

Artigo

**FARMACOGENÉTICA NO METABOLISMO DA LOSARTANA EM
PACIENTES HIPERTENSOS**

**PHARMACOGENETICS IN LOSARTAN METABOLISM IN HYPERTENSIVE
PATIENTS**

Luciana Erzinger Alves de Camargo¹

Andrei Augusto Dembrinski²

Amanda Marko Mafezzoli³

Catiuscie Tortorella⁴

Barbara Paz Mendes Chao⁵

RESUMO: A farmacogenômica tem revolucionado a prática clínica, permitindo uma abordagem personalizada no tratamento de diversas condições médicas, incluindo a hipertensão arterial. A losartana, um medicamento amplamente utilizado no controle da pressão arterial, é um exemplo notável de como a farmacogenômica pode influenciar a eficácia e a segurança de um tratamento. Neste artigo, investigamos o papel da farmacogenômica na administração da losartana, destacando as variações genéticas que afetam sua metabolização e resposta clínica.

Palavras-chave: Losartana; farmacogenômica, hipertensão arterial

¹ Docente do Departamento de Farmácia Universidade Estadual do Centro Oeste (UNICENTRO), Guarapuava, PR, Brasil

² Acadêmico de medicina, Centro Universitário Campo Real, Guarapuava, PR, Brasil

³ Acadêmica de medicina, Centro Universitário Campo Real, Guarapuava, PR, Brasil

⁴ Docente do Departamento de Farmácia Universidade Estadual do Centro Oeste (UNICENTRO), Guarapuava, PR, Brasil.

³Docente do Departamento de Medicina, Centro Universitário Campo Real, Guarapuava, PR, Brasil.

⁵ Docente do Departamento de Farmácia e Docente do Departamento de Medicina, Universidade Estadual do Centro Oeste (UNICENTRO), Guarapuava, PR, Brasil. E-mail: bmpaz@unicentro.br



Artigo

ABSTRACT: Pharmacogenomics has revolutionized clinical practice, allowing a personalized approach to the treatment of various medical conditions, including high blood pressure. Losartan, a drug widely used to control blood pressure, is a notable example of how pharmacogenomics can influence the efficacy and safety of a treatment. In this article, we investigate the role of pharmacogenomics in the administration of losartan, highlighting the genetic variations that affect its metabolism and clinical response.

Keywords: Losartan; pharmacogenomics, arterial hypertension

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) constituem um problema de saúde pública e são a principal causa de morte no mundo. Dentre as DCNT, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) representa um dos principais fatores de risco para complicações graves, como o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, principal causa de morbimortalidade na população brasileira (MAIDEEN et al, 2022).

A HAS é uma condição clínica multifatorial que se desenvolve de forma silenciosa e, geralmente, não está associada a outros sintomas. Sua caracterização é dada a níveis pressóricos sistólicos maior ou igual a 140 mmHg e/ou diastólicos maior ou igual a 90 mmHg. A associação sintomática depende do órgão primariamente acometido, como às síndromes vasculares agudas, tais como o infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico e síndromes aórticas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL, 2023).

O tratamento medicamentoso é uma das principais estratégias no controle e terapêutica da HAS (PERIC et al., 2022), e visa reduzir a pressão arterial em níveis seguros, sendo a losartana um dos medicamentos mais prescritos na atenção básica no Brasil, para o controle da pressão arterial.

No entanto a resposta a losartana, pertencente à classe dos antagonistas dos receptores de angiotensina II, pode variar significativamente entre os pacientes, e uma das razões para essa variabilidade está na genética individual. A farmacogenômica, um campo da medicina que estuda como os genes afetam a resposta aos medicamentos, tem desempenhado um papel crucial na compreensão das variações na resposta à losartana.



Artigo

Acerca disso, o objetivo deste estudo foi a identificação, seleção e síntese das evidências relevantes na literatura quanto a farmacogenômica da losartana.

METODOLOGIA

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes do protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), com critérios claros de seleção e elegibilidade. Para definir os descritores da questão norteadora e orientar a seleção dos estudos, foi utilizada a estratégia PICOS. Os componentes do anagrama PICOS estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Componentes da pergunta de pesquisa com base na estratégia PICOS.

Abreviação	Descrição	Componentes da pergunta	Termos em inglês (MeSH)
P	População	Pacientes que fazem uso de losartana	Losartan
I	Intervenção/exposição	Todos os dados epidemiológicos, demográficos, clínicos, laboratoriais, gerenciais e de resultados serão revisados.	-
C	Comparação	Os controles serão escolhidos por diferentes exposições, tratamentos e resultados.	-
O	Desfecho (O, do inglês, <i>outcome</i>)	Resposta à losartana	<i>Pharmacogenomic</i>
S	Tipo de estudo (S, do inglês, <i>study type</i>)	Experimentais e observacionais	<i>Clinical trial, observational studies</i>

Fonte: Os autores (2023).

Seguindo a metodologia a terminologia MeSH (do inglês, Medical Subject Headings), foi utilizada a seguinte estratégia de busca: “Pharmacogenomic” AND “losartan”, sem restrições de idioma e ano. A busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, BVS e SCIELO.



Artigo

Todos os trabalhos encontrados foram analisados para elegibilidade segundo os seguintes critérios de inclusão: (i) abordagem concisa da influência das características genéticas na farmacocinética e farmacodinâmica da losartana (ii) a realização dos trabalhos com humanos e (iii) estudos clínicos e observacionais. As seguintes publicações foram excluídas da presente revisão: cartas, relatos de casos, revisões e meta-análises, resumos de congressos, estudos relacionados a outros tipos de patologias e estudos de validação de método. O processo de seleção e elegibilidade foi realizado, independentemente, por dois pesquisadores e na falta de acordo entre os revisores, um terceiro revisor foi consultado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados resultou na identificação de 215 publicações. Destas, 115 foram excluídas por serem publicações duplicadas e 107 foram descartadas por serem revisões narrativas/sistemáticas/editoriais; ou seja, por não cumprirem os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Portanto, restaram 8 artigos que foram incluídos para a construção da síntese qualitativa do presente trabalho.

A amostra deste estudo foi composta por 7 artigos originais, publicados entre 2020 e 2022. Dessa forma, buscou-se elucidar quanto a tratativa de cada um dos trabalhos que foram selecionados. Assim, ilustram-se os números de pacientes incluídos em cada trabalho, bem como os principais achados e conclusões dos mesmos na Tabela 2.

Tabela 2. Descrição dos achados nos estudos selecionados na presente revisão.

Referência	Objetivo	Principais achados	Conclusões
Yasar et al. (2002)	Avaliar a farmacocinética do losartana e do metabólito E-3174 em relação ao genótipo CYP2C9	A concentração plasmática máxima de E-3174 foi significativamente menor nos grupos CYP2C9*1/*3 (n=5) e CYP2C9*2/*3 (n=4) em comparação com os grupos CYP2C9*1/*1 (n = 6) e CYP2C9*1/*2 (n=3) grupos e	Foi demonstrado que o alelo CYP2C9*3 está associado à diminuição da formação de E-3174 a partir da losartana. Contudo, mais estudos em



Artigo

		extremamente baixo em 1 indivíduo com o genótipo CYP2C9*3/*3.	populações maiores são necessários.
Bae et al. (2012)	Os efeitos dos genótipos CYP2C9*1/*3 e *1/*13 foram avaliados na farmacocinética da losartana e seu metabólito ativo, E-3174, em indivíduos coreanos.	Os indivíduos CYP2C9*1/*13 apresentaram menor depuração oral ($p < 0,001$) e meia-vida mais longa ($p < 0,001$) de E-3174 do que os indivíduos CYP2C9*1/*1. Os indivíduos CYP2C9*1/*3 apresentaram menor depuração oral ($p < 0,001$) de losartana e Cmax mais alta ($p < 0,01$) e meia-vida mais longa ($p < 0,01$) de E-3174 do que os indivíduos CYP2C9*1/*1.	Estes resultados sugerem que CYP2C9*1/*3 e CYP2C9*1/*13 estão similarmente associados à diminuição da formação de E-3174 a partir da losartana, mas os efeitos clínicos da losartana podem não ser reduzidos pelo CYP2C9*1/*3 e CYP2C9*1/*13.
Wu et al. (2021)	Avaliar o impacto dos polimorfismos no gene do transportador de urato 1 (URAT1) na ação uricosúrica da terapia com losartana em pacientes hipertensos que sofrem de hiperuricemia.	Pacientes hipertensos com hiperuricemia eram mais propensos a exibir o rs3825016(C/T) (36,9% vs 21,5%, $p = 0,03$), e determinamos que um curso de tratamento de 2 semanas com losartana estava associado a reduções significativas nos valores de níveis séricos de urato ($p < 0,001$).	Estes achados indicam que o polimorfismo URAT1 rs3825016 pode influenciar a ação uricosúrica da losartana.
Li et al. (2009)	Determinar a farmacocinética	Os dados indicam que a presença do alelo CYP2C9*13	Os dados indicam que a presença do



Artigo

do losartana em relação ao alelo CYP2C9*13	resulta num metabolismo deficiente do losartan após uma dose oral única. o grupo do genótipo CYP2C9*1/*3 apresentou diferenças significativas em $t(1/2)$ e C_{max} de E3174 em comparação com o grupo CYP2C9*1/*1. A proporção de $AUC(E3174)/AUC(\text{losartan})$ após a administração de losartan nos grupos CYP2C9*1/*13 e CYP2C9*1/*3 também foi estatisticamente diferente daquela no grupo CYP2C9*1/*1	alelo CYP2C9*13 resulta num metabolismo deficiente do losartana.	
Sun et al. 2015	Explorar o efeito dos polimorfismos do transportador de urato 1 (URAT1) em pacientes hipertensos com hiperuricemia e a ação uricosúrica da terapia com losartana em pacientes hipertensos com hiperuricemia.	A frequência do genótipo CT rs3825016 (C/T) foi significativamente maior nos pacientes hipertensos com hiperuricemia do que nos controles saudáveis (32,7 vs 18,8%; $p = 0,02$). Após o tratamento com losartana, os pacientes com os genótipos mutantes rs3825016 (C/T) ou rs1529909 (T/C) apresentaram menor valor diminuído de área sobrea curva em comparação com os pacientes que são do tipo selvagem da variante ($p = 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente).	Esses resultados sugerem que os polimorfismos URAT1 rs3825016 e rs1529909 influenciam a ação uricosúrica da losartana



Artigo

<p>Frau et al. (2014)</p>	<p>Identificar polimorfismos genéticos que regulam a resposta da pressão arterial ao bloqueador do receptor da angiotensina II, losartana, com uma abordagem do genoma completo.</p>	<p>Associação no gene CAMK1D (rs10752271, tamanho do efeito $-5,5 \pm 0,94$ mmHg, $p = 1,2 \times 10(-8)$). CAMK1D codifica uma proteína que pertence à via regulatória envolvida na síntese de aldosterona. Testamos a especificidade do rs10752271 para losartana em hipertensos tratados com hidroclorotiazida e validamos in silico na coorte GENRES.</p>	<p>O gene CAMK1D foi identificado com um novo locus associado à resposta da pressão arterial a losartana. A caracterização do gene CAMK1D pode representar uma ferramenta útil para personalizar o tratamento da hipertensão essencial.</p>
<p>Hiltunem et al. (2022)</p>	<p>Identificar marcadores genéticos de respostas a medicamentos anti-hipertensivos poderia auxiliar na individualização do tratamento da hipertensão.</p>	<p>O estudo de associação genômica ampla para identificar loci gênicos que influenciam a capacidade de resposta de 228 pacientes do sexo masculino a 4 classes de medicamentos anti-hipertensivos. O estudo Genetics of Drug Responsiveness in Essential Hypertension (GENRES) é um estudo cruzado, duplo-cego, controlado por placebo, onde cada sujeito recebeu amlodipina, bisoprolol, hidroclorotiazida e losartana, cada um como monoterapia, em uma ordem aleatória. As análises de replicação dos resultados do GENRES forneceram evidências</p>	<p>As análises de replicação dos resultados do GENRES forneceram evidências sugestivas de uma variante missense (rs3814995) no gene NPHS1 (nefrina) que influencia a resposta da losartana.</p>



Artigo

sugestivas de uma variante missense (rs3814995) no gene NPHS1 (nefrina) que influencia a resposta da losartana

Fonte: Os autores (2023).

Seguindo a ordem cronológica das publicações, o artigo mais antigo incluído na presente revisão foi o de Yasar et al. (2002). Os autores avaliaram a farmacocinética da losartana e do metabólito E-3174 em relação ao genótipo CYP2C9, e demonstraram que o alelo CYP2C9*3 está associado à diminuição da formação de E-3174 a partir da losartana.

O estudo conduzido por Bae et al. (2012) investigou os efeitos dos genótipos CYP2C9*1/*3 e *1/*13 na farmacocinética da losartana e seu metabólito ativo, E-3174, em indivíduos coreanos. Ambos os genótipos estão similarmente associados à diminuição da formação de E-3174 a partir da losartana, mas os efeitos clínicos da losartana podem não ser reduzidos pelo CYP2C9*1/*3 e CYP2C9*1/*13.

Comparativamente a estes achados, o trabalho de Li et al. (2009), mostrou dados que indicam que a presença do alelo CYP2C9*13 resulta num metabolismo deficiente do losartana (Li et al, 2009).

A losartana é metabolizada principalmente pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP450), em particular pelo CYP2C9 e pelo CYP3A4. A farmacogenômica da losartana se concentra nas variações genéticas desses sistemas enzimáticos e de outros genes envolvidos em sua absorção, distribuição e ação (Yasar et al, 2020).

O trabalho de Sun et al. (2015) presente nesta revisão, explorou o efeito dos polimorfismos do transportador de urato 1 (URAT1) em pacientes hipertensos com hiperuricemia e a ação uricosúrica da terapia com losartana em pacientes hipertensos com hiperuricemia. A frequência do genótipo CT rs3825016 (C/T) foi significativamente maior nos pacientes hipertensos com hiperuricemia do que nos controles saudáveis (32,7 vs 18,8%; $p = 0,02$). Após o tratamento com losartana, os pacientes com os genótipos mutantes rs3825016 (C/T) ou rs1529909 (T/C) apresentaram menor valor diminuído de área sobre a curva em comparação com os pacientes que são do tipo selvagem da variante ($p = 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente). Corroborando com estes achados, Wu et al. (2021) mostrou que pacientes hipertensos com hiperuricemia eram mais propensos a



Artigo

exibir o rs3825016 (C/T) (36,9% vs 21,5%, $p= 0,03$), e um curso de tratamento de 2 semanas com losartana estava associado a reduções significativas nos valores de níveis séricos de urato ($p < 0,001$).

Estudos acerca do polimorfismo genético no gene CYP2C9 podem influenciar a metabolização da losartana. Indivíduos com algumas variantes desse gene, como o CYP2C9 2 e o CYP2C9 3, podem metabolizar a losartana de maneira mais lenta do que aqueles com o genótipo normal (CYP2C9*1). Isso pode resultar em níveis mais elevados da droga no sangue e, potencialmente, em maior eficácia na redução da pressão arterial. No entanto, também pode aumentar o risco de efeitos colaterais (Hiltunem et al, 2022).

A avaliação de variações genéticas em pacientes que estão iniciando o tratamento com losartana pode permitir uma abordagem personalizada. Os médicos consideram ajustes na dose com base no perfil genético do paciente, buscando um equilíbrio entre eficácia e segurança. Além disso, a escolha do medicamento anti-hipertensivo também pode ser orientada pela genética do paciente, favorecendo a prescrição de alternativas que possam ser mais eficazes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A farmacogenômica da losartana demonstra como a variabilidade genética pode influenciar a resposta a medicamentos antipertensivos. Ao levar em consideração as variações genéticas dos pacientes, os médicos podem personalizar o tratamento, aumentando a eficácia e minimizando os efeitos colaterais. Essa abordagem representa um avanço significativo na prática clínica e destaca a importância de considerar a genética individual no tratamento da hipertensão arterial.

REFERÊNCIAS

Brasil. **Ministério da Saúde (MS)**. [acessado 2023 Jun 02]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z>

FRAU, F.; ZANINELLO, R.; SALVI, E. et al. Genome-wide association study identifies CAMKID variants involved in blood pressure response to losartan: the SOPHIA study. **Pharmacogenomics**. v. 15, n.13, p. 1643-1652, 2014.



Artigo

HILTUNEN, T. P.; DONNER, K. M.; SARIN, A. P. et al. Pharmacogenomics of hypertension: a genome-wide, placebo-controlled cross-over study, using four classes of antihypertensive drugs. **J Am Heart Assoc.** v. 26, n. 4, e001521, 2015.

HE, C.; LIU, Y.; WANG, Y. et al. ¹H NMR based pharmacometabolomics analysis of metabolic phenotype on predicting metabolism characteristics of losartan in healthy volunteers. **J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.** 2018 Sep 15;1095:15-23. doi: 10.1016/j.jchromb.2018.07.016. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30041085.

LI, Z.; WANG, G.; WANG, L. S.; ZHANG, W. et al. Effects of the CYP2C9*13 allele on the pharmacokinetics of losartan in healthy male subjects. **Xenobiotica.** v. 39, n. 10, p. 788-793, 2009.

MAIDEEN, P. M. N.; BALASUBRAMANIAN, R.; MUTHUSAMY, S. et al. An Overview of Clinically Imperative and Pharmacodynamically Significant Drug Interactions of Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) Blockers. **Curr Cardiol Rev .;** v. 18, n. 6, 2022.

PERIC, A.; UDILOVIC, A.; DOBRIC, S. et al. The impact of treatment choices on potential drug-drug interactions in hypertensive patients. **Br J Clin Pharmacol .;** v. 88, n. 5, p. 2340-2348, 2022.

SUN, H.; QU, Q.; QU, J.; LOU, X. Y. et al. URAT1 gene polymorphisms influence uricosuric action of losartan in hypertensive patients with hyperuricemia. **Pharmacogenomics.** v. 16, n. 8, p. 855-863, 2015.

WU, L., FAN, Y., WANG, Y., LI, Z.; MAO D.; ZHUANG, W. The impact of an URAT1 polymorphism on the losartan treatment of hypertension and hyperuricemia. **J Clin Lab Anal.** v. 35, n. 10, 2021.

YASAR, U.; FORSLUND-BERGENGREN, C., TYBRING, G.; DORADO, P. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. **Clin Pharmacol Ther.** V. 71, n. 1, p.89-98, 2002.

