

Editora: Andréa Araujo Brandão

Efeito dos bloqueadores dos receptores AT₁ da angiotensina II (BRAs) decorrente das suas estruturas moleculares: relevância clínica no tratamento da hipertensão arterial?

Effects of the angiotensin II AT₁ receptors blockers due to their molecular structures: clinically relevant in the treatment of hypertension?

Artur Beltrame Ribeiro¹

Os BRAs são de uso corrente no tratamento da hipertensão arterial, nefropatia diabética, no pós-infarto do miocárdio, na insuficiência cardíaca e nas prevenções primária e secundária do AVC. A ação benéfica dos BRAs é basicamente atribuída à sua capacidade de bloquear especificamente os receptores AT₁ da angiotensina II, evitando assim os efeitos maléficos desta.

Mais recentemente, têm sido descritas inúmeras ações dos diferentes BRAs que decorrem não do bloqueio AT₁, mas sim de suas configurações moleculares.

Nesta comunicação, iremos rever algumas dessas ações ligadas às moléculas *per se* e suas possíveis implicações clínicas.

INDUÇÃO DE PPAR_γ

PPAR (Pipars) representam uma família de ligantes ativadores de receptores nucleares que regulam a transcrição de muitos genes envolvidos nos metabolismos glicídico e lipídico. Três isoformas de PPAR foram identificadas, α, β e γ, e implicadas em várias doenças crônicas, tais como diabetes, obesidade e mesmo câncer. Dessas isoformas, a mais bem estudada é o PPAR_γ, que é expresso primariamente no tecido gorduroso, mas também no coração, no rim e nos vasos sanguíneos. O PPAR_γ, quando ativado por ligantes como as tiazolidinedionas, melhora a sensibilidade em diabéticos do tipo 2, sendo por isso utilizado no seu tratamento. Apresenta ainda pequena ação anti-hipertensiva.

Alguns BRAs (bloqueadores dos receptores da angiotensina II) possuem a propriedade de estimular os PPARs gama, sendo denominados moduladores dos PPARs. A estimulação promovida pela telmisartana é a mais potente, seguida pela irbesartana e os metabólitos da losartana. Essas ações independem do receptor

AT₁, tendo sido demonstradas em células que apresentam sua deficiência. Essa habilidade de agonismo parcial aos PPAR_γ pode ser uma das possíveis explicações para a menor ocorrência, com os BRAs, de novos casos de diabetes melito do tipo 2.

MODULAÇÃO DA ATIVIDADE SIMPÁTICA

O sistema nervoso simpático (SNS) tem importante papel na regulação da pressão. O bloqueio dos receptores AT₁ atenua o efeito trófico da AII sobre o SNS. Sabe-se hoje que os BRAs diferem quanto à potência de inibição do fluxo simpático toracolombar, sendo as potências: eprosartana > valsartana = candesartana = telmisartana.

EFEITOS DOS BRAS NA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA

Vários estudos demonstraram que certos BRAs (losartana, valsartana e irbesartana) conseguem inibir a agregação plaquetária e antagonizar a vasoconstrição induzida pelo tromboxano A₂ independentemente do receptor AT₁. Essa ação não é compartilhada por todos os BRAs.

Em uma preparação utilizando artérias coronarianas de cães suspensas em câmaras de perfusão, a losartana e seu metabólito Ex3174 inibiram a contração induzida por um análogo do tromboxano A₂. Essa inibição foi específica para a losartana porque não afetou a contração induzida com um agonista AT₁, o CV11974 (o metabólito ativo da candesartana), nem com um inibidor AT₂, nem como um BRA não seletivo, o Sar¹Thr⁸-angiotensina II. É provável que o metabólito E-3179 da losartana, estruturalmente similar à indometacina, seja o responsável pela ação antiagregação plaquetária.

Recebido: 18/6/2007 Aceito: 12/7/2007

¹ Professor titular da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).
Correspondência para: Fundação Oswaldo Ramos – Hospital do Rim e Hipertensão. Rua Leandro Dupret, 365 – 04025-011 – São Paulo, SP. Fone: (11) 5904-0402. Fax: (11) 5904-0401. E-mail: artur.ribeiro@hrim.com.br

A valsartana também demonstrou capacidade de inibir agregação plaquetária. Essa inibição foi independente do receptor AT₁ e ainda mais intensa para o seu metabólito valeril 4-hidróxi-valsartana.

REDUÇÃO DOS NÍVEIS DE ÁCIDO ÚRICO

Hiperuricemia é achado freqüente em pacientes hipertensos e geralmente decorre do *clearance* renal reduzido de urato. Há hoje evidências de que o ácido úrico seja um fator causal de hipertensão arterial e que, dependendo do seu nível, se associe com a morbidade e mortalidade cardiovasculares.

A losartana produz um efeito uricosúrico e diminui seus níveis plasmáticos em voluntários normais, pacientes hipertensos e em pacientes que receberam transplante cardíaco. Todos os BRAs foram extensivamente estudados e não influenciam os níveis plasmáticos de ácido úrico. A losartana atenua o aumento de ácido úrico induzido pelos diuréticos. O mecanismo pelo qual a losartana aumenta a excreção de ácido úrico é por meio da redução na reabsorção de uratos no túbulo proximal do rim. A losartana, por ser uma molécula carregada negativamente, inibe uma bomba que normalmente reabsorve urato e excreta ânions à semelhança da ação da probenecida.

A questão do benefício clínico desta ação será comentada nas conclusões.

POTÊNCIA ANTI-HIPERTENSIVA

Embora a eficácia anti-hipertensiva dos BRAs seja semelhante, há hoje evidências de que a olmesartana apresente maior potência na diminuição da pressão arterial. De maneira geral, a queda pressórica obtida com a olmesartana é da mesma magnitude daquela observada com os outros BRAs associados a 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Um grande estudo comparativo direto entre a olmesartana e o besilato de anlodipino (BA) demonstrou igual eficácia dos dois agentes em monoterapia. Esta observação é muito importante porque sabemos que o BA é um medicamento extremamente eficaz no controle da pressão arterial. Como os demais membros da classe, também a olmesartana reduz ainda mais a pressão arterial quando associada a diuréticos.

Uma característica dos BRAs é que a queda pressórica obtida praticamente permanece a mesma com o aumento da dose. Trata-se de uma curva-dose resposta "rasa". Já com a olmesartana, a curva tem uma inclinação maior. Estudos realizados com a molécula da olmesartana mostram que esta tem o maior número de sítios funcionais (sete), além de que a ligação de hidrogênio e a interação hidrofóbica proporcionada pelos radicais hidroxila e α -carboxila aumentam a afinidade ao receptor AT₁. A sua ligação ao receptor é não competitiva e, portanto, não pode ser sobrepujada pela All mesmo que esta

esteja em grandes concentrações, ocorrendo, desse modo, uma saída mais lenta do receptor.

Finalmente, a olmesartana aumenta a expressão da ECA₂ que converte a All em angiotensina 1-7 que tem ação vasodilatadora. Assim com a olmesartana, bloqueamos o AT₁ e estimulamos a ECA₂: a soma desses mecanismos pode ser a explicação de sua maior potência.

Pode-se constatar uma conseqüência da potência (e/ou de suas propriedades pleiotrópicas) da olmesartana em trabalho recente que demonstrou que essa substância diminui o tamanho de placas ateroscleróticas da aorta quando comparada com atenolol em mesmo nível de controle pressórico. Nesse trabalho, placas com mediana de volume $\geq 37 \mu\text{l}$, a variação do volume das placas com olmesartana foi de $- 15 \mu\text{l}$ e com atenolol de $+ 0,6 \mu\text{l}$, com $p = 0,024$. Pela primeira vez na literatura, documenta-se diminuição no volume de placas ateroscleróticas com BRA.

CONCLUSÕES

Os BRAs, em virtude de suas diferentes configurações moleculares, promovem ações que independem da sua propriedade de bloquear o receptor AT₁ da angiotensina II. Nesta comunicação, vimos que diferem na capacidade de estimular os PPAR γ (telmisartana, irbesartana e metabólitos do losartana) na modulação do sistema nervoso simpático (maior com eprosartana), na função plaquetária (losartana e valsartana), na redução do ácido úrico (losartana) e na potência anti-hipertensiva (olmesartana).

Ainda não se provou totalmente o benefício clínico para todas essas ações, porém maior potência anti-hipertensiva é altamente benéfica. Demonstrou-se um benefício clínico importante com a ação uricosúrica da losartana no Estudo LIFE. Nesse estudo, o aumento de ácido úrico com atenolol nos 5 anos de seguimento foi muito maior que aquele observado com losartana (44,4 *versus* 17,8 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente; $p < 0,001$). A diferença no efeito sobre a uricemia no Estudo LIFE explica 30% da diminuição de 14% no desfecho primário composto pela losartana quando comparado ao atenolol.

Não se demonstrou o eventual benefício clínico de outras ações apontadas, mas, a título de reflexão, o Estudo LIFE diminuiu significativamente desfechos cardiovasculares primários, o que não ocorreu no Estudo SCOPE. Embora a questão de efeito de classe dos BRAs não esteja totalmente descartada, outros estudos poderão responder quais os benefícios clínicos das ações pendentes das configurações moleculares de cada um dos BRAs.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Stumpe KO, *et al.* Carotid atherosclerosis regression by angiotensin receptor blockade: results of the multicenter olmesartan atherosclerosis regression evaluation (MORE) study. *The J of Clinical Hypertension* 2007;9(suppl. A):5.

2. Miura S, Saku K. Do all angiotensin II type 1 receptor blockers have the same beneficial effects? *British J of Pharmacology* 2007;1-2.
3. Le MT, Pugsley MK, Vauquelin G, et al. Molecular characterisation of the interactions between olmesartan and telmisartan and the human angiotensin II AT₁ receptor. *British J of Pharmacology* 2007;1-11.
4. Reid JL. Molecular-specific effects of angiotensin II antagonists: clinical relevance to treating hypertension? *J of Renin Angiotensin-Aldosterone System* 2005;6:15-24.
5. Schupp M, Lee LD, Frost N, et al. Regulation of peroxisome proliferator – Activated receptor γ activity by losartan metabolites. *Hypertension* 2006;47(part 2):1-4.
6. Díez J. Review of the molecular pharmacology of losartan and its possible relevance to stroke prevention in patients with hypertension. *Clin Therap* 2006; 28:1-17.
7. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease – Therapeutic implications of more than a century of research. *J of Renin Angiotensin-Aldosterone System* 2006;7.
8. Mire DE, Silfani TN, Pugsley MK. A review of the structural and functional features of olmesartan medoxomil, an angiotensin receptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:585-93.