproximadamente 50% dos óbitos decorrentes de doença coronariana e 65% por acidente vascular encefálico. Estimativas baseadas em dados de 25 países projetam que em 2025, para um crescimento populacional de 60%, 1,56 bilhões de adultos apresentarão níveis de PA  $\geq$  140/90 mmHg ou estarão usando medicamentos anti-hipertensivos (FUCHS, 2006).

O tratamento farmacológico da HAS baseia-se na administração de medicamentos anti-hipertensivos, como diuréticos, inibidores adrenérgicos, vasodilatadores, bloqueadores de canais de cálcio, antagonistas do receptor AT1 da angiotensina e inibidores da ECA, em monoterapia ou em associação, conforme a indicação clínica (NEVES et al., 2006). É indicado para hipertensos com HAS moderada e grave e para aqueles que apresentam fatores de risco para DCV associados e/ou lesão importante de órgãos alvos (SBH, 2006).

A terapia da HAS requer adesão total do paciente, mudança de hábitos de vida além do comprometimento individual e familiar do paciente. Os recursos terapêuticos existentes requerem o uso prolongado, muitas vezes para a vida toda, de fármacos de alto custo. Não é raro, portanto, que inúmeras pessoas abandonem ou apresentem baixa adesão aos tratamentos anti-hipertensivos (PERES et al., 2003).

O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre vacinas terapêuticas no tratamento da hipertensão, bem como o estado atual das abordagens farmacológicas que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

## Desenvolvimento

### O sistema renina-angiotensina-aldosterona e seus componentes

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é o principal regulador fisiológico do volume sanguíneo, balanço eletrolítico e PA (IRIGOYEN et al., 2003). Sua ativação é transitória e ocorre em resposta a reduções agudas do volume de sangue e da PA. Alterações da intensidade ou duração de sua ativação podem causar desequilíbrios fisiológicos responsáveis por inúmeros processos patológicos (PINHEIRO et al., 2006).

A definição clássica do SRAA o considera um sistema endócrino com componentes da cascata enzimática produzidos em locais definidos, cujo peptídeo efetor, a angiotensina II, exerce ações em órgãos distan-

tes do local de produção (IRIGOYEN et al., 2003). O SRAA pode ser dividido em circulante e local. Contudo, essa divisão em compartimentos não pode ser tomada de forma rígida, pois há a possibilidade de liberação de produtos formados localmente para o plasma e de captação de componentes circulantes pelos tecidos (PINHEIRO et al., 2006).

O SRAA é composto por cinco proteínas principais: renina (REN), angiotensinogênio (AGT), enzima conversora de angiotensina (ECA), angiotensina II (AngII) e os receptores para a AngII. Resumidamente, a cascata de reações do sistema começa quando a REN, de origem renal, atua no AGT formado no fígado, originando a angiotensina I (AngI), que, pela ação da ECA, se transforma na AngII, potente vasoconstritor direto. A AngII, de forma indireta, interage com a secreção de aldosterona, com o sistema nervoso central e com o sistema nervoso simpático (GUYTON, HALL; 2006).

A REN (EC 3.4.23.15) é uma protease secretada pelas células justaglomerulares dos néfrons. É codificada por um único gene e sintetizada inicialmente na forma inativa de pré-pro-renina com 401 resíduos de aminoácidos. No retículo endoplasmático das células justaglomerulares, um peptídeo sinal de 20 aminoácidos é removido da pré-pro-renina e o fragmento resultante é empacotado em grânulos secretórios e processado em renina ativa pela remoção de mais 46 aminoácidos da porção N-terminal da molécula (PINHEIRO et al., 2006).

Sua secreção é estimulada principalmente por queda da pressão de perfusão renal, diminuição na concentração de sódio nos túbulos distais do néfron e por estimulação do nervo simpático renal via estimulação beta1-adrenérgica das células justaglomerulares. A maior parte da REN é liberada no sangue. Entretanto, pequenas quantidades permanecem nos líquidos locais dos rins e iniciam diversas funções intrarrenais (PINHEIRO et al., 2006).

A REN atua enzimaticamente sobre outra proteína plasmática, uma globulina chamada angiotensinogênio (AGT). Ela cliva a molécula de AGT, produzindo um peptídeo de 10 aminoácidos, a AngI (ABASSI et al., 2009).

A AngI é clivada pela ECA (EC 3.4.15.1) produzindo AngII. A ECA é uma enzima com dois domínios homólogos, com sítios catalíticos distintos e independentes, capazes de clivar a AngI com igual eficiência. Os dois domínios catalíticos são extracelulares e a ECA permanece ancorada na membrana das células endoteliais, por sua porção C-terminal (BERNSTEIN, 1998). Além de atuar sobre a AngI para formar a AngII a ECA degrada a bradicinina; uma substância dilatadora e natriurética (PINHEIRO et al., 2006). Essa conversão ocorre quase que inteiramente nos pulmões.

A AngII eleva a PA basicamente de duas formas principais. A vasoconstrição que ocorre com bastante intensidade nas arteríolas e em extensão consideravelmente menor nas veias, contribuindo para um

aumento da resistência periférica total, elevando a PA. A constrição moderada das veias também promove o retorno venoso aumentado do sangue para o coração, ajudando o coração a bombear contra a pressão aumentada. (ABASSI et al., 2009).

A ação indireta da AngII sobre os rins também contribui para a elevação da PA. Seu principal efeito está na redução da excreção do sal e da água, contribuindo para o aumento do volume do líquido extracelular, o que então aumenta a PA ao longo de período de horas e dias. Este efeito em longo prazo, atuando através do mecanismo do volume do líquido extracelular, é ainda mais potente que o mecanismo vasoconstritor agudo (GUYTON, HALL; 2006). O mecanismo indireto de ação renal da AngII envolve a produção e secreção do hormônio mineralocorticoide aldosterona.

A aldosterona atua em células do túbulo distal e ducto coletor do néfron, ligando-se em receptor intracelular, formando um complexo receptor-aldosterona, que influencia a transcrição do DNA, levando à síntese de proteínas envolvidas especialmente na reabsorção de sódio. O mecanismo ativado consiste em aumentar o número e o tempo de abertura dos canais de sódio da membrana luminal por onde esse íon se difunde passivamente para o interior celular. Simultaneamente a aldosterona também promove a síntese e a ativação de bombas de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  que transferem o sódio do citoplasma para o lado peritubular. A aldosterona promove aumento de 2% a 3% da reabsorção de sódio, estimula a reabsorção de cloreto e água e facilita a secreção de  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$  pelos rins (SBH, 2006).

Para exercer sua atividade biológica, a AngII liga-se a receptores existentes em uma variedade de tecidos. Duas isoformas de receptores endoteliais para a AngII são conhecidas até o momento, AT1 (AT1R) e AT2 (AT2R). No entanto, a maioria dos seus efeitos fisiológicos é mediada pela ativação de receptores do subtipo AT1 (ARAÚJO et al., 2004). Os receptores AT2 antagonizam os efeitos da AngII, como por exemplo, o efeito de proliferação celular (SCHMIEDER et al., 2007).

Os receptores pertencem à super família de receptores acoplados à proteína G. Consequentemente, a estimulação de receptores AT1R ativa a fosfolipase C, aumenta os níveis de diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (IP3), eleva a concentração de cálcio intracelular e promove ativação de várias quinases, modulando as funções celulares. A AngII também atua como mitógeno em células de músculo liso vascular, através da ativação de várias vias de sinalização, incluindo fosfolipase C, fosfolipase A e fosfolipase D, bem como pela ativação de um grande número de quinases (ARAÚJO et al., 2004).

### **Fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona**

### **Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)**

Os IECA agem basicamente pela inibição da enzima conversora, bloqueando a transformação da AngI em II no sangue e nos tecidos, embora outros fatores possam estar envolvidos neste mecanismo de ação (SBH, 2006). O mecanismo de ação deste grupo de drogas envolve a redução na produção de AngII, o que levará a menor vasoconstrição arterial e menor resistência periférica. Além disso, a inibição da ECA reduz a degradação de bradicinina, substância vasodilatadora cujo aumento de concentração poderá reduzir ainda mais a resistência vascular periférica (KRUM, GILBERT; 2007).

Os IECA são eficazes em monoterapia e em associações com outras drogas, principalmente com diuréticos e antagonistas de canais de cálcio (LIPP, ROCHA; 1996). São eficazes no tratamento da HAS, reduzindo a morbidade e a mortalidade cardiovasculares nos hipertensos, pacientes com insuficiência cardíaca, pacientes com infarto agudo do miocárdio, pacientes de alto risco para doença aterosclerótica, sendo também úteis na prevenção secundária do acidente vascular cerebral. Quando administrados em longo prazo, os IECA retardam o declínio da função renal em pacientes com nefropatia diabética ou de outras etiologias (SBH, 2006).

### **Inibidores da renina (IR)**

O bloqueio da reação renina-angiotensinogênio tem sido considerado um alvo terapêutico atrativo principalmente porque essa reação é limitante no SRAA e porque o sítio ativo da renina é altamente seletivo para o angiotensinogênio (ZAMAN et al., 2002). Pesquisas foram realizadas por mais de quatro décadas e a busca por um inibidor da renina com alta afinidade e biodisponibilidade oral mostrou-se extremamente difícil (GRADMAN; KAD, 2008).

A utilização da modelagem molecular e a análise cristalográfica do sítio ativo da renina para desenhar um inibidor da renina permitiram o desenvolvimento dos primeiros IR. Essas moléculas eram peptídeos análogos ao AGT. A substituição de um dipeptídeo no sítio de clivagem resultou em inibidores seletivos da renina. Subsequentemente, compostos foram desenvolvidos, nos quais peptídeos do sítio de clivagem foram substituídos por análogos não cliváveis (GRADMAN et al., 2008).

Os IR, portanto, constituem uma nova classe de drogas com grande afinidade pela REN que atuam impedindo-a de clivar o AGT. Agindo logo na primeira etapa da cascata enzimática que produz a AngII, os IR promovem um bloqueio completo do SRAA. Isso decorre do fato de a renina ser limitante da velocidade de reação e ter grande especificidade pelo seu substrato: o AGT (ZAMAN et al., 2002; RIBEIRO, 2006). O bloqueio direto da renina, logo no início da ativação do

SRAA, diminui a probabilidade de efeitos colaterais. Os inibidores da renina diminuem a formação, tanto de AngI, como de AngII e, assim, diferem dos inibidores da ECA e dos bloqueadores dos receptores da angiotensina (RIBEIRO, 2006).

### **Bloqueadores de receptores AT1**

Os bloqueadores de receptores de AngII são medicamentos anti-hipertensivos bem tolerados e, além do seu efeito hipotensor, apresentam ação de proteção a órgãos-alvo, como coração e vasos (ZAMAN et al., 2002).

São compostos não-peptídicos que bloqueiam especificamente os receptores do subtipo AT1 e não interagem com receptores AT2. O bloqueio dos receptores AT1 inibe a ação do SRAA, resultando na redução da PA. Portanto, os efeitos são similares aos IECA, com as vantagens de não atuar sobre a bradicinina e de atuar sobre o ponto final do SRAA e, portanto, sobre a AngII resultante das vias não dependentes da enzima conversora (ZHU et al., 2006).

### **Vacinas terapêuticas no tratamento da hipertensão**

A hipertensão é uma das condições médicas mais comuns nos países desenvolvidos e é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (SBH, 2006), por isso, os valores de pressão arterial a serem alcançados com a terapia anti-hipertensiva vêm sendo continuamente reduzidos com base em estudos de intervenção e epidemiológicos. Isso é cada vez mais evidente, principalmente quando a HAS está associada a outras comorbidades (KRUM, GILBERT; 2007).

Esse conjunto de fatores impulsiona a pesquisa mundial por novas formas de tratamento e gera um mercado de “tratamento de hipertensão” que é um dos maiores setores terapêuticos no mundo, com vendas globais ultrapassando 25 bilhões de dólares por ano (PROTHERICS, 2008).

Os tratamentos atuais incluem doses diárias de medicamentos, normalmente por toda a vida, o que costuma resultar em baixa adesão do paciente ao tratamento farmacológico. Estudos realizados em diversos países indicam que 50% a 60% dos pacientes não cumprem o tratamento estabelecido pelo médico e muitos o interrompem (SILVA et al., 2000).

O bloqueio do SRAA é uma estratégia terapêutica importante, não somente pelo tratamento da HAS, mas também pelos benefícios clínicos promovidos além da redução dos valores pressóricos como, por exemplo, no manejo da insuficiência cardíaca e doença renal (KRUM, GILBERT; 2007).

O tratamento farmacológico da hipertensão com IECA e bloqueadores de receptores AT1 provou ser eficiente. Contudo, sabe-se que somente 1/3 dos pacientes têm sua PA controlada. Adicionalmente ao diagnóstico e prescrição inadequados, a baixa adesão

ao tratamento é principal motivo para o grande número de pacientes com PA não controlada. Os fatores que afetam a adesão incluem principalmente a presença de efeitos adversos, preocupação em tomar medicamentos por longos períodos, na ausência de sintomas (SILVA et al., 2000).

Com o objetivo de superar esse tipo de limitação no controle da PA, a abordagem imunológica tem sido considerada no tratamento da HAS (BROWN et al., 2004; ZHU et al., 2006; AMBÜHL et al., 2007; TISSOT et al., 2008), partindo do princípio de que a imunização contra um componente do SRAA poderia evitar a necessidade da administração diária de drogas a pacientes com hipertensão ou em outras indicações de tratamento crônico com drogas que bloqueiam o SRAA (BROWN et al., 2004). Tais estratégias visam induzir a produção de autoanticorpos contra componentes do SRAA, inibindo seus efeitos pressóricos (MÉNARD, 2007).

As pesquisas que envolvem a imunização ativa ou passiva contra os componentes do SRAA incluem a REN, AngI, AngII e AT1R. De fato, há inúmeras etapas em que o sistema pode ser interrompido por vacinação, contudo, a eficácia da vacinação varia, dependendo da etapa que esteja sendo interrompida, o que pode estar relacionado com diferenças em mecanismos farmacológicos (ZHU et al., 2008).

### **Imunização antirenina**

A forma mais específica de bloquear o SRAA é inibir seu componente limitante, a renina. A renina pode, teoricamente, ser inibida pela administração passiva de anticorpos ou por infusão *in vivo* de peptídeos inibidores. Os inibidores desenvolvidos até 1990 inibiam principalmente a renina humana e de primatas e eram menos potentes contra a renina de ratos. Tais componentes foram desenvolvidos principalmente para a pesquisa do SRAA em estudos de curto prazo e precisavam ser administrados por via intravenosa (MICHEL et al., 1987).

Os primeiros estudos sobre inibição de renina eram baseados na imunização ativa ou passiva de animais experimentais contra renina. Esses dados eram limitados, pois a renina usada não era adequadamente purificada. A renina heteróloga era a mais empregada como antígeno. Hoje já se sabe que a renina tem elevada especificidade imunológica, o que acabava por limitar esse tipo de análise (MICHEL et al., 2004). Além disso, somente a PA era monitorada, já que, na época, a atividade da renina/AngII plasmáticas não podia ser determinada, bem como a quantidade de anticorpos (ZHU et al., 2008).

Apesar de todas as limitações, as tentativas de redução da PA por imunização antirenina foram bem sucedidas. Os animais desenvolveram um grande número de anticorpos contra renina, que inibiram a renina endógena, diminuindo a AngII plasmática, diminuindo

a aldosterona, diminuindo a PA em animais normotensos e hipertensos (MICHEL et al., 1990). Contudo, ocorreu o desenvolvimento de doença autoimune severa, caracterizada pela deposição de anticorpos antirrenina no aparelho justaglomerular e dano inflamatório progressivo dos rins, o que acabou por impedir o desenvolvimento de vacinas antirrenina (MICHEL, 2004).

### Imunização antiangiotensina I

Devido aos problemas com a antirrenina, considerou-se a AngI e II como alvos mais adequados para bloqueio do SRAA por imunização ativa. A imunização ativa e passiva contra AngI e II foi usada em estudos do papel do SRAA no controle da PA e da função renal (ZHU et al., 2008).

Inicialmente, a AngI demonstrou ser um imunógeno poderoso e seguro em animais e humanos. Como não possui receptor e nenhum local específico de produção, a AngI apresentaria menor risco imunopatológico (ZHU et al., 2008).

As tentativas de imunização envolviam análogos da AngI conjugados a proteínas carreadoras (imunógenos). Os imunocombinados foram usados para imunizar ratos na expectativa de gerar resposta imune antiangiotensina. Observou-se a produção de anticorpos anti-AngI em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), com razoável redução da PA (GARDINER et al., 2000).

Brown et al. (2004) realizaram estudos da imunização anti-AngI em humanos. Eles demonstraram a presença de anticorpos no plasma, mas não verificaram redução da PA. Apesar do bloqueio na produção de AngII plasmática, verificou-se que a conversão de AngI e AngII nos tecidos não era bloqueada pela imunização anti-AngI, o que forneceu evidências da compartimentalização fisiológica da produção de AngII entre plasma e interstício (MICHEL, 2004).

### Imunização antirreceptores AT1

A AngII atua em dois receptores principais que mediam as ações bem conhecidas da AngII (efeitos hemodinâmicos e tróficos). A imunização contra esses receptores poderia bloquear a ação da AngII, reduzindo a PA.

As primeiras tentativas de imunização contra AT1R envolviam a utilização de um peptídeo correspondente à sequência N-terminal 14-23 do receptor AT1R conjugado com gama globulina bovina em SHR (ZELEZNÁ et al., 1999). Os resultados mostraram que a imunização de SHR jovens atenuou a elevação da PA. Contudo, a imunização ativa de SHR adultos com HAS estabelecida, não teve efeito significativo sobre a PA.

Zhu et al. (2006) desenvolveram a vacina ATR-12181 contra AT1R. A vacina era constituída por um complexo entre um peptídeo derivado do componente extracelular do AT1R de rato (peptídeo ATR-12181),

o carreador TT (toxóide tetânico) mais adjuvante de Freund. Essa vacina reduziu a pressão sistólica e melhorou o remodelamento de órgãos-alvo de SHR em 64 semanas. Contudo, o adjuvante empregado não é indicado para uso em humanos.

Pesquisas sobre novas estratégias para imunização contra AT1R e AT2R estão em andamento (ZHU et al., 2008).

### Imunização antiangiotensina II

A pesquisa na busca de uma vacina anti-AngII tem utilizado novas tecnologias e abordagens. A conjugação de antígenos à superfície de estruturas altamente repetitivas de partículas *virus-like* (VLP) demonstraram ser eficientes para gerar uma forte resposta celular contra antígenos próprios (AMBÜHL et al., 2007). VLP conjugadas com um peptídeo ou a um hapteno foram testadas em estudos clínicos e demonstraram ser bem toleradas e altamente imunogênicas, com 100% de taxa de resposta (AMBÜHL et al., 2007). Além disso, essas respostas foram induzidas em humanos, na ausência de adjuvantes ou utilizando adjuvantes suaves como o hidróxido de alumínio.

Em estudos pré-clínicos, um peptídeo análogo à AngII, conjugado com VLP (CYT006-AngQb - AngQb) foi empregado em ratos e induziu produção de anticorpos contra AngII, consequentemente reduzindo a PA em SHR, não mostrando sinal de doenças autoimune (AMBÜHL et al., 2007). Após os resultados em SHR a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade foram avaliadas após a primeira injeção em doze voluntários saudáveis. Demonstrou-se boa tolerabilidade, segurança e rápida indução de anticorpos específicos contra AngII, que declinaram com o tempo (AMBÜHL et al., 2007).

A AngQb é uma vacina conjugada, composta de AngII quimicamente ligada a partículas *virus-like* derivadas do fago de RNA chamado Q $\beta$ . Após a eficácia demonstrada em estudos pré-clínicos e estudos clínicos de fase I, foi conduzido estudo duplo-cego empregando-se a AngQb comparada com placebo em 72 voluntários saudáveis (TISSOT et al., 2008).

O regime de tratamento incluiu três injeções subcutâneas de AngQb 100 ug ou 300 ug ou placebo (solução salina) formuladas com o adjuvante hidróxido de alumínio. As injeções foram administradas nas semanas 0, 4 e 12. A terceira injeção, na 12ª semana foi usada somente quando o nível de anticorpos anti-AngII caiu 25% em relação à resposta da injeção anterior. A imunização com AngQb (300 ug) aumentou o nível de anticorpos de forma suficiente para diminuir a PA. Esse efeito foi observado durante o dia, quando o SRAA é estimulado pela atividade diária e pela postura ereta. Observou-se queda na PA especialmente pronunciada pela manhã, quando o SRAA é mais ativo e quando a maioria dos eventos cardiovasculares ocorre. De fato, a AngQb reduziu a PA matinal, frequentemente associada

a elevada incidência de derrame e hemorragia cerebral (TISSOT et al., 2008).

Todos os pacientes que receberam AngQb apresentaram resposta imune contra AngII após apenas uma dose da vacina, confirmando dados obtidos em estudos da fase I (AMBÜHL et al., 2007). Na 14ª semana após a imunização, os anticorpos anti-AngII eram de alta afinidade, com 1-5 nmol/L compatível com a eficácia observada. A resposta de anticorpos induzida foi significativa, com uma meia-vida de cerca de quatro meses após a terceira injeção. Essa meia-vida é maior que a relatada no estudo de fase I. Isso é compatível com um regime de poucas injeções por ano, quando a vacina poderia ser administrada durante visitas de rotina do hipertenso ao seu médico. Esse tipo de tratamento poderia aumentar a adesão ao tratamento, mas isso precisa ser embasado por estudos clínicos (TISSOT et al., 2008).

Os efeitos de redução da PA causados pela AngQb são comparáveis àqueles obtidos por baixas doses de IR. A otimização da imunização com intervalos mais curtos entre as doses e doses mais elevadas, poderão proporcionar níveis mais elevados de anticorpos e, conseqüentemente, um efeito anti-hipertensivo mais robusto. Esse estudo exploratório ainda tem uma amostra limitada e a eficácia da AngQb foi demonstrada em população saudável e os autores ressaltam que mais estudos são necessários para avaliar os efeitos em populações hipertensas (TISSOT et al., 2008).

### Críticas à Imunização

Apesar do sucesso de algumas tentativas de produzir redução da PA através de imunização contra componentes do SRAA, ainda há muita discussão sobre a segurança desses procedimentos.

Michel (2004) sugere haver forte correlação entre o desenvolvimento de doenças autoimune e a intensidade do bloqueio do SRAA via vacinas e argumenta que qualquer pesquisa envolvendo seres humanos deve ser conduzida com cautela.

Há também preocupações relacionadas às alterações que podem ocorrer devido à estimulação da resposta imune, pois não se sabe quais os efeitos da produção de anticorpos contra antígenos endógenos a longo prazo (READY, 2005). Defensores das vacinas anti-SRAA argumentam que o uso prolongado de inibidores da ECA e antagonistas de AT1R demonstraram eficácia e segurança, e efeitos similares são esperados ao se utilizar vacinas anti-AngII (BACHMANN et al., 2006).

Outros autores argumentam que o emprego de vacinas no combate a doenças infecciosas tem demonstrado sua eficácia e segurança. Contudo, ainda se sabe pouco sobre o sistema imune e sua inibição ou estimulação. Por esse motivo, criticam a urgência na busca de uma vacina para tratar a hipertensão, sendo que o arsenal farmacológico disponível demonstrou ser eficiente (MÉNARD, 2007).

Além disso, a preocupação com os aspectos éticos de pesquisas envolvendo tais vacinas é constante. Resultados baseados em estudos pré-clínicos e naqueles envolvendo um pequeno número de voluntários devem ser interpretados com cautela antes do envolvimento de mais voluntários humanos, que precisam ser protegidos e esclarecidos. Por fim, é preciso considerar a complexidade de uma abordagem da vacinação em um contexto global, que pode incluir variáveis diferentes e inesperadas (MÉNARD, 2007).

### Conclusões

A imunização ativa e passiva contra componentes do SRAA demonstrou tolerabilidade e, em alguns casos, eficácia. Entretanto, ainda se sabe pouco sobre o sistema imune e sua modulação.

O desenvolvimento de vacinas terapêuticas contra a hipertensão poderá trazer benefícios para o hipertenso, ocasionando certa comodidade, não havendo interrupção ou abandono do tratamento. Porém, ainda há necessidade de estudos mais aprofundados sobre possíveis efeitos que ela poderá provocar no sistema imune do hipertenso.

### Referências

- ABASSI, Z. et al. The biochemical pharmacology of renin inhibitors: implications for translational medicine in hypertension, diabetic nephropathy and heart failure: expectations and reality. **Biochemical Pharmacology**, v. 78, p. 933-940, 2009.
- AMBÜHL, P. M. et al. A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity. **Journal of Hypertension**, v. 25, p. 63-72, 2007.
- ARAÚJO, M. A. et al. O polimorfismo A1166C do receptor tipo 1 da angiotensina II no infarto agudo do miocárdio. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 83, n. 5, p. 404-408, 2004.
- BACHMANN, M. F. et al. Reply to "Blood pressure vaccine shot down by safety concerns". **Nature Medicine**, v. 12, n. 2, p. 270, 2006.
- BERNSTEIN, K. E. The role of tissue angiotensin-converting enzyme (ACE): studies of ACE mutant mice. **The American Journal of Cardiology**, v. 82, p. 5S-7S, 1998.
- BROWN, M. J. et al. Randomized double-blind placebo-controlled study of an angiotensin immunotherapeutic vaccine (PMD3117) in hypertensive subjects. **Clinical Science**, v. 107, p. 167-173, 2004.

- FUCHS, S. C. Fatores de risco para hipertensão arterial. In: BRANDÃO, A. A. et al. **Hipertensão**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 27-34.
- GARDINER, S. M. et al. Active immunization with angiotensin I peptide analogue vaccines selectively reduces the pressor effects of exogenous angiotensin I in conscious rats. **British Journal of Pharmacology**, v. 129, p. 1178-1182, 2000.
- GRADMAN, A. H. et al. Current concepts: renin inhibition in the treatment of hypertension. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 8, p.120-126, 2008.
- GRADMAN, A. H.; KAD, R. Renin inhibition in hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 5, p. 519-528, 2008.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 1115.
- IRIGOYEN, M. C. et al. Fisiopatologia da hipertensão: o que avançamos? **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 163, n. 1, p. 20-45, 2003.
- KRUM, H; GILBERT, R. E. Novel therapies blocking the rennin-angiotensin aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. **Journal of Hypertension**, v. 25, p. 25-35, 2007.
- LESSA, I. **O adulto brasileiro e as doenças da modernidade**: epidemiologia das doenças crônicas transmissíveis. Rio de Janeiro: Hucitec Abrasco, 1998. 81 p.
- LIPP, M. N.; ROCHA, J. C. **Um guia de tratamento para o hipertenso**: stress, hipertensão arterial e qualidade de vida. 2. ed. Campinas: Papirus, 1996. 127 p.
- MÉNARD, J. A vaccine for hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 25, p. 41-46, 2007.
- MICHEL, J. B. et al. Active immunization against renin in normotensive marmoset. **Proceedings of the National Academy of Science of the USA**, v. 84, p. 4346-4350, 1987.
- \_\_\_\_\_. et al. Physiological and immunopathological Consequences of active immunization of spontaneously hypertensive and normotensive rats against murine renin. **Circulation**, v. 81, p.1899-1910, 1990.
- \_\_\_\_\_. Renin-angiotensin vaccine: old story, new project 'efficacy versus safety'. **Clinical Science**, v. 107, p. 145-147, 2004.
- NEVES, R. A. M.; CAMPOS, T.; MARQUEZ, U. M. L. Modulação da pressão arterial por hidrolisados protéicos. **Brazilian Journal of Food Technology**, p. 81-86, 2006.
- PERES, D. S. et al. Portador de hipertensão arterial: atitudes, crenças, percepções, pensamentos e práticas. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, n. 5, p. 635-642, 2003.
- PINHEIRO, S. V. B. et al. Papel do sistema renina-angiotensina. In: BRANDÃO, A. A. et al. **Hipertensão**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 66-75.
- PROTHERICS. **Fact sheets**: angiotensin therapeutic vaccine for hypertension. 2008. Disponível em: <<http://www.btgplc.com/BTGPipeline/279/AngiotensinTherapeutic.html>>. Acesso em: 20 dez. 2008.
- READY, T. Blood pressure vaccine shot down by safety concerns. **Nature Medicine**, v. 11, n. 12, p. 1262, 2005.
- RIBEIRO, A. B. Inibidores da renina: uma nova classe de hipertensores. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 13, n. 3, p. 219-220, 2006.
- SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Atlas corações do Brasil**. Disponível em: <<http://prevencao.cardiol.br/campanhas/coracoesdobrasil/atlas/default.asp>>. Acesso em: 20 dez. 2008.
- SBH. Sociedade Brasileira de Hipertensão. **V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial**. 2006. 48 p.
- SCHMIEDER, R. E. et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. **Lancet**, v. 369, p. 1208-1219, 2007.
- SILVA, T. et al. Nível de informação a respeito de medicamentos prescritos a pacientes ambulatoriais de hospital universitário. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 16, n. 2, p. 449-455, 2000.
- TISSOT, A. C. et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. **Lancet**, v. 371, p. 821-827, 2008.
- ZAMAN, M. A.; OPARIL, S.; CALHOUN, D. A. Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 1, p. 621-636, 2002.

ZELEZNÁ, B. et al. Influence of active immunization against angiotensina AT1 or AT2 receptor on hypertension development in young and adult SHR. **Physiological Research**, v. 48, p. 259-265, 1999.

ZHU, F. et al. Target organ protection from a novel angiotensin II receptor (AT1) vaccine ATR12181 in spontaneously hypertensive rats. **Cellular and Molecular Immunology**, v. 3, n. 2, p. 107-114, 2006.

\_\_\_\_\_. et al. The renin-angiotensin system and therapeutic vaccines for hypertension. **Current Opinion in Investigational Drugs**, v. 9, n. 3, p. 286-294, 20.

---

Recebido em: 27/02/2009

Aceito em: 27/09/2009

Received on: 27/02/2009

Accepted on: 27/09/2009