



Pontos chave
CANDESARTANA



Dr. Marco Antônio Mota-Gomes CRM/AL: 718

- Investigador principal do Centro de Pesquisas Clínicas Dr. Marco Mota (Centro Universitário Cesmac / Hospital do Coração de Alagoas).
- Aposentado como professor titular de cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) e professor de cardiologia do Centro Universitário Cesmac.

INTRODUÇÃO

Os bloqueadores do receptor AT₁ da angiotensina II (BRAs) pertencem a um grupo de medicamentos que antagoniza a ação da angiotensina II (vasoconstrição e estímulo da proliferação celular e da liberação de aldosterona) pelo bloqueio específico desse receptor¹. Os BRAs estão entre as cinco principais classes de fármacos preferencialmente recomendados pela Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (DBHA) 2020 para o tratamento da maioria dos hipertensos, mesmo em seu início, tanto em monoterapia como em combinação de fármacos¹.

Vários BRAs estão disponíveis no Brasil, incluindo losartana, valsartana, irbesartana, candesartana, olmesartana e telmisartana¹. Alguns pontos-chave sobre o uso da candesartana estão listados a seguir.

1 PROPRIEDADES DA CANDESARTANA (PENETRAÇÃO, AFINIDADE PELO RECEPTOR AT₁ E GRAU DE INSUPERABILIDADE)

Os bloqueadores do receptor da angiotensina II tipo 1 (AT₁), disponíveis diferem bastante em suas propriedades farmacológicas. Os BRAs podem ser superáveis ou insuperáveis. O antagonismo superável ocorre quando a angiotensina II pode superar o bloqueio do receptor e o antagonismo insuperável é aquele no qual a angiotensina II não consegue superar esse bloqueio². A losartana, por exemplo, desloca a curva de dose-resposta da angiotensina II para a direita sem afetar a resposta máxima; esse antagonismo pode ser superado pelo aumento das concentrações de angiotensina II, portanto, a losartana atua como um antagonista superável. Em contrapartida, outros bloqueadores suprimem a resposta máxima à angiotensina II em graus variáveis; isso não pode ser superado pelo aumento das concentrações de angiotensina, portanto, esses agentes são antagonistas insuperáveis, ou intransponíveis². Os BRAs podem diminuir a resposta do receptor, promovendo desde uma redução parcial até a supressão quase completa, como é o caso da candesartana^{3,4}.

Os estudos demonstram que a candesartana se liga ao receptor AT₁ com maior afinidade que outros BRAs e se dissocia mais lentamente². Uma metanálise revelou que as diferenças na atividade de ligação ao receptor se refletem em diferenças no efeito anti-hipertensivo máximo, e esse achado é apoiado pelos resultados de ensaios clínicos comparativos⁵. Não há evidência de que, entre os bloqueadores do receptor AT₁, as diferenças na ligação de cada um ao receptor se traduzam em diferenças em sua tolerabilidade^{2,5}.

Assim, as diferenças farmacológicas entre os bloqueadores do receptor AT₁ refletem-se em diferenças clinicamente importantes para o efeito anti-hipertensivo máximo, para a taxa de resposta e para a duração da ação².

2 EFEITO ANTI-HIPERTENSIVO

O efeito anti-hipertensivo da candesartana persiste por 48 horas após sua administração, ao passo que o da losartana dura, aproximadamente, 24 horas⁶. A candesartana, portanto, oferece cobertura terapêutica estendida – uma consideração importante, uma vez que a maioria dos pacientes ocasionalmente deixa de tomar doses de medicamentos anti-hipertensivos.^{2,6}

3 POTÊNCIA E EFICÁCIA FRENTE A OUTROS BRAs

Existem diferenças de eficácia entre os BRAs que devem ser consideradas na escolha da medicação para tratamento da hipertensão arterial (HA). Estudos têm revelado que, em comparação com as de outros BRAs, doses menores de candesartana são necessárias para oferecer um efeito similar no controle da pressão arterial (PA)⁷.

As diferenças de eficácia entre os bloqueadores do receptor AT₁ podem resultar de suas diversas características de ligação ao receptor. No caso, a candesartana tem uma ligação mais forte e duradoura com o receptor AT₁ do que outros agentes da mesma classe, o que permite a supressão da ligação de forma mais eficaz e por mais tempo^{4,8-10}. Uma metanálise da relação dose-resposta dos principais BRAs concluiu que a candesartana pode reduzir a pressão arterial diastólica (PAD) significativamente mais do que a valsartana, fato que ecoa comparações anteriores que comprovaram que a candesartana tem efeito anti-hipertensivo maior que a losartana nas doses recomendadas⁷ e que indicam que ela provavelmente é superior também na proteção cardiovascular¹¹.

4 TOLERABILIDADE

A tolerabilidade da candesartana é semelhante à do placebo. Todos os eventos adversos observados foram geralmente de gravidade leve a moderada e não relacionados à dose. A incidência de eventos adversos foi semelhante em pacientes tratados com candesartana ou placebo. A incidência de eventos adversos em estudos de longo prazo não foi diferente daquela observada em estudos de curto prazo. A tolerabilidade da candesartana não difere com idade ou sexo¹².

5 PRÉ-HIPERTENSÃO

O estudo *Trial of Preventing Hypertension (TROPHY)* avaliou se o tratamento farmacológico na pré-hipertensão previne ou adia o estágio I da hipertensão. Ao longo de um período de quatro anos, a hipertensão estágio I se desenvolveu em quase dois terços dos pacientes com pré-hipertensão não tratada (grupo placebo). A candesartana foi bem tolerada e reduziu a incidência de hipertensão durante o período do estudo, de forma que parece viável para o tratamento da pré-hipertensão¹³.

6 HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

A redução da hipertrofia ventricular esquerda difere significativamente frente às classes de anti-hipertensivos. Um estudo demonstrou que o índice de massa ventricular esquerda diminuiu, em média, 13% com os BRAs, 11% com os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), 10% com inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), 8% com diuréticos (DIU) e 6% com betabloqueadores (BB)¹⁴. O estudo CASE-J demonstrou que tanto a candesartana quanto o anlodipino reduziram igualmente a incidência de eventos cardiovasculares; porém, a candesartana conferiu efeitos mais benéficos na regressão de HVE e na inibição de diabetes de início recente em pacientes hipertensos de alto risco, além de ser preferível para pacientes com síndrome metabólica¹⁵.

7 DIABETES

A prevenção e a regressão da doença renal diabética podem ser obtidas por meio de um rigoroso controle da PA, que, na maioria das vezes, requer a combinação de diferentes anti-hipertensivos, além de um rígido controle glicêmico. Evidências apontam os BRAs

como uma classe de anti-hipertensivos de primeira escolha para o tratamento da hipertensão em pacientes com diabetes tipo 2 que apresentam doença renal diabética em qualquer estágio de evolução, desde microalbuminúria até insuficiência renal avançada¹⁶. Ênfase tem sido dada à capacidade da candesartana de controlar a pressão arterial e proteger os rins. Em pacientes com diabetes tipo 2 e com diferentes graus de albuminúria, o tratamento com candesartana 8 mg-32 mg por dia demonstrou reduzir a excreção urinária de albumina em até 60%¹⁷⁻¹⁹.

8 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O estudo CHARM demonstrou a eficácia da candesartana em subpopulações específicas: pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 40% ou menos que não toleraram inibidores da ECA anteriormente; pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 40% ou menos, tomando atualmente inibidores da ECA; e pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior a 40%. Mediante uso da candesartana, em monoterapia ou em combinação, observou-se redução na mortalidade decorrente de eventos cardiovasculares e em hospitalizações devido a insuficiência cardíaca²⁰.

9 EFICÁCIA FRENTE A OUTRAS CLASSES TERAPÊUTICAS NA HIPERTENSÃO

O estudo CROSS foi realizado para entender os efeitos anti-hipertensivos, neuroadrenérgicos e metabólicos de um BRA em comparação com um DIU em indivíduos obesos hipertensos. Esse estudo evidenciou que, nessa população específica, o tratamento com candesartana teve efeito anti-hipertensivo semelhante ao da hidroclorotiazida (HCT), além de melhorar a sensibilidade à insulina e de exercer efeitos simpatoinibitórios²¹.

Em outro estudo, concebido para comparar os efeitos em longo prazo da candesartana e do anlodipino quanto à incidência de eventos cardiovasculares (representados por um composto de morte súbita, cerebrovascular, cardíaca, renal e outros eventos vasculares) em hipertensos de alto risco, observou-se que os dois regimes de tratamento não produziram diferença significativa na morbidade ou na mortalidade por evento cardiovascular nem nos desfechos primários. O diabetes de início recente ocorreu em menos pacientes que tomaram candesartana do que naqueles que utilizaram anlodipino, o que resultou em redução do risco relativo de 36%²².

Outro estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico e aberto para avaliação dos efeitos de candesartana versus terapia convencional em eventos cardiovasculares (AVC, IAM e IC) demonstrou pela primeira vez que um tratamento anti-hipertensivo baseado em um BRA foi superior ao tratamento convencional na redução do risco de AVC e de infarto do miocárdio em hipertensos, especialmente em pacientes com história progressiva de doenças cardiovasculares²³.

10 USO EM ASSOCIAÇÃO

Um estudo multicêntrico foi feito para avaliar a segurança e a eficácia anti-hipertensiva da candesartana associada à HCT como terapia inicial em pacientes com HA em estágio 3 (PA > 150/110 mmHg). A terapia combinada foi bem tolerada, e não houve eventos adversos graves relacionados à segurança. A redução média da PA sistólica/diastólica foi de 38,1/29,4 mmHg. Dos participantes, 90,1% foram considerados respondedores, enquanto 39,6% tornaram-se normotensos (PA < 140/< 90 mmHg). Embora tenha sido aberto e de grupo único, o estudo demonstrou, com base em eficácia e segurança, que a terapia combinada é potente para o tratamento da hipertensão em estágio 3²⁴.

Foi feito um estudo randomizado e duplo-cego, que avaliou o efeito anti-hipertensivo, a segurança e a tolerabilidade de uma combinação fixa de candesartana com HCT (16 mg/12,5 mg), em comparação com a combinação de losartana com HCT (50 mg/12,5 mg), em pacientes com hipertensão em estágios 1 e 2, sem controle com monoterapia anterior. Concluiu-se que a combinação de candesartana com HCT reduziu a PA de forma eficaz e foi bem tolerada. A PA foi normalizada em 61% dos pacientes que haviam tido resposta insuficiente à monoterapia anterior. A redução da PA e a proporção de pacientes com PA normalizada foram maiores com a combinação candesartana/HCT do que com a combinação losartana/HCT.²⁵

CONCLUSÃO

Observando-se os diversos fármacos que representam a categoria dos bloqueadores dos receptores de angiotensina II, a candesartana ressalta dos demais pelos vários motivos aqui elencados. Recorde-se o fato de ela ter sido a mais experimentada em diversos ensaios clínicos, tanto em monoterapia como em associações fixas; a candesartana apresenta determinadas propriedades moleculares que explicam sua eficaz ação anti-hipertensiva, assim como sua ação terapêutica por 24 horas. Isso pode ser explicado por sua fixação aos receptores AT₁ de angiotensina II e por sua ligação mais forte e duradoura^{4,8-10}. Há também corpo de evidência suficiente para apoiar seu uso em diversas situações clínicas, como doença renal crônica¹⁷⁻¹⁹, diabetes¹⁶ e insuficiência cardíaca²⁰. Ademais, sua excelente tolerabilidade (comparável à do placebo) a coloca como fármaco de primeira linha para o tratamento da hipertensão arterial¹².

Referências bibliográficas: 1. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol* 2021; Mar;116(3):516-658. 2. Gradman AH. AT(1)-receptor blockers: differences that matter. *J Hum Hypertens* 2002 Aug;16 Suppl 3:S9-S16. 3. Vanderheyden PML, Fierens FLP, Vauquelin G. Angiotensin II type 1 receptor antagonists: Why do some of them produce insurmountable inhibition? *Biochem Pharmacol* 2000 Dec;60: 1557-1563. 4. Vauquelin G, Fierens FLP, Vanderheyden PML. Distinction between surmountable and insurmountable angiotensin II AT1 receptor antagonists. In: Epstein M, Brunner HR (eds). *Angiotensin II receptor antagonists*. Hanley & Belfus: Philadelphia, 2000;105-118. 5. Hansson L. The relationship between dose and antihypertensive effect for different AT1-receptor blockers. *Blood Press* 2001;10(Suppl 3):33-38. 6. Andersson OK, Neldam S. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan. *Blood Press* 1998;7:53-59. 7. Elmfeldt D, Olofsson B, Meredith P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT1-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. *Blood Press* 2002;11(5):293-301. 8. Fridman KUB, Elmfeldt D, Wysocki M, Friberg PR, Andersson OK. Influence of AT1-receptor blockade on blood pressure, renal haemodynamics and hormonal responses to intravenous angiotensin II infusion in hypertensive patients. *Blood Pressure* 2002;11:244-252. 9. Morsing P, Adler G, Brandt-Eliasson U, Karp L, Ohlson K, Renberg L, et al. Mechanistic differences of various AT1-receptor blockers in isolated vessels of different origin. *Hypertension* 1999;33:1406-13. 10. Belz GG, Breithaupt-Grüger K, Butzer R, Fuchs W, Hausdorff C, Mang C. The pharmacological potency of various AT1 antagonists assessed by Schild regression technique in man. *JRAAS* 2000;3:226-341. 11. Meredith P, Murray L, McInnes G. Comparison of the efficacy of candesartan and losartan: a meta-analysis of trials in the treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2010 Aug;24:525-31. 12. Gleiter CH, Jägle C, Gresser U, Mörke K. Candesartan. *Cardiovasc Drug Rev* 2004;22(4):263-284. 13. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354(16):1685-97. 14. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmeider RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003 Jul;115(1):41-6. 15. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008 Oct;8(9):1195-201. 16. Garcia Donaire JA, Rullope LM. Angiotensin receptor blockade in diabetic renal disease – focus on candesartan. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 May;76 Suppl 1:S22-30. 17. Rossing K, Christensen PK, Hansen BV, Carstensen B, Parving HH. Optimal dose of candesartan for renoprotection in type 2 diabetic patients with nephropathy: a double-blind randomized cross-over study. *Diabetes Care* 2003 Jan;26(1):150-5. 18. Haneda M, Kikkawa R, Sakai H, Kawamori R. Candesartan in Diabetic Nephropathy Study Group. Antiproteinuric effect of candesartan cilexetil in Japanese subjects with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Oct;68(1):87-95. 19. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 2003 Aug;26(8):2268-74. 20. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018 Aug;20(8):1230-1239. 21. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R, Trevano FQ, Bombelli M, Scopelliti F, et al.; CROSS Study. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003 Sep;21(9):1761-9. 22. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukuyama K, Ueshima K, Oba K, et al.; Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial Group. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 2008 Feb;52(2):393-8. 23. Suzuki H, Kanno Y; Efficacy of Candesartan on Outcome in Saitama Trial (E-COST) Group. Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2005 Apr;28(4):307-14. 24. Bönnér G, Fuchs W. Fixed combination of candesartan with hydrochlorothiazide in patients with severe primary hypertension. *Curr Med Res Opin* 2004 May;20(5):597-602. 25. Ohma KP, Milon H, Valnes K. Efficacy and tolerability of a combination tablet of candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide in insufficiently controlled primary hypertension – comparison with a combination of losartan and hydrochlorothiazide. *Blood Press* 2000;9(4):214-20.

