

ÍNDICE

- Resumo	2
- Palavras-chave	2
- Introdução e objectivos	3
- Material e métodos	4
- Desenvolvimento	
▪ O sistema renina-angiotensina-aldosterona	5
▪ Os inibidores da renina	
i. Introdução	7
ii. Farmacocinética	10
iii. Segurança e tolerabilidade	13
iv. Eficácia anti-hipertensora	16
v. Actuação na disfunção renal	19
vi. Actuação na insuficiência cardíaca	22
vii. Actuação na hipertrofia ventricular esquerda	24
viii. Actuação em grupos de específicos	
• Idosos	25
• Diabetes Mellitus	26
• Obesos	27
- Posicionamento actual dos inibidores directos da renina na terapêutica cardiovascular e renal e conclusões	28
- Referências	30

RESUMO

A hipertensão arterial é um dos principais factores da morbilidade e mortalidade cardiovascular. O seu controlo é actualmente insuficiente e associações de fármacos são na maioria das vezes necessárias para se atingir esse objectivo. Os inibidores directos da renina são uma nova família que actuam inibindo directamente a renina e assim conduzem a um importante passo na supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O aliskireno, o primeiro fármaco deste grupo, que chegou à prática clínica, utilizado uma vez ao dia, via oral, nas doses de 150 e 300mg, tem-se mostrado tão eficaz quanto o dos outros grupos terapêuticos e com um perfil de segurança idêntico a placebo. Pode ser usado isoladamente ou associado a outros fármacos, situação que se tem revelado benéfica em termos de eficácia e perfil de efeitos laterais. A sua eficácia na hipertensão arterial, na nefropatia diabética, na regressão da hipertrofia ventricular esquerda e nos efeitos neuro-humorais da insuficiência cardíaca, estão confirmados. Em estudos experimentais, a administração de aliskireno tem demonstrado uma diminuição da excreção urinária de citocinas que medeiam a fibrose renal, o que a confirmar-se em estudos clínicos, poderá traduzir um papel nefroprotector. Aguardam-se estudos em larga escala que demonstrem a sua eficácia e segurança a longo prazo e que permitiram constatar a sua influência na morbilidade e mortalidade cardiovascular e renal.

PALAVRAS-CHAVE

Inibidores directos da renina; aliskireno; hipertensão arterial; risco cardiovascular; nefropatia.

INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS

A estimulação em excesso do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) causa morbidade cardiovascular e renal (Abassi, Winaver et al. 2009; Lambers Heerspink, Perkovic et al. 2009). Existem múltiplos grupos de fármacos que actuam a diversos níveis no SRAA, condicionando diminuição da sua estimulação e consequente diminuição de lesões a nível dos órgãos alvo. Os inibidores directos da renina (IDRs), são um novo grupo de fármacos que impedem a clivagem do angiotensinogénio e a consequente formação da angiotensina I. Há uma grande esperança neste tipo de fármacos, não só pelas suas propriedades anti-hipertensoras mas pela diminuição da morbidade que possam conduzir a nível dos órgãos alvo (coração, rins), quer actuando isoladamente, quer em associação a outros fármacos que actuam no SRAA.

Efectuou-se uma revisão da literatura sobre os dados clínicos deste novo grupo de fármacos, os IDRs, em termos de eficácia anti-hipertensiva e da detecção de uma eventual diminuição da morbidade cardiovascular e renal.

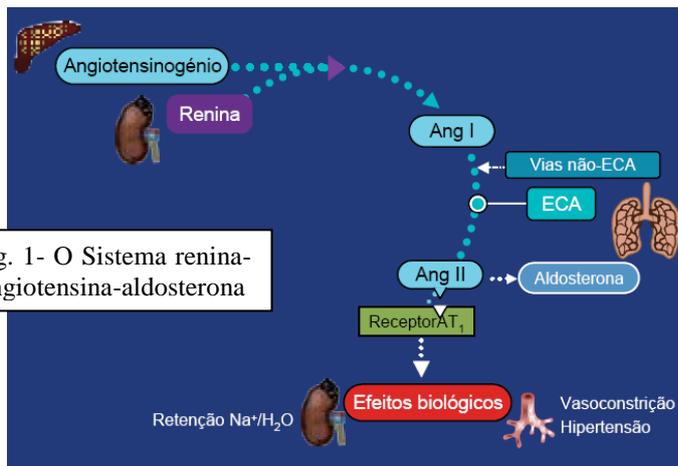
MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos publicados e referenciados na MedLine/ PubMed desde 2007 a 2009, e artigos prévios a essa data que pareceram relevantes para a revisão.

DESENVOLVIMENTO

O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA)

O SRAA é uma cascata hormonal que tem um papel chave na regulação das funções cardiovasculares e renais, e controlo da pressão arterial (PA) (Nguyen, Burckle et al. 2003) (fig. 1). A activação deste sistema ocorre após a libertação de renina pelo rim. A renina é uma



enzima que actua no angiotensinogénio para formar angiotensina (Ang) I, que é inactiva, mas é subsequentemente convertida em Ang II (péptido biologicamente activo) pela enzima de conversão da angiotensina (ECA) (Carey and Siragy 2003). Uma vez que

promove a conversão do angiotensinogénio em Ang I, o qual é o primeiro passo da cascata do SRAA, a renina é o principal determinante da actividade do SRAA e tem sido considerada, há mais de 50 anos, o alvo óptimo para a inibição do SRAA (Skeggs, Kahn et al. 1957). Por outro lado, a ligação da renina a receptores celulares da renina em alguns tipos de células, nomeadamente células mesangiais glomerulares, pode accionar a expressão de genes que vão condicionar um aumento de moléculas pró-fibróticas, tais como o factor transformador do crescimento beta (TGF β), o inibidor 1 do activador do plasminogénio, o colagénio I e a fibronectina (Huang Y, Wongamorntham S. et al. 2006).

O SRAA localiza-se a nível vascular e nos tecidos, em órgãos como o coração, rins e cérebro (Pool 2007). A activação excessiva e permanente do SRAA conduz à lesão de órgãos-alvo e à elevação persistente da PA. Apenas os IDRs inactivam o SRAA por completo,

suprimindo todos os produtos derivados da Ang I (Fisher and Hollenberg 2005). Se isto é ou não uma vantagem, só o tempo o dirá (Fisher and Hollenberg 2005).

OS INIBIDORES DA RENINA

i. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HTA) tem um importante papel no desenvolvimento de lesão de órgãos alvo e este aspecto é confirmado pelo facto de a descida da pressão arterial ser acompanhada de uma redução no risco cardiovascular e renal (Chobanian, Bakris et al. 2003; Mancia, De Backer et al. 2007). A HTA é, com efeito, uma das principais causas de doença cardiovascular, renal e cerebral (Abassi, Winaver et al. 2009).

O objectivo último da terapia anti-hipertensiva é reduzir o risco da morbidade cardiovascular e renal (Sever, Gradman et al. 2009). O bloqueio SRAA pelos antagonistas dos receptores da angiotensina (ARAs) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) induz um aumento compensatório da actividade de renina no plasma (Lambers Heerspink, Perkovic et al. 2009). Por sua vez, isto conduz a uma activação do SRAA e a uma supressão insuficiente dos efeitos prejudiciais da angiotensina II (Lambers Heerspink, Perkovic et al. 2009). A estimulação exagerada e continuada do SRAA é um factor primordial na patogénese de muitas doenças cardíacas e renais (Dzau 2005). Apesar dos avanços da terapêutica, a morbidade e mortalidade dos pacientes tratados com IECAs e ARAs continua

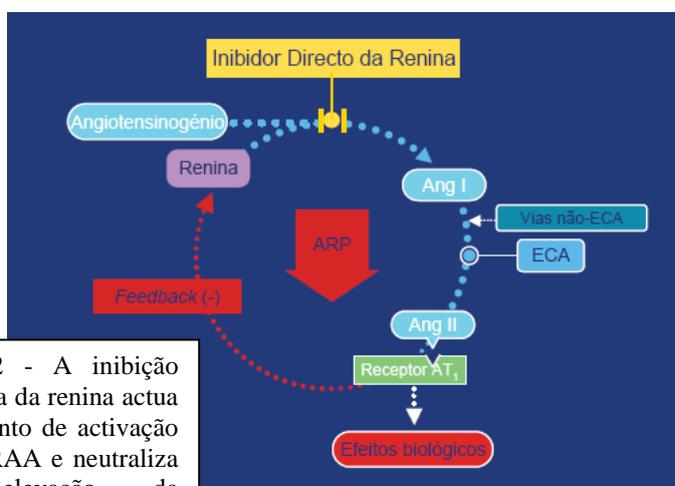


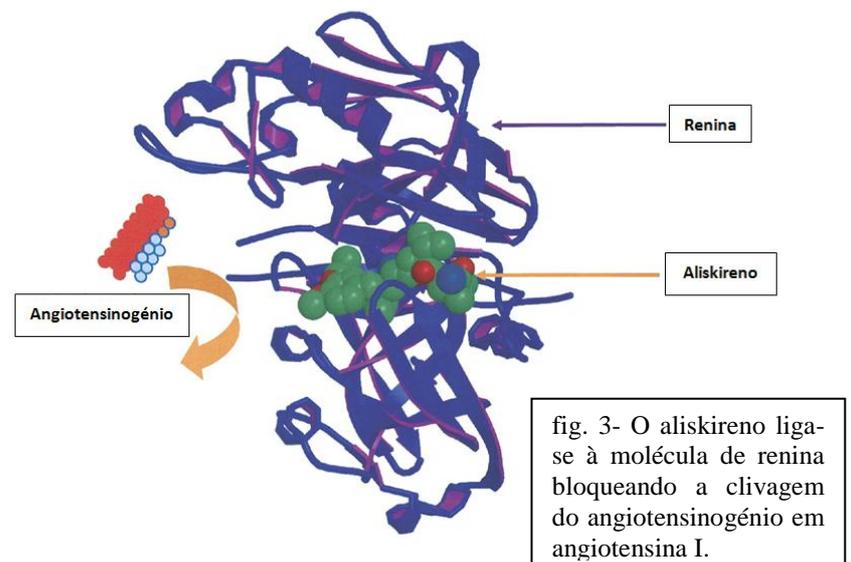
fig. 2 - A inibição directa da renina actua no ponto de activação do SRAA e neutraliza a elevação da actividade da renina plasmática (ARP).

alta (Abassi, Winaver et al. 2009). Como solução para este problema, tem sido colocada a hipótese de que o bloqueio do SRAA inibindo directamente a acção catalítica da renina seria potencialmente mais eficaz no tratamento da hipertensão

arterial (HTA), e teria menos efeitos adversos associados do que bloquear apenas componentes do SRAA (Pimenta and Oparil 2008) (fig.2).

Os primeiros IDRs (enalkireno, remikireno e zankireno) nunca chegaram a ser clinicamente usados porque os testes demonstraram que tinham uma curta semi-vida, baixa biodisponibilidade oral e insuficiente eficácia em termos de diminuição da PA (Staessen, Li et al. 2006; Lambers Heerspink, Perkovic et al. 2009). O marketing de sucesso dos IECAs e ARAs nos anos 80s e 90s também contribuiu para o fracasso dos IDRs de primeira geração (Fisher and Hollenberg 2005; Pimenta and Oparil 2008). Uma pesquisa mais avançada resultou no aparecimento do aliskireno, que tem uma maior afinidade pela renina e se mostrou eficaz em baixar a pressão arterial (Frampton and Curran 2007; Pool 2007).

O aliskireno é o primeiro de uma nova classe de IDRs com capacidade para tratamento da HTA e doenças cardiovasculares associadas (Wood, Maibaum et al. 2003). É um agente anti-hipertensivo que bloqueia especificamente e eficazmente o SRAA (Pimenta and Oparil 2008), através de um novo mecanismo de acção que consiste na inibição da renina (Rashid 2008), pela sua ligação à



molécula de renina, impedindo a clivagem do angiotensinogénio em angiotensina I (fig 3). Esta ligação é reversível e há competição entre o aliskireno e o angiotensinogénio pela renina (Wood, Maibaum et al. 2003). A inibição da renina leva a supressão da geração do péptido activo angiotensina II (Staessen, Li et al. 2006). Evidências de estudos pré-clínicos e clínicos

sugeriram que, além da sua habilidade para diminuir a PA, os IDRs podem ter efeitos cárdio e nefro-protectores (Lambers Heerspink, Perkovic et al. 2009).

ii. FARMACOCINÉTICA

O aliskireno é um inibidor selectivo e muito potente da actividade da renina humana, com um perfil farmacocinético melhorado comparativamente aos anteriores inibidores directos da renina. Foi o único IDR a chegar à terceira fase dos estudos clínicos (Staessen, Li et al. 2006), permitindo o seu desenvolvimento clínico, o tratamento da hipertensão e de doenças cardiovasculares relacionadas.

A farmacocinética oral do aliskireno foi avaliada em estudos que demonstraram que a sua baixa biodisponibilidade (2.6% a 5%) é compensada pelo seu elevado potencial de inibir a renina (Azizi 2008). A sua semi-vida prolongada, de cerca de 23.7 horas (variando de 20 a 45h) (Staessen, Li et al. 2006; Pimenta and Oparil 2008), torna-o eficaz numa única toma diária; (Staessen, Li et al. 2006; Azizi 2008; Gradman, Pinto et al. 2008; Pimenta and Oparil 2008; Sureshkumar, Vasudevan et al. 2008). O seu pico plasmático é entre as 2 e as 4h após a administração (Azizi 2008) e o seu estado constante é atingido após cinco a oito dias de administração oral, uma vez por dia (Nussberger, Wuerzner et al. 2002; Azizi 2008). A excreção de uma dose oral do aliskireno ocorre maioritariamente através das fezes (> 90%) e principalmente sob a forma de aliskireno inalterado (Azizi 2008; Abassi, Winaver et al. 2009). Na urina é recuperado menos de 1% (Nussberger, Wuerzner et al. 2002; Staessen, Li et al. 2006; Azizi 2008). Uma pequena porção da dose absorvida é excretada sob a forma de metabolitos oxidados, provavelmente derivados da oxidação pelo citocromo P450 (Abassi, Winaver et al. 2009). Contudo não foi encontrada interacção do aliskireno com as isoenzimas do citocromo P450 nos microssomas de fígado humano, *in vitro*, sugerindo um potencial de interacção medicamentosa baixo (Staessen, Li et al. 2006; Pimenta and Oparil 2008; Rashid 2008; Abassi, Winaver et al. 2009). O aliskireno não interfere com a acção da varfarina (Staessen, Li et al. 2006) e não mostra relevância nas interacções farmacocinéticas com a

lovastatina (Dieterle, Corynen et al. 2005), o valsartan (Vaidyanathan, Warren et al. 2007), o atenolol (Dieterle, Corynen et al. 2005), a hidroclorotiazida (Vaidyanathan, Warren et al. 2007), o ramipril (Vaidyanathan, Warren et al. 2007), a amlodipina (Vaidyanathan, Warren et al. 2007), o celecoxib (Dieterle, Corynen et al. 2005), a cimetidina (Dieterle, Corynen et al. 2005; Staessen, Li et al. 2006; Azizi 2008). Contudo, a co-administração do irbesartan reduziu a $C_{m\acute{a}x}$ do aliskiren ate 50% após múltiplas doses (Vaidyanathan, Bigler et al. 2007) e a coadministração da furosemida reduz a AUC da furosemida em 28% e a $C_{m\acute{a}x}$ em 49%, sendo incerto o seu significado clínico (Pool 2007).

Devido ao facto do aliskireno ser um substrato do transportador da glicoproteína-P (gpP), o potencial de interacções de fármacos na gpP depende no nível de inibição deste transportador. (Azizi 2008) A co-administração de inibidores potentes da gpP como a atorvastatina (80mg), cetoconazol (200 mg duas vezes ao dia), ou ciclosporina (200 e 600 mg) resultou em aumentos significativos da $C_{m\acute{a}x}$ / AUC (atorvastatina: 50%/50%; cetoconazol: 80%/80%; ciclosporina: 250%/500%) (Azizi 2008). Assim, o uso de ciclosporina concomitante não é aconselhado (Azizi 2008).

As diferenças farmacocinéticas entre negros, caucasianos e japoneses (Vaidyanathan, Jermany et al. 2006) são mínimas (Azizi 2008). Há uma ligeira diferença na farmacocinética dependente do género mas este facto não provoca alterações no efeito anti-hipertensivo (Azizi 2008). A exposição está aumentada nos pacientes idosos (Vaidyanathan, Reynolds et al. 2007) mas não é necessário qualquer ajuste na dose inicial se o doente não tem depleção de sódio (Azizi 2008). Não há nenhum efeito significativo na farmacocinética da dose única diária em doentes com comprometimento hepático (Vaidyanathan, Warren et al. 2007). Há um aumento de 65% na exposição ao aliskireno no estado estabilizado em doentes com um comprometimento renal comparativamente com sujeitos saudáveis (Azizi 2008). A clearance

do aliskireno no estado estabilizado em doentes com comprometimento renal é cerca de 60 – 70% dos valores encontrados para os indivíduos saudáveis (Azizi 2008). Esta diferença observada no aliskireno pode ser explicada pelo efluxo reduzido na actividade do transportador da P-glicoproteína, devido à insuficiência renal, sendo o aliskireno um substrato deste transportador (Vaidyanathan, Bigler et al. 2007). Não é provável que o efeito do comprometimento renal na exposição do aliskireno obrigue a algum ajustamento na dose (Vaidyanathan, Bigler et al. 2007).

iii. SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

O aliskireno é um agente oral anti-hipertensor, geralmente bem tolerado (Azizi 2008; Rashid 2008). Estudos em humanos confirmaram uma diminuição eficaz da PA, um perfil de efeitos colaterais semelhante aos ARAs e a possibilidade do seu uso em associação (Muller and Luft 2006).

Foi avaliado em termos de segurança e tolerabilidade em mais de 6400 pacientes e demonstrou uma segurança e tolerabilidade satisfatória, tanto em monoterapia como em associação (Rashid 2008). Foi bem tolerado em pacientes negros (Azizi 2008), idosos (Verdecchia, Calvo et al. 2007), diabéticos (Uresin, Taylor et al. 2007), obesos (Jordan, Engeli et al. 2007) e naqueles com doença renal ou hepática, e nestas populações não foram precisos ajustes da dose (Rashid 2008). Os seus efeitos adversos são em regra ligeiros e semelhantes às das outras terapias anti-hipertensoras (Rashid 2008). Quando o aliskireno é administrado nas doses de 150 a 300 mg por dia, os efeitos laterais mais frequentes são as cefaleias (5,7% dos casos), a diarreia (2.6% dos casos) e a fadiga (1.6% dos casos) (Azizi 2008; Rashid 2008; Lambers Heerspink, Perkovic et al. 2009) e a incidência destes efeitos laterais é sobreponível à do placebo (Lambers Heerspink, Perkovic et al. 2009).

Contrariamente aos IECAs, o aliskireno não interfere com o metabolismo da bradicinina, no entanto, casos muito raros de angioedema foram relatados como associados ao seu uso (Azizi 2008; Sureshkumar 2008). Um pequeno aumento de tosse associado à toma do aliskireno quando comparado com o placebo também foi referido (1.1% vs 0.6% respectivamente) (Azizi 2008). O aliskiren está contra-indicado durante a gravidez (Azizi 2008; Sureshkumar 2008). Devido ao seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico, o aliskireno partilha alguns dos perigos dos inibidores do SRAA, especialmente em situações nas quais a PA e a função renal são dependentes da renina como por exemplo idosos ou

doentes dependentes de sal, aqueles que recebem inibidores da ciclo-oxigenase, doentes com estenose da artéria renal e aqueles sob anestesia (Azizi 2008). A incidência de hipercaliémia está aumentada em doentes com diabetes e/ou insuficiência renal (IR) ou quando o aliskireno é dado em associação com outro inibidor do SRAA (Azizi 2008). Contudo, a incidência dos níveis de potássio sérico superior a 5.5mmol/l não foi estatisticamente diferente nos grupos de aliskireno e placebo nos estudos AVOID (13.7 vs. 10.8%) (Parving, Persson et al. 2008); ALOFT (8.3 vs. 8.3%) (McMurray, Pitt et al. 2008), e ALLAY (2.7 vs. 3.3%) (Lambers Heerspink, Perkovic et al. 2009; Solomon, Appelbaum et al. 2009). Para além disto, o tratamento com o aliskireno e pelo menos outro agente anti-hipertensor com actuação no SRAA não aumentou a incidência de níveis de hipercaliémia comparativamente com um IECA (Lambers Heerspink, Perkovic et al. 2009) ou ARA em monoterapia (Solomon, Appelbaum et al. 2009). O risco de anemia, como eventualmente acontece nos outros bloqueadores do SRAA, pode estar aumentado (Azizi 2008).

A incidência de efeitos adversos com conseqüente descontinuação da terapêutica foi relativamente baixa e semelhante à do placebo (Rashid 2008). Em pacientes tratados por períodos até 1 ano, o perfil de tolerabilidade do aliskiren é comparável com o do placebo, em doses até 300mg (Gradman, Pinto et al. 2008).

Os IDRs oferecem uma segurança adicional a doentes com doença cardiovascular e disfunção renal concomitante, uma vez que são eliminados preferencialmente por via hepática e não apresentam significativa interferência com outros fármacos (Staessen, Li et al. 2006).

A adição de um inibidor da renina a outro inibidor do SRAA, pode melhorar os resultados cardiovasculares, renais ou ambos, sem aumentar a incidência de efeitos adversos (Parving, Persson et al. 2008; Rashid 2008).

Um controlo mais rigoroso e completo de todos riscos é necessário na nossa prática clínica. Isto irá solicitar uma vigilância apertada pós administração generalizada deste tipo de fármacos num vasto número de doentes com HTA, insuficiência renal (IR), diabetes, ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC) nos quais a incidência dos efeitos adversos possa ser maior do que nos indivíduos seleccionados para os ensaios clínicos (Azizi 2008).

iv. EFICÁCIA ANTI-HIPERTENSORA

O aliskireno é o primeiro inibidor da renina com demonstrada utilidade clínica no tratamento da hipertensão. A resposta anti-hipertensora é dose dependente (Gradman, Schmieder et al. 2005) e, em clínica, o aliskireno é utilizado uma vez por dia, na dosificação de 150 a 300 mg (Musini, Fortin et al. 2009). Experiências clínicas de estudos de mais de 14.000 pacientes mostraram que o aliskireno, em monoterapia ou associação com outros fármacos anti-hipertensores, providencia uma descida da pressão arterial eficaz, com segurança e tolerabilidade (Sever, Gradman et al. 2009). Numa revisão sistemática e meta-análise de ensaios controlados randomizados duplamente cegos, foram seleccionados 3694 pacientes correspondentes a seis ensaios e constatou-se que a descida da PA com uma dose de 300mg de aliskireno comparada com placebo, foi de cerca de 8.7mmHg e de 5mmHg respectivamente para a pressão arterial sistólica e diastólica (Musini, Fortin et al. 2009). Uma dose diária de administração do aliskireno tem uma eficácia anti-hipertensiva semelhante à encontrada com os diuréticos tiazídicos (Gaddam and Oparil 2008; Gradman, Pinto et al. 2008; Sureshkumar, Vasudevan et al. 2008), IECAs (Gaddam and Oparil 2008; Gradman, Pinto et al. 2008; Sureshkumar 2008; Sureshkumar, Vasudevan et al. 2008; Musini, Fortin et al. 2009), ARAs (Gaddam and Oparil 2008; Gradman, Pinto et al. 2008; Sureshkumar 2008; Sureshkumar, Vasudevan et al. 2008; Musini, Fortin et al. 2009), ou bloqueadores dos canais de cálcio de longa duração (Gaddam and Oparil 2008). Há no entanto estudos que demonstram que uma terapêutica com base em aliskireno proporciona superior eficácia anti-hipertensiva vs. ramipril (Andersen, Weinberger et al. 2009). Também no que respeita à comparação com hidroclorotiazida, o aliskireno tem por vezes demonstrado maior eficácia (Schmieder, Philipp et al. 2009).

O aliskireno em combinação com outros fármacos anti-hipertensores nomeadamente hidroclorotiazida (Villamil, Chrysant et al. 2007; Azizi 2008; Sureshkumar, Vasudevan et al. 2008) ramipril (Uresin, Taylor et al. 2007; Azizi 2008; Sureshkumar, Vasudevan et al. 2008), valsartan (Oparil, Yarows et al. 2007; Pool, Schmieder et al. 2007; Azizi 2008; Gradman, Pinto et al. 2008; Sureshkumar, Vasudevan et al. 2008) e irbesartan (Azizi 2008; Gradman, Pinto et al. 2008; Sureshkumar, Vasudevan et al. 2008) tem mostrado ganhos da eficácia sem consequente aumento dos efeitos laterais (Oparil, Yarows et al. 2007; Pool, Schmieder et al. 2007; Uresin, Taylor et al. 2007; Villamil, Chrysant et al. 2007) quando comparados com os seus componentes em monoterapia. Na situação de associação do aliskireno com a amlodipina, o aumento de eficácia (Azizi 2008) é complementado com a diminuição de efeitos laterais traduzidos pelo edema periférico (Pool, Schmieder et al. 2007).

Aliscireno neutraliza o aumento da actividade da renina plasmática (ARP) induzido pelas outras classes (McMurray, Pitt et al. 2008; Sureshkumar, Vasudevan et al. 2008), diminuindo assim o risco cardiovascular associado ao aumento da ARP (Sureshkumar, Vasudevan et al. 2008).

Cerca de uma semana após a remoção do aliskireno a descida da PA mantém-se, (Gradman, Pinto et al. 2008) assim como a diminuição do nível plasmático de renina (Gradman, Pinto et al. 2008; Lambers Heerspink, Perkovic et al. 2009).

Estudos pré-clínicos indicam possíveis efeitos cárdio e nefroprotectores semelhantes aos outros inibidores da cascata da renina-angiotensina, mas futuros estudos são necessários em humanos (Sureshkumar, Vasudevan et al. 2008).

Combinações do aliskireno com hidroclorotiazida, ARAs e IECAs tiveram uma eficácia aumentada em pacientes com uma HTA ligeira a moderada (Sureshkumar, Vasudevan et al. 2008).

v. ACTUAÇÃO NA DISFUNÇÃO RENAL

Os inibidores directos da renina (IDRs) têm demonstrado em estudos pré clínicos, conservarem a taxa de filtração glomerular e aumentarem o fluxo sanguíneo renal (Lambers Heerspink, Perkovic et al. 2009). O decréscimo da taxa de filtração glomerular é um indicativo de disfunção renal e um decréscimo da irrigação sanguínea renal pode condicionar hipoxemia a nível renal, exacerbando uma doença renal pré-existente (Harrison Principles of Internal Medicine, 17th Edition). As características anteriormente citadas atribuíveis aos IDRs, apontam para a existência de efeitos específicos deste tipo de fármacos (Lambers Heerspink, Perkovic et al. 2009).

Tem sido descrito em ratas, um efeito positivo do aliskireno sobre citocinas que medeiam a fibrose renal, traduzidos por uma diminuição da excreção do factor beta de crescimento transformante e diminuição nas células do córtex renal da expressão dos genes marcadores de fibrose renal, nomeadamente do colagénio I e IV, factor de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) e factor transformador do crescimento beta (TGF β) (Lambers Heerspink, Perkovic et al. 2009).

O aliskireno proporciona aumento do fluxo plasmático renal dose-dependente e que atinge cerca de 29,4% quando se administram 300mg (Fisher, Jan Danser et al. 2008). Um maior aumento do fluxo plasmático renal conseguido com o aliskireno quando comparado com IECAs e ARAs indica uma mais provável inibição significativa a nível renal do SRAA por parte do aliskireno, podendo assim condicionar um maior efeito renoprotector (Lambers Heerspink, Perkovic et al. 2009). Por outro lado o aliskireno da dose de 300mg/dia condiciona uma pequena redução na taxa de filtração glomerular, a qual retorna ao normal após suspensão da terapêutica.

Estudos clínicos em pequena escala, no que respeita a números de pacientes e à duração dos estudos, mostraram que o aliskireno tem uma influência positiva sobre a taxa de excreção da albumina (Persson, Rossing et al. 2008), quer seja utilizado isoladamente (Persson, Rossing et al. 2009), quer em associação a irbesartan (Persson, Rossing et al. 2009). Em pacientes com diabetes tipo II, ao fim de quatro semanas de terapia com aliskireno, a taxa de albumina/creatinina urinária foi reduzida em 44% comparativamente com o valor basal (Persson, Rossing et al. 2008). Noutro estudo foi possível verificar que a associação do aliskireno com irbesartan permitiu uma redução da taxa de excreção de albumina de cerca de 71%, significativamente superior à conseguida por quaisquer outros fármacos isoladamente (Persson, Rossing et al. 2009).

Em 2008, foi publicado um estudo, denominado *Aliskireno na Avaliação da Proteinúria na Diabetes*, que estudou 599 doentes com hipertensão arterial, diabetes tipo II e nefropatia diabética e que demonstrou, ao fim de seis meses, uma redução de 20% na taxa de albumina/creatinina urinária quando o aliskireno foi associado a doses máximas de losartan comparado com a adição de placebo, mesmo após ajustamento para as alterações da pressão arterial. Foi assim demonstrado que o aliskireno reduziu a proteinúria independentemente da sua acção sobre a pressão arterial.

Estudos pré-clínicos e clínicos são sugestivos de efeitos favoráveis dos inibidores da renina na doença renal. O aliskireno é um agente anti-hipertensivo eficaz e pode ser usado, com segurança, em pacientes com insuficiência renal ligeira (Peixoto and Orias 2009) A insuficiência renal não altera o perfil de acumulação do aliskireno (Vaidyanathan, Bigler et al. 2007). Logo, o aliskireno não necessita de ajustamento de dose em doentes com insuficiência renal (Sica 2008). A redução da sua dose deve ser um processo empírico caso a PA caia para valores abaixo dos recomendados (Sica 2008).

Estudos mais completos são necessários para se avaliar a influência dos IDRs nos resultados reais.

vi. ACTUAÇÃO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A actividade da renina plasmática (ARP) é, por si só, um factor preditivo da mortalidade e morbilidade em pacientes com insuficiência cardíaca (Latini, Masson et al. 2004). O uso do aliskiren suprime a ARP quer isoladamente, quer em associação com outros fármacos anti-hipertensores, o que pode conferir benefícios cardiovasculares (Sureshkumar, Vasudevan et al. 2008).

O estudo ALOFT (McMurray, Pitt et al. 2008) foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, em que participaram 302 doentes com HTA ou antecedentes de HTA, IC desde classes II a IV, e níveis de péptido natriurético do tipo B (BNP) >100 pg/mL (28.9 pmol/L). Após 2 semanas em ocultação simples com placebo, os doentes que cumpriam os critérios de inclusão foram distribuídos aleatoriamente para receber aliskireno 150 mg uma vez ao dia (n=156), ou placebo (n=146), durante 12 semanas de tratamento. A aleatorização foi estratificada de acordo com os valores basais ($\leq 40\%$ ou $> 40\%$) da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) para assegurar uma distribuição balanceada em cada grupo de tratamento. Durante o estudo, todos os doentes receberam terapêutica padrão para a IC, a que poderia incluir um IECA ou um ARA, mas não ambos, e um β -bloqueante. Os antagonistas da aldosterona também foram permitidos, se necessários, para o tratamento da IC. Após 12 semanas de tratamento, a adição de aliskireno 150mg proporcionou reduções significativas nos níveis plasmáticos de BNP, comparativamente ao placebo, ($p = 0,0160$), em doentes a receber terapêutica adequada para a IC. Em doentes a receber aliskireno 150 mg, a média da redução dos níveis de BNP, relativamente aos valores basais, foi de 61,0 pg/mL, em comparação com 12,2 pg/ml nos doentes a receber placebo. Reduções do BNP têm sido associadas consistentemente a uma melhoria dos resultados na insuficiência cardíaca. Como era esperado, o aliskireno também reduziu a ARP em

comparação com o placebo. A adição de 150mg de aliskireno à terapia recomendada para a IC foi bem tolerada, embora tenha tido taxas ligeiramente mais elevadas (mas sem significado estatístico) de hipotensão e de hipercaliémia. Concluimos que a adição do aliskireno a um IECA (ou a um ARA) e a um β -bloqueante teve efeitos neuro-humorais favoráveis na insuficiência cardíaca.

Serão necessários mais ensaios clínicos para testar a segurança e tolerabilidade do uso aliskireno em pacientes com insuficiência cardíaca quer em alternativa aos IECAs quer em associação a outros agentes inibidores do SRAA (Fisher and Hollenberg 2005).

vii. ACTUAÇÃO NA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é uma consequência da repercussão da HTA sobre o coração e é por si só, um factor de risco cardiovascular (Levy, Garrison et al. 1990; Koren, Devereux et al. 1991). A sua redução em pacientes hipertensos condiciona diminuição do risco cardiovascular (Devereux, Wachtell et al. 2004; Okin, Devereux et al. 2004). O aliskireno, utilizado em pacientes hipertensos, obesos e com massa ventricular esquerda aumentada, mostrou uma diminuição idêntica à do losartan, no que concerne à massa ventricular esquerda (Solomon, Appelbaum et al. 2009).

A associação aliskireno/losartan não se mostrou mais eficaz em termos de redução do índice de massa ventricular esquerda quando comparado com a utilização de losartan em monoterapia (Solomon, Appelbaum et al. 2009).

Assim, pode concluir-se que o aliskireno conseguiu uma eficácia sobreponível ao losartan, na redução da HVE em pacientes hipertensos, obesos e com HVE inicial, independentemente da descida da pressão arterial, e que este facto, condiciona uma melhoria o prognóstico cardiovascular, com a sua utilização (Solomon, Appelbaum et al. 2009).

viii. ACTUAÇÃO EM GRUPOS ESPECÍFICOS

IDOSOS

O aliskireno, numa perspectiva anti-hipertensiva, mostrou ser eficaz em idosos (\geq 65anos) (Verdecchia, Calvo et al. 2007) (Duprez, Davis e tal. 2008). Num trabalho em que foi comparado com ramipril, a eficácia às 36 semanas de terapêutica foi sobreponível entre os dois grupos e o perfil de efeitos laterais também foi idêntico entre os dois grupos (Duprez, Davis e tal. 2008).

Noutro trabalho, o aliskireno mostrou eficácia em pacientes idosos, sem aumento dos efeitos laterais, com doses progressivamente crescentes e que variavam entre 75 e 300mg (Verdecchia, Calvo et al. 2007).

Numa análise de vários trabalhos apresentados mas ainda não publicados, concluiu-se que, nos pacientes idosos, o aliskireno tem mostrado boa tolerância e igual eficácia no que respeita à descida da PA, em relação ao ramipril, losartan, valsartan, lisinopril, atenolol e HCTZ (Andersen 2009).

DIABETES MELLITUS

O SRAA tem sido implicado quer na patogénese, quer nas complicações vasculares da diabetes (Pimenta and Oparil 2009).

A hipertensão tem uma prevalência alta nos doentes diabéticos e tem uma resistência considerável no que concerne ao seu tratamento, necessitando de uma terapêutica de associação na maioria dos casos (Pimenta and Oparil 2009; Pimenta and Oparil 2009). O aliskireno reduz a proteinúria nestes doentes e tem efeitos neuro-humorais favoráveis em pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca (Pimenta and Oparil 2009). Nos doentes hipertensos e diabéticos a combinação de aliskireno com ramipril (10 mg) leva a uma maior redução da PA, do que os dois fármacos isolados (Uresin, Taylor et al. 2007; Pimenta and Oparil 2009; Pimenta and Oparil 2009). A administração do aliskireno não teve qualquer efeito adverso no controlo da glicemia quer em monoterapia ou em associação com o ramipril (Uresin, Taylor et al. 2007). Com isto, podemos concluir que a associação aliskireno-ramipril representa um tratamento muito útil em pacientes que não conseguem controlar a PA seguindo as recomendações de primeira linha com o ramipril em monoterapia (10 mg) (Uresin, Taylor et al. 2007; Pimenta and Oparil 2009; Pimenta and Oparil 2009).

OBESOS

Há uma relação muito forte e positiva entre o índice de massa corporal (IMC) e a HTA (Mikhail, Golub et al. 1999; Pimenta and Oparil 2009). A hipertensão nas pessoas com excesso de peso e obesas é difícil de controlar tendo taxas de controlo muito baixas (Bramlage, Pittrow et al. 2004).

Achados recentes indicam que cerca de 70% dos doentes hipertensos tem excesso de peso e mais de 30% são obesos (Oparil, Yarows et al. 2007). A perda de peso deve ser o tratamento de primeira linha num doente obeso e hipertenso (Mikhail, Golub et al. 1999). Associada a perda de peso, a maioria dos doentes necessita de uma intervenção farmacológica (Mikhail, Golub et al. 1999). O SRAA é activado na HTA associada a obesidade (Jordan, Engeli et al. 2007). A renina pode contribuir directamente para a obesidade (Pimenta and Oparil 2009). O aliskireno é um anti-hipertensor eficaz na população em geral e em grupos especiais como os obesos, com uma tolerabilidade e segurança semelhante à do placebo (Pimenta and Oparil 2009; Sever, Gradman et al. 2009). Por este motivo foi testada a hipótese de que um IDR poderia reduzir adicionalmente a PA em doentes hipertensos e obesos que não respondiam ao tratamento de 4 semanas com hidroclorotiazida (25 mg) (Jordan, Engeli et al. 2007). Os resultados levaram a concluir que a terapêutica diária da associação do aliskireno com a hidroclorotiazida representa uma opção terapêutica eficaz e bem tolerada em pacientes obesos e hipertensos que não conseguiram uma redução da PA eficaz com hidroclorotiazida em monoterapia (Jordan, Engeli et al. 2007; Pimenta and Oparil 2009).

POSICIONAMENTO ACTUAL DOS IDRs NA TERAPÊUTICA CARDIOVASCULAR E RENAL E CONCLUSÕES

As doenças cardiovasculares induzidas pela HTA são a causa mais comum de morte em todo o mundo (Muller and Luft 2006). O controlo da HTA é fundamental para que se consiga diminuir a morbilidade e mortalidade cardiovascular (Mancia, De Backer et al. 2007). Em Portugal, a prevalência conhecida da HTA é de cerca de 42.1%. nos pacientes portugueses com diagnóstico de HTA, a taxa de tratados é de 39% e só 11% do total de hipertensos se encontram controlados (Macedo, Lima et al. 2005). O SRAA é um importante alvo, contudo, o seu bloqueio adequado pode não ser alcançado com IECAs e ARAs devido aos seus mecanismos de contra-regulação (Muller and Luft 2006). A primeira etapa do SRAA pode agora ser inibida directamente através de fármacos. A inibição da renina pode oferecer protecção dos órgãos-alvo como o rim e olho para além do que já foi alcançado com as actuais terapêuticas, impedindo o surgimento das lesões de órgãos alvo mais graves e comuns, como o estado terminal de doença renal e a cegueira (Muller and Luft 2006). O panorama é bem pior do que nos Estados Unidos, onde a taxa de pacientes tratados é de 64% e a de controlados, de 33% (Ong, Cheung et al. 2007). O aliskireno, com a sua eficácia sobreponível à de outras classes de fármacos anti-hipertensores (Lambert Heerspink, Perkovic et al. 2009) e com o seu excelente perfil de segurança, semelhante a placebo (Gradman, Schmieder et al. 2005), poderá ajudar a obter melhores resultados. Acresce que cerca de 70% dos pacientes hipertensos necessitam de terapêutica farmacológica de combinação, para alcançarem os seus objectivos (Pool 2003). O aliskireno, devido ao seu mecanismo de acção traduzido pela melhoria da supressão do SRAA e atenuação do aumento da ARP condicionada por outras classes de fármacos, poderá ser pela sua racionalidade, um dos fármacos de eleição nestas associações (Villamil, Chrysant et al. 2007). O efeito benéfico de inibição do SRAA, através

da actuação do aliskireno inibindo directamente a renina, tem, por si só, o potencial de diminuir o risco cardiovascular independentemente da redução da PA (Stanton 2003).

Os trabalhos clínicos já publicados mostram os bons resultados do aliskireno na HTA (Stanton, Jensen et al. 2003; Gradman, Schmieder et al. 2005; Kushiro, Itakura et al. 2006; Pool, Schmieder et al. 2007; Uresin, Taylor et al. 2007; Verdecchia, Calvo et al. 2007; Andersen, Weinberger et al. 2008; Schmieder, Philipp et al. 2009), na nefropatia diabética (Parving, Persson et al. 2008), na HVE (Solomon, Appelbaum et al. 2009) e nos efeitos neuro-humorais da IC (McMurray, Pitt et al. 2008), mas estudos em longa escala actualmente em curso, são necessários para posicionarem definitivamente os IDRs como elementos do armamentário terapêutico que permitam diminuir a morbilidade e mortalidade cardiovascular e renal.

Referências

- Abassi, Z., J. Winaver, et al. (2009). "The biochemical pharmacology of renin inhibitors: implications for translational medicine in hypertension, diabetic nephropathy and heart failure: expectations and reality." Biochem Pharmacol **78**(8): 933-40.
- Andersen, K. (2009). "Renin-angiotensin-aldosterone system in the elderly: rational use of aliskiren in managing hypertension." Clin Interv Aging **4**: 137-51.
- Andersen, K., M. H. Weinberger, et al. (2009). "Comparative effects of aliskiren-based and ramipril-based therapy on the renin system during long-term (6 months) treatment and withdrawal in patients with hypertension." J Renin Angiotensin Aldosterone Syst **10**(3): 157-67.
- Andersen, K., M. H. Weinberger, et al. (2008). "Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial." J Hypertens **26**(3): 589-99.
- Azizi, M. (2008). "Direct renin inhibition: clinical pharmacology." J Mol Med **86**(6): 647-54.
- Bramlage, P., D. Pittrow, et al. (2004). "Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled." Am J Hypertens **17**(10): 904-10.
- Carey, R. M. and H. M. Siragy (2003). "Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation." Endocr Rev **24**(3): 261-71.
- Chobanian, A. V., G. L. Bakris, et al. (2003). "Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure." Hypertension **42**(6): 1206-52.
- Devereux, R. B., K. Wachtell, et al. (2004). "Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension." Jama **292**(19): 2350-6.
- Dieterle, W., S. Corynen, et al. (2005). "Pharmacokinetic interactions of the oral renin inhibitor aliskiren with lovastatin, atenolol, celecoxib and cimetidine." Int J Clin Pharmacol Ther **43**(11): 527-35.
- Duprez, D. A., P. Davis, J. Botha. Circulation. 2008; 118:S_886-S_887.
- Dzau, V. (2005). "The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade." J Hypertens Suppl **23**(1): S9-17.
- Fisher, N. D. and N. K. Hollenberg (2005). "Renin inhibition: what are the therapeutic opportunities?" J Am Soc Nephrol **16**(3): 592-9.

Fisher, N. D., A. H. Jan Danser, et al. (2008). "Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans." Circulation **117**(25): 3199-205.

Frampton, J. E. and M. P. Curran (2007). "Aliskiren: a review of its use in the management of hypertension." Drugs **67**(12): 1767-92.

Gaddam, K. K. and S. Oparil (2008). "Renin inhibition: should it supplant ACE inhibitors and ARBS in high risk patients?" Curr Opin Nephrol Hypertens **17**(5): 484-90.

Gradman, A. H., R. Pinto, et al. (2008). "Current concepts: renin inhibition in the treatment of hypertension." Curr Opin Pharmacol **8**(2): 120-6.

Gradman, A. H., R. E. Schmieder, et al. (2005). "Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients." Circulation **111**(8): 1012-8.

Harrison Principles of Internal Medicine, 17th Edition.

Huang, Y., S. Wongamorntham, et al. (2006). "Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms." Kidney Int **69**(1): 105-13.

Jordan, J., S. Engeli, et al. (2007). "Direct Renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension." Hypertension **49**(5): 1047-55.

Koren, M. J., R. B. Devereux, et al. (1991). "Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension." Ann Intern Med **114**(5): 345-52.

Kushiro, T., H. Itakura, et al. (2006). "Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension." Hypertens Res **29**(12): 997-1005.

Lambert Heerspink, H. J., V. Perkovic, et al. (2009). "Renal and cardio-protective effects of direct renin inhibition: a systematic literature review." J Hypertens **27**(12): 2321-31.

Latini, R., S. Masson, et al. (2004). "The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT." Eur Heart J **25**(4): 292-9.

Levy, D., R. J. Garrison, et al. (1990). "Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study." N Engl J Med **322**(22): 1561-6.

Macedo, M. E., M. J. Lima, et al. (2005). "Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study." J Hypertens **23**(9): 1661-6.

Mancia, G., G. De Backer, et al. (2007). "2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European

Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)." J Hypertens **25**(6): 1105-87.

McMurray, J. J., B. Pitt, et al. (2008). "Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure." Circ Heart Fail **1**(1): 17-24.

Mikhail, N., M. S. Golub, et al. (1999). "Obesity and hypertension." Prog Cardiovasc Dis **42**(1): 39-58.

Muller, D. N. and F. C. Luft (2006). "Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage." Clin J Am Soc Nephrol **1**(2): 221-8.

Musini, V. M., P. M. Fortin, et al. (2009). "Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension: a Cochrane systematic review." J Hum Hypertens **23**(8): 495-502.

Nguyen, G., C. Burckle, et al. (2003). "The renin receptor: the facts, the promise and the hope." Curr Opin Nephrol Hypertens **12**(1): 51-5.

Nussberger, J., G. Wuerzner, et al. (2002). "Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril." Hypertension **39**(1): E1-8.

Okin, P. M., R. B. Devereux, et al. (2004). "Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events." Jama **292**(19): 2343-9.

Ong, K. L., B. M. Cheung, et al. (2007). "Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004." Hypertension **49**(1): 69-75.

Oparil, S., S. A. Yarows, et al. (2007). "Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial." Lancet **370**(9583): 221-9.

Parving, H. H., F. Persson, et al. (2008). "Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy." N Engl J Med **358**(23): 2433-46.

Peixoto, A. J. and M. Orias (2009). "Is there a role for direct renin inhibitors in chronic kidney disease?" Curr Opin Nephrol Hypertens **18**(5): 397-403.

Persson, F., P. Rossing, et al. (2009). "Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria." Diabetes Care **32**(10): 1873-9.

Persson, F., P. Rossing, et al. (2008). "Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes." Kidney Int **73**(12): 1419-25.

Pimenta, E. and S. Oparil (2008). "Renin inhibitors: novel agents for renoprotection or a better angiotensin receptor blocker for blood pressure lowering?" Cardiol Clin **26**(4): 527-35.

Pimenta, E. and S. Oparil (2009). "Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensives with multiple risk factors." Vasc Health Risk Manag **5**(1): 453-63.

Pimenta, E. and S. Oparil (2009). "Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensives with multiple risk factors." Ther Clin Risk Manag **5**(3): 459-64.

Pool, J. L. (2003). "Is it time to move to multidrug combinations?" Am J Hypertens **16**(11 Pt 2): 36S-40S.

Pool, J. L. (2007). "Direct renin inhibition: focus on aliskiren." J Manag Care Pharm **13**(8 Suppl B): 21-33.

Pool, J. L., R. E. Schmieder, et al. (2007). "Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan." Am J Hypertens **20**(1): 11-20.

Rashid, H. (2008). "Direct renin inhibition: an evaluation of the safety and tolerability of aliskiren." Curr Med Res Opin **24**(9): 2627-37.

Schmieder, R. E., T. Philipp, et al. (2009). "Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide." Circulation **119**(3): 417-25.

Sever, P. S., A. H. Gradman, et al. (2009). "Managing cardiovascular and renal risk: the potential of direct renin inhibition." J Renin Angiotensin Aldosterone Syst **10**(2): 65-76.

Sica, D. A. (2008). "Direct renin inhibition--commonly asked questions." J Clin Hypertens (Greenwich) **10**(11): 871-5.

Skeggs, L. T., Jr., J. R. Kahn, et al. (1957). "The preparation, purification, and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate." J Exp Med **106**(3): 439-53.

Solomon, S. D., E. Appelbaum, et al. (2009). "Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy." Circulation **119**(4): 530-7.

Staessen, J. A., Y. Li, et al. (2006). "Oral renin inhibitors." Lancet **368**(9545): 1449-56.

Stanton, A. (2003). "Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders." Am J Cardiovasc Drugs **3**(6): 389-94.

Stanton, A., C. Jensen, et al. (2003). "Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren." Hypertension **42**(6): 1137-43.

Sureshkumar, K. K. (2008). "Renin inhibition with aliskiren in hypertension: focus on aliskiren/hydrochlorothiazide combination therapy." Vasc Health Risk Manag **4**(6): 1205-20.

Sureshkumar, K. K., S. Vasudevan, et al. (2008). "Aliskiren: clinical experience and future perspectives of renin inhibition." Expert Opin Pharmacother **9**(5): 825-37.

Uresin, Y., A. A. Taylor, et al. (2007). "Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension." J Renin Angiotensin Aldosterone Syst **8**(4): 190-8.

Vaidyanathan, S., H. Bigler, et al. (2007). "Pharmacokinetics of the oral direct renin inhibitor aliskiren alone and in combination with irbesartan in renal impairment." Clin Pharmacokinet **46**(8): 661-75.

Vaidyanathan, S., J. Jermay, et al. (2006). "Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, exhibits similar pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects." Br J Clin Pharmacol **62**(6): 690-8.

Vaidyanathan, S., C. Reynolds, et al. (2007). "Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the novel oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly healthy subjects." J Clin Pharmacol **47**(4): 453-60.

Vaidyanathan, S., V. Warren, et al. (2007). "Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the oral Renin inhibitor aliskiren in patients with hepatic impairment." J Clin Pharmacol **47**(2): 192-200.

Verdecchia, P., C. Calvo, et al. (2007). "Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension." Blood Press **16**(6): 381-91.

Villamil, A., S. G. Chrysant, et al. (2007). "Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide." J Hypertens **25**(1): 217-26.

Wood, J. M., J. Maibaum, et al. (2003). "Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor." Biochem Biophys Res Commun **308**(4): 698-705.