

LOSARTANA: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E CLÍNICOS

Felipe Oliveira Barbosa¹; Ana Paula Pereira Rolim²; Gabriela Tejo Bezerra Ribeiro Nogueira³;
Rebeca Soares de Almeida⁴; Ezymar Cayana⁵

1 Universidade Federal de Campina Grande, felipeoliveira321@gmail.com

2 Universidade Federal de Campina Grande, pereirarolim@hotmail.com

3 Universidade Federal de Campina Grande, gtejo15@gmail.com

4 Universidade Federal de Campina Grande, rebecasoares274@uol.com.br

5 Universidade Federal de Campina Grande, egcayana@gmail.com

Resumo: A Hipertensão Arterial Sistêmica é o fator de risco mais importante para ocorrência dos acidentes vasculares encefálicos, tanto isquêmicos como hemorrágicos, tratando-se de um dos principais problemas de saúde pública atualmente. Podem ser instituídas medidas farmacológicas e não farmacológicas para o seu tratamento. Dentre os fármacos prescritos, destacam-se os bloqueadores do receptor de angiotensina, sendo o Losartana representante da classe mais utilizada. Foram realizadas buscas na base Science Direct da Elsevier, com as palavras-chaves "Hypertension" e "Losartan", a partir de 2012 até o momento. Foram selecionados 10 artigos para elaboração da revisão e ficou evidente que Losartana, além de atuar no controle da pressão arterial sistêmica, preveniu remodelação vascular, auxiliou na redução de danos renais e necrose, e foi eficaz no tratamento de certas infecções virais que levam a danos cardíacos. Conclui-se que são necessários mais estudos acerca dos aspectos farmacológicos e clínicos do Losartana.

Palavras-chave: hipertensão arterial, angiotensiona, losartana.

INTRODUÇÃO

As doenças e agravos crônicos não transmissíveis (DANT) são um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), são responsáveis por cerca de 60% do total de mortes no mundo e 46% da carga global de doenças que atinge a população mundial. As DANT seguem padrão semelhante no Brasil e são consideradas a principal causa de óbito, principalmente as

doenças cardiovasculares (DCVs) (MUNIZ et al., 2012).

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é o fator de risco mais importante para ocorrência dos acidentes vasculares encefálicos (AVEs), tanto isquêmicos como hemorrágicos (ROSÁRIO, et al., 2009) e, devido ao seu papel como fator de risco passível de mudança, constitui um importante problema de saúde pública (ROSÁRIO, et al., 2009). Trata-se de uma condição clínica multifatorial caracterizada por altos e sustentados valores de pressão

arterial (PA). As alterações estruturais e/ou funcionais de órgãos-alvo (coração, encéfalo e vasos sanguíneos), bem como as metabólicas, associam-se à HAS, aumentando o risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. (VI DIRETRIZES BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA, 2010).

Dentro desse contexto, várias terapias anti-hipertensivas são instituídas após cuidadosa avaliação médica. Tais terapias incluem medidas não farmacológicas (prática de exercício físico, dieta apropriada, etc.) e medidas farmacológicas. Dentre as medidas farmacológicas, podem ser citadas as várias classes de fármacos anti-hipertensivos, tais como os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA). Esta é uma das classes mais utilizadas e tem apresentado efeitos satisfatórios que melhoram a qualidade de vida do paciente.

Sabido a prevalência da hipertensão arterial na população mundial e, principalmente, no Brasil, além do uso dos medicamentos bloqueadores do receptor de angiotensina II, com enfoque em losartana, faz-se necessário um estudo mais detalhado desse medicamento, objetivando o melhor conhecimento de sua farmacologia e de seus usos na prática

clínica, contribuindo, desse modo, para uma base de informação precisa sobre essa droga tão amplamente usada pela população. Com isso, esse trabalho visa revisar na literatura, a farmacologia e os usos clínicos da losartana, bem como avaliar o potencial terapêutico desse medicamento.

METODOLOGIA

A plataforma online ScienceDirect contempla artigos conhecidos mundialmente das mais variadas áreas e de jornais/revistas de igual alcance. Através de seus mecanismos de busca, tornam-se acessíveis mais de 2.500 revistas científicas da Elsevier, abrangendo também mais de 13.000 livros das áreas científica, tecnológica e médica (ELSEVIER, 2016).

Ainda de acordo com tal fonte, acrescenta-se a esses dados o fator atualização, que é de extrema importância para a elaboração de artigos, visto que o fluxo de informação é contínuo e absorve constantemente as novas evidências apontadas pela ciência. Hoje, o ScienceDirect é atualizado e revisado diariamente e representa o repositório de cerca de 25% da produção científica mundial.

Desse modo, foi utilizada a base de pesquisa ScienceDirect, usando em sua pesquisa avançada as palavras-chaves

"Hypertension" e "Losartan", filtrando a partir do ano de 2012, sem filtro de idioma e na área "Medicine and Dentistry".

Com isso, obteve-se o número de 1356 artigos, dos quais 36 foram selecionados pelo título, sendo 22 escolhidos a partir do resumo para a leitura. Desses, 10 foram utilizados para a elaboração da revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A angiotensina II pode desempenhar suas funções biológicas por meio de sua ligação com receptores na superfície de membranas de vários tecidos. Tais receptores são principalmente o AT1 e o AT2, similares em sua estrutura, entretanto, com funções contrárias (PATEL E MEHTA, 2012).

Ainda segundo esses autores, os principais efeitos conhecidos atualmente são mediados pelo receptor AT1, mapeado no cromossomo 3 e presente em vários órgãos, tais como fígado, adrenais, cérebro, pulmões, rins, coração e vasos.

A importância da via Renina-Angiotensina-Aldosterona é de vital importância para regulação dos níveis pressóricos sistêmicos. Isso porque está diretamente envolvida com as ações do sistema cardiovascular e na patogênese de algumas doenças, demonstrado pelo seu poder de aumentar o número de espécies

reativas do oxigênio, causando inflamação vascular, disfunção endotelial e aterosclerose, que culminarão com infarto agudo do miocárdio, ataques cardíacos, falhas cardíacas crônicas e doenças renais (ARUMUGAN et al, 2016).

O receptor tipo do 2 da angiotensina II (AT2) tem se mostrado como mediador de efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos em células musculares lisas da vasculatura, principalmente, antagonizando os efeitos do receptor AT1. Além disso, estudos têm mostrado efeitos benéficos da ativação desse receptor, tendo como hipótese o envolvimento da via da bradicinina e do óxido nítrico (PATEL; MEHTA, 2012).

Atualmente, a modulação da via da angiotensina II ocorre de três maneiras: duas delas através do bloqueio da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) ou pelo bloqueio do receptor AT1 da Angiotensina II (ARUMUGAN, 2016) e uma terceira por meio da inibição direta da renina (MENTZ et al, 2013).

Bloqueando a ECA, a angiotensina I não é convertida em Angiotensina II. Desse modo, não há produção significativa deste último. Bloqueando o receptor, ocorre interferência na etapa final da via e não pelo bloqueio da sua síntese (MENTZ et al, 2013).

De acordo com Kwon et al (2013), a variação da pressão arterial está

relacionada, dentre outras coisas, com o ritmo circadiano, podendo estar mais elevada durante o dia e tendo alguma redução durante o sono. Redução essa que pode ser extremamente importante para evitar a ocorrência de eventos cardíacos, encefálicos ou outras desordens cardiovasculares, os quais, quando ocorrem, tornam necessária a intervenção de fármacos que atuem de modo eficaz nesses sistemas biológicos, além de permanecerem no organismo por tempo adequado.

Bloqueadores do receptor tem ganhado destaque nos últimos anos. Uma das explicações para isso seria o fato de que ao bloquear o receptor AT1, seriam melhoradas as ações do tipo AT2 do receptor ou ainda induziria a transformação de angiotensina II em outros tipos através da Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA2) (ARUMUGAN et al, 2016)

Losartana faz parte da primeira geração de bloqueadores do receptor tipo 1 da angiotensina II. Trata-se de uma pró-droga que, ao ser ativada no fígado, produz dois metabólitos: um deles bloqueia o receptor AT1 e o outro promove efeitos auxiliares, tais como a redução da produção de espécies reativas do oxigênio (ARUMUGAN et al, 2016).

Ainda de acordo com esses autores,

Losartana é um agonista parcial dos receptores tipo 2 da bradicinina (B2R), o que pode fornecer efeito adicional de cardioproteção. A eficácia clínica de Losartana está relacionada à diminuição da incidência de eventos isquêmicos cardíacos em populações de risco, a exemplo de portadores de Diabetes Mellitus. Esse fármaco apresenta boa tolerância, boa eficácia cardioprotetora, uricosúrica e nefroprotetora, podendo, por isso, ser considerada a droga de primeira escolha para pacientes idosos hipertensos e hiperuricêmicos sob quimioterapia.

Alguns estudos foram feitos a fim de comparar Losartana como agentes de outras classes terapêuticas. Exemplo disso é o estudo randomizado LIFE, que demonstrou a redução de eventos cardiovasculares em indivíduos usuários de losartana quando comparados a outros que faziam uso de atenolol (TRAN; GIANG, 2014).

Em pesquisa realizada por Martins-Oliveira et al (2012), comparou-se o uso de Alisquereno (inibidor da renina) e de Losartana na prevenção de remodelamento vascular induzido por certos tipos de hipertensão. Os resultados dessa pesquisa mostraram que apenas Losartana preveniu, in vivo, o aumento de metaloproteinases e consequente remodelação vascular, enquanto que o Alisquereno não adicionou

efeitos cardioprotetores aos relacionados com o primeiro fármaco.

Estudos realizados por Yamamoto et al (2015) mostraram a eficácia de losartana quando associada com pioglitazona na redução de danos renais e necrose induzidas por aterosclerose em ratos, devido à inibição da angiotensina II e à ativação da via PPAR γ , respectivamente.

Outros estudos têm se detido a observar os efeitos de Losartana em portadores de outras patologias como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), tal como apontado em pesquisa por Husarek et al (2016) no qual observou-se redução do remodelamento arteriolar induzido por DM2 em ratos, ainda que mais estudos sejam necessários para elucidar os mecanismos envolvidos nesse processo.

Além disso, Losartana tem se mostrado útil no tratamento de certas infecções virais que levam a danos cardíacos, como ao reduzir os níveis de Lactato Desidrogenase (LDH), um importante marcador sérico indicativo de lesão cardíaca em infecção por Herpes Simplex tipo 2. Somado a isso, em experimentos com ratos, losartana mostrou-se eficaz na proteção contra miocardite ocasionada por coxsackievirus B3, evidenciando mais efeitos

cardioprotetores dessa droga (ZHANG et al, 2013).

CONCLUSÃO

Losartana tem-se mostrado eficaz, tanto no combate direto da hipertensão arterial como na manutenção da integridade do endotélio vascular de hipertensos. Além disso, também apresentou ações de cardioproteção relacionadas à aterosclerose e diabetes mellitus. Somado a isso, Losartana mostrou-se eficaz ao prevenir o surgimento de miocardite em processos infecciosos virais. Tais achados corroboram e justificam sua utilização mundial para tratamento dessas patologias, necessitando, contudo, de mais estudos que investiguem de modo acurado os mecanismos pelos quais essas respostas terapêuticas se dão.

REFERÊNCIAS

ARUMUGAM, S. et al. Angiotensin receptor blockers: Focus on cardiac and renal injury. **Trends in Cardiovascular Disease**, [S.L], v. 26, p. 221-228, jan. 2016.

ELSEVIER - SCIENCEDIRECT.
Disponível em:
http://www.americalatina.elsevier.com/consultate/science_direct.php. Acesso em Maio de 2016.

HUSAREK, K. E. et al. The angiotensin receptor blocker losartan reduces coronary arteriole remodeling in type 2 diabetic mice. **Vascular Pharmacology**, [S.L], v. 76, p. 28-36, jan. 2016.

KWON, H. et al. Comparison of the Effects of Amlodipine and Losartan on Blood Pressure and Diurnal Variation in Hypertensive Stroke Patients: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Comparative Parallel Study. **Clinical Therapeutics**, [S.L], v. 35, n. 12, p. 1975-1982, dez. 2013.

MARTINS-OLIVEIRA, A. et al. Contrasting effects of aliskiren versus losartan on hypertensive vascular remodeling. **International Journal of Cardiology**, [S.L], v. 167, p. 1199-1205, abr. 2012.

MENTZ, R. J. et al. The past, present and future of renin-angiotensin aldosterone system inhibition. **International Journal of Cardiology**, [S.L], v. 167, p. 1677-1687, jan. 2013.

MUNIZ, L. C.; SCHNEIDER, B. C.; SILVA, I. C. M. da; MATIJASEVICH, A.; SANTOS, I. S. Fatores de risco comportamentais acumulados para doenças cardiovasculares no sul do Brasil. **Rev**

Saúde Pública. p. 2012

PATEL, Bhoomika M.; MEHTA, Anita A.. Aldosterone and angiotensin: Role in diabetes and cardiovascular diseases. **European Journal of Pharmacology**, [S.L], v. 697, p. 1-12, out. 2012.

ROSÁRIO, T. M., et al. Fatores associados a hipertensão arterial sistêmica em Nobres – MT. **Rev Bras Epidemiol**, v. 12, n. 2, p. 248-57, 2009.

TRAN, Tam Minh; GIANG, Nhat Minh. Changes in blood pressure classification, blood pressure goals and pharmacological treatment of essential hypertension in medical guidelines from 2003 to 2013. **IJC Metabolic & Endocrine**, [S.L], v. 2, p. 1-10, fev. 2014.

VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA. **Rev Bras Hipertens**, v. 17, n. 1, p. 5-6, 2010.

YAMAMOTO, S. et al. Atherosclerosis following renal injury is ameliorated by pioglitazone and losartan via macrophage phenotype. **Atherosclerosis**, Nashville, v. 242, p. 56-64, jul. 2015.

ZHANG, Y. et al. Protective effects of losartan in mice with chronic viral myocarditis induced by coxsackievirus B3. **Life Sciences**, [S.L], v. 92, p. 1186-1194, mai. 2013.