

Antagonistas dos receptores da angiotensina II: uma revisão de classe

ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS: A CLASS REVIEW

Diego Carneiro Ramos

dcr_ramos@yahoo.com.br

Farmacêutico (UEFS). Mestrando em Saúde Coletiva, (UEFS). Especialista em Farmacologia Clínica do Centro Universitário Internacional UNINTER

Ana Cristina Grisi Casali

cris.casalli@yahoo.com.br

Assistente Social (UCSAL). Mestre em Políticas Sociais e Cidadania (UCSAL). Docente de Metodologia Científica do Centro Universitário Internacional UNINTER

RESUMO

A Hipertensão Arterial Sistêmica é o agravo mais comum na população adulta em todo o mundo. Apresenta custos médicos e socioeconômicos elevados, decorrentes principalmente das suas complicações responsáveis por alta frequência de internações hospitalares. O presente artigo objetivou fazer uma revisão de literatura sobre uma das classes antihipertensivas mais prescritas nos dias de hoje, os Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAII), buscando conhecer suas características farmacológicas e de aplicação clínica, usando como suporte materiais técnicos publicados na literatura científica e em artigos indexados a base de dados MEDLINE, LILACS e SCIELO. Diversos estudos clínicos mostraram eficácia antihipertensiva dos ARA II muito próxima dos Inibidores da Enzima Conversa de Angiotensina (IECA), porém com uma melhor tolerabilidade, melhorando a adesão ao tratamento. Dentro da classe dos ARA II o medicamento que apresenta maior eficácia em prevenir eventos cardiovasculares, baseado em resultados de estudos clínicos é a olmesartana. A compreensão das particularidades de cada medicamento representante dos ARA II é de vital importância para direcionar a escolha do prescritor por um destes medicamentos visando uma abordagem farmacoterapêutica mais racional.

Palavras-chave: Hipertensão arterial. Antihipertensivos. Antagonistas dos receptores da angiotensina II.

ABSTRACT

The systemic arterial hypertension is the most common disease in the adult population worldwide. It has high medical costs and social economic factors, mainly due to its complications which account for a high frequency of hospital admissions. This article aimed to review the literature on one of the most prescribed antihypertensive classes today, angiotensin ii receptor antagonists (ARAI), seeking to understand their pharmacological characteristics and clinical application, using, as support, technical materials from the scientific literature and articles indexed to the database of Medline, Lilacs and Scielo. Several clinical studies have shown antihypertensive efficacy of ARAII very close to Angiotensinogen Converting Enzyme (ACE) Inhibitors, but with better tolerability, improving adherence to treatment. Among the ARAII drugs, the one that has shown greatest efficacy in preventing cardiovascular events, based on results of clinical studies is the Olmesartan. Understanding the peculiarities of each drug representing ARAII is of vital importance to direct the choice of prescribing these drugs for a more rational pharmacotherapeutic approach.

Key-words: Hypertension. Antihypertensive. Receptor antagonists angiotensin II.

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é o agravo mais comum na população adulta em todo o mundo. (MAGALHÃES, 2006). Ela é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais, sendo responsável por pelo menos 40% das mortes por acidente vascular cerebral, por 25% das mortes por doença arterial coronariana e, em combinação com o diabetes, 50% dos casos de insuficiência renal terminal. (BRASIL, 2006).

A hipertensão arterial apresenta custos médicos e socioeconômicos elevados, decorrentes principalmente das suas complicações. A HAS e as doenças relacionadas à pressão arterial terminam sendo responsáveis por alta frequência de internações.

Segundo a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2010) em 2007 ocorreram 1.157.509 internações por doenças cardiovasculares (DCV) no Sistema Único de Saúde. Em relação aos custos, em novembro de 2009 ocorreram 91.970 internações por DCV, resultando em um custo de R\$ 165.461.644,33. A doença renal terminal, outra condição frequentemente na HAS, ocasionou a inclusão de 94.282 indivíduos em programa de diálise no SUS e 9.486 óbitos em 2007.

O que torna essa situação mais preocupante é a revelação de estudos que mostram pouco controle sobre a enfermidade. Estudo brasileiro com indivíduos adultos hipertensos revelou que apenas 50,8% sabiam ser hipertensos, 40,5% estavam em tratamento e apenas 10,4% tinham pressão arterial controlada. (GUS, 2004).

O objetivo primordial do tratamento da hipertensão é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular do paciente hipertenso, aumentadas em decorrência dos altos níveis tensionais (sistólica acima de 140 mmHg e/ou diastólica acima de 90 mmHg), sendo utilizadas tanto medidas não-medicamentosas isoladas como associadas a medicamentos anti-hipertensivos.

O sistema renina-angiotensina representa um alvo importante no tratamento da hipertensão arterial humana. Em resposta à diminuição do volume sanguíneo efetivo, a renina é liberada pela mácula densa do aparelho justaglomerular. Na circulação, ela catalisa a conversão do angiotensinogênio (liberado pelo fígado) em angiotensina I que,

ao entrar em contato com a enzima conversora da angiotensina situada na superfície do endotélio vascular, é convertida no peptídeo efetor angiotensina II. Para exercer sua atividade biológica, a angiotensina II liga-se, preferencialmente, ao receptor de alta afinidade AT₁ existente em uma variedade de tecidos. Assim, o sistema de renina-angiotensina contribui para o controle regular da pressão arterial. (RANG et al, 2007; CASSIS, 2008).

Apesar da sua importância na homeostase cardiovascular, a “hiperatividade desse sistema tem sido relacionada com o desenvolvimento da hipertensão e de outras formas de doenças cardiovasculares e renais”. (OIGMAN; FRITSCH, 1998; RIBEIRO; FLORÊNCIO, 2000).

A entrada no mercado farmacêutico dos antagonistas do receptor da Angiotensina II é relativamente recente. Iniciou-se no final da década de 1980 com a losartana e já possui, atualmente, vários outros representantes que apareceram no mercado farmacêutico há poucos anos. No Brasil os fármacos comercializados são: candesartana, irbesartana, losartana, olmesartana, telmisartana e valsartana.

O trabalho realizado objetivou ser uma revisão de literatura sobre a classe de anti-hipertensivos chamada de Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARA II). Utilizou-se como fonte de dados materiais publicados sobre os medicamentos, como bulas, monografias dos medicamentos e livros da área técnica, além de artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais, indexados à base de dados como MEDLINE, LILACS e SCIELO, utilizando como palavras-chave: “antagonista” ou “bloqueador”, “receptor” e “angiotensina”, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

OS FÁRMACOS DA CLASSE

Apesar de ser uma classe recente de medicamentos já há muitos fármacos das classes no mercado farmacêutico. No total, somam oito fármacos sendo seis comercializados no Brasil. São eles: candesartana (Blopress[®]), irbesartana (Aprovel[®]), losartana (Cozaar[®]), olmesartana (Benicar[®]), telmisartana (Micardis[®]) e valsartana

(Diovan[®]). Os fármacos que ainda não são comercializados no Brasil são azilzartana e eprosartana.

MECANISMO DE AÇÃO

Os ARA II interferem no sistema fisiológico renina-angiotensina-aldosterona. Agem por antagonismo total, competitivo e específico nos receptores AT₁ da angiotensina II, sem atuação no subtipo AT₂. (MAGALHÃES, 2006).

O bloqueio dos receptores AT₁ por antagonismo inibe a contração da musculatura lisa vascular causada pela angiotensina II assim como previne e revertem todos os seus demais efeitos conhecidos. Como consequência, ocorre vasodilatação, excreção de sódio e diminuição da atividade noradrenérgica. O antagonismo do receptor AT₁ reduz os efeitos de ativação desse receptor como, por exemplo, proliferação celular, crescimento tecidual e aumento da secreção de aldosterona. (MAGALHÃES, 2006; MELCHORS, 2008). Uma vez que estes antagonistas somente bloqueiam os receptores AT₁, não interferem com as respostas fisiológicas resultantes da estimulação crônica dos receptores tipo II (e outros) que poderiam resultar em aumento de renina ou liberação de angiotensina. (MUSCARÁ; RIBEIRO, 2001).

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

Alguns ARA II possuem a propriedade de estimular os PPAR_γ, sendo denominados moduladores dos PPARs. O PPAR_γ, quando ativado por ligantes, melhora a sensibilidade em diabéticos do tipo 2, sendo por isso utilizado no seu tratamento. A estimulação promovida pela telmisartana é a mais potente, seguida pela irbesartana e os metabólitos da losartana. Essa habilidade de agonismo parcial aos PPAR_γ pode ser uma das possíveis explicações para a menor ocorrência, com os ARA II, de novos casos de diabetes melito do tipo 2. (RIBEIRO, 2007). Estudo de Cioni e colaboradores (2010) verificou também um aumento da sensibilidade à insulina em pacientes em diálise peritoneal que usaram telmisartana. A telmisartana tem sido também associada a efeito protetor no desenvolvimento de aterosclerose. (FUKUDA et al, 2010).

Estudo de Laudanno e Cesolari (2006) demonstraram um efeito citoprotetor gástrico e antiinflamatório de três ARA II (candesartana, losartana e valsartana) em ratos Wistar. Os medicamentos impediram a formação de úlceras no antro gástrico diante da administração de indometacina subcutânea.

Vários estudos demonstraram que certos ARA's (losartana, valsartana e irbesartana) conseguem inibir a agregação plaquetária e antagonizar a vasoconstrição induzida pelo tromboxano A₂ de forma independente do receptor AT₁. (REID, 2005).

Portanto, estudos clínicos mais detalhados são claramente necessários para ajudar a determinar se a dimensão que esses possíveis efeitos da molécula podem ser extrapolados para eficácia clínica, gerando resultados benéficos.

AS VANTAGENS DO ARA II

COMPARANDO COM A CLASSE DOS IECA

Com o lançamento dos ARA II a ciência médica se perguntou se essa classe seria superior aos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), já consolidada em sua eficácia de redução da pressão arterial.

Assim como a classe dos IECA, os ARA II também vão agir farmacodinamicamente impedindo a ação da Angiotensina II. Porém, como farão isso por outra via, manterão intacta a enzima responsável pela conversão da Angiotensina I a Angiotensina II (Cinínase II). Esta enzima é a responsável pelo processo fisiológico natural de degradação da bradicinina. Inibindo-a como ocorre com os IECA haverá acúmulo de bradicinina gerando efeitos colaterais como, por exemplo, a característica tosse seca, presente em 30% dos tratamentos com IECA. Contudo, o acúmulo de bradicinina não acontece normalmente em um tratamento com fármacos da classe dos ARA II. (COZAAR, 2011).

Em um estudo controlado de oito semanas sobre a incidência de tosse em pacientes hipertensos com história de tosse durante a terapia com um IECA, as incidências de tosse relatadas pelos pacientes tratados com losartana ou por um agente não-associado à tosse induzida por um IECA (hidroclorotiazida) foram semelhantes e

significativamente menores que a de pacientes submetidos à nova exposição a um IECA. Além disso, em uma análise global de 16 estudos clínicos duplo-cegos conduzidos em 4.131 pacientes, a incidência de tosse relatada de forma espontânea em pacientes tratados com losartana foi semelhante (3,1%) à de pacientes tratados com o placebo (2,6%) ou com a hidroclorotiazida (4,1%), ao passo que a incidência com inibidores da ECA foi de 8,8%. (COZAAR, 2011).

Para Feitosa e Carvalho (2000) uma segunda diferença é que os IECA não bloqueiam a formação da angiotensina II pelas vias alternativas, a quantidade desse peptídeo permanece livre para exercer suas ações em ambos os receptores AT1 e AT2. Diferentemente os ARA II parecem promover um completo bloqueio da angiotensina II, apenas nos receptores AT1, que são responsáveis por mediar as ações mais conhecidas desse hormônio.

Os antagonistas de receptores AT1 de angiotensina II oferecem a esperança de que, em função de sua ação mais específica, possam trazer benefícios adicionais. A expectativa sugerida pelo estudo ELITE I (em que os ARA II mostraram diminuir mais a morbi-mortalidade em comparação aos IECA) não se confirmou por inteiro na conclusão do estudo mais adequado que foi o ELITE II. Neste último, os resultados comparativos do losartan com o captopril foram semelhantes para mortalidade e morbidade em geral. (FEITOSA; CARVALHO, 2000).

Com os dados publicados até agora se pode concluir que os ARA II são uma excelente opção para os pacientes que não toleram os IECA, e que, se ao se considerá-lo clinicamente indicado pode-se prescrevê-los no lugar dos IECA, pois seu efeito clínico e na redução da mortalidade são semelhantes. A grande vantagem dos ARA II é sua boa tolerabilidade, uma vez que todos os estudos vêm mostrando baixa incidência de efeitos colaterais, pequeno número de pacientes em que foi necessário suspender a medicação e reduzido número de abandonos ao tratamento. (BARRETO, 2000).

COMPARANDO COM A PRÓPRIA CLASSE MEDICAMENTOSA

A existência de inúmeros fármacos dentro da classe dos ARA II gera a inevitável questão: todos apresentam a mesma eficácia em reduzir a morbimortalidade de doenças

cardiovasculares? O losartana potássica, primeiro antagonista dos receptores da angiotensina II, tem sido amplamente estudado em comparação com outras classes de antihipertensivos. Mas, quando comparado a outros medicamentos da mesma classe, que resultados apresentam?

Para Ribeiro (2007) embora a eficácia anti-hipertensiva dos ARA II sejam semelhante, há hoje evidências de que a olmesartana apresente maior potência na diminuição da pressão arterial. Trabalho de Mire, Silfani, Pugsley (2005) apontam características típicas da olmesartana que possivelmente explicam essa vantagem farmacológica. Uma delas é que esta aumenta a expressão da ECA₂ que converte a Angiotensina II (All) em Angiotensina I, que possui ação vasodilatadora. Uma característica dos ARA II 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. 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.

A olmesartana também representou melhor escolha de tratamento em pesquisa de Swindle (2011). Em seu estudo de coorte o pesquisador acompanhou por um tempo médio de 2,5 anos aproximadamente 184.000 indivíduos, que divididos em grupos utilizaram losartana, valsartana, irbesartana e olmesartana. O tratamento com olmesartana foi associado com menores riscos de eventos cardíacos e menor utilização de recursos de saúde e custos em relação aos outros medicamentos.

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e de grupos paralelos foi realizado por Elliot et al (2001) para comparar a eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade de um esquema de uma vez por dia do fármaco losartana com o valsartana. Divididos em dois grupos iguais os pacientes receberam os medicamentos por 12 semanas. Ao fim do estudo conclui-se que o losartana foi tão eficaz quanto o valsartana na redução da pressão arterial diastólica dos pacientes

Estudo realizado na Holanda acompanhou durante oito semanas indivíduos com hipertensão essencial que tiveram início de tratamento medicamentoso com diferentes representante da classe dos ARA II. Foram medidas as reduções das pressões arteriais durante o período. Após oito semanas, a análise experimental comparou os resultados do tratamento com olmesartana, losartana, valsartana e irbesartan. Os resultados demonstraram uma diminuição significativamente maior em níveis pressóricos para o primeiro fármaco. Os valores respectivos foram: 11,5mmHg; 8,2mmHg; 7,9mmHg e 9,9 mmHg. (BOERMAS, 2010).

Os ARA II tem mostrado grandes vantagens frente aos outros grupos de anti-hipertensivos no que se refere ao tratamento do hipertenso com nefropatia diabética no diabetes melito tipo 2. Estudo em Israel realizado por Berar-Yanay (2008) apontou que o tratamento com ARAII durante um período de três anos rendeu um QALY (Ano de Vida Ajustado pela Qualidade) maior do que o tratamento anti-hipertensivo convencional (2,63 vs2,59) e o menor custo (US\$ 9.679,00 contra US\$ 10.538,00). Para um horizonte temporal de 10 anos, a diferença de custo aumentou para US\$ 13.000,00, com uma redução de 20% no número de pacientes com doença renal terminal.

Mais outros dois estudos (BRENNER et al, 2001; LEWIS et al, 2001) corroboram os efeitos benéfico do uso de ARA II em pacientes com nefropatia diabética no diabetes melito tipo 2 em fase de proteinúria (macroalbuminúria). Nesses estudos, houve redução da incidência de duplicação da creatinina e de insuficiência renal terminal. Outros autores que comungam da mesma opinião são (MICHELA; SIMONE, 2006) que por meio da análise dos dados gerados pelos estudos clínicos IDNT e RENAAL puderam afirmar que os medicamentos da classe ARA II são mais eficazes que as tradicionais terapias anti-hipertensivas em reduzir a progressão para doença renal terminal em pacientes hipertensos com diabetes tipo 2 e nefropatia manifesta, associado a uma maior expectativa de vida e redução dos custos.

Por muitas vezes, dentro de uma determinada classe de anti-hipertensivos, a escolha do agente é muitas vezes impulsionado pelo custo, com o agente mais barato sendo geralmente escolhido. Entre os Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II, esta escolha é muitas vezes pelo losartana, uma vez que está disponível na forma

genérica. Belsey (2011) aponta que ao se avaliar o custo-benefício de drogas pode-se chegar à conclusão que um fármaco mais caro, porventura, pode trazer mais economia, resultante de um maior poder de eficácia gerando menos custosas complicações clínicas. Esta mesma conclusão o autor conseguiu encontrar em seu estudo ao comparar a candesartana com a olmesartana (mais custosa).

PROBLEMAS RELACIONADOS AO USO

Em estudos clínicos controlados de hipertensão, verificou-se que os representantes do ARA II, em geral, são bem tolerados. Os efeitos adversos foram, em geral, de natureza leve e transitória e não requereram a descontinuação do tratamento. Os representantes do ARA II são geralmente bem tolerados e o efeito adverso mais comum é a tontura e hipotensão ortostática, sendo a tontura a única reação com frequência maior que o placebo.

Porém, é preciso que se tenha cuidado ao administrar medicamentos ARAII em algumas situações. Com base nos dados de farmacocinética, que demonstram aumentos significativos das concentrações plasmáticas de losartana potássica em pacientes com cirrose, devem-se considerar doses mais baixas para pacientes com histórico de insuficiência hepática. (COZAAR, 2011).

Outro cuidado que se deve ter é na administração de ARA II a indivíduos cujo tônus vascular e função renal possam depender da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ex.:pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave), o tratamento com drogas que afetam esse sistema (IECA e ARA II) foi associado com hipotensão aguda, oligúria e/ou azotemia e (raramente) insuficiência renal aguda. Portanto, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (por exemplo, combinando um IECA a um ARA II) deve ser limitado aos casos definidos individualmente, com estrita monitoração da função renal. (BENICAR, 2011; MICARDIS, 2011).

O uso concomitante com diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, triantereno, amilorida), suplementos à base de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio pode acarretar aumento do potássio sérico (hipercalemia)

e, em pacientes com insuficiência cardíaca, aumento de creatinina sérica. Se o uso simultâneo desses compostos for considerado necessário, recomenda-se cuidado. Os ARA II podem produzir aumento no potássio sérico por meio da inibição na secreção de aldosterona induzida pela angiotensina II. (DIOVAN, 2011).

Depois que McMurray et al (2003) publicaram os resultado do estudo CHARM, relatando um inesperado achado de incidência significativamente maior de câncer fatal no grupo de indivíduos que usaram candesartana do que com os que usaram placebo, a atenção da medicina voltou-se para esta possibilidade. Sete anos depois foi publicado trabalho de metanálise elaborada por Sipahi (2010). Para o autor a análise combinada de inúmeros estudos sugere fortemente a participação da classe dos ARAII nos mecanismos de formação de tumor e a incidência significativamente maior de neoplasias fatais entre os pacientes que utilizaram algum medicamento dessa classe em comparação com os que utilizaram placebo. Mais estudos tornam-se necessários para provar essa possível ligação de causa e efeito entre ARA II e as neoplasias.

CONCLUSÃO

Os ARA II representam uma boa opção para os pacientes que não toleram os IECA, afinal seus efeitos clínicos na redução da mortalidade cardiovascular são semelhantes sendo que os representantes dos ARA II apresentam melhor tolerabilidade, aumentando a adesão terapêutica. Apesar de muita similaridade entre os representantes da classe dos ARA II, diversos estudos mostraram que a olmesartana é a que apresenta maior eficácia em prevenir eventos cardiovasculares.

A compreensão das particularidades de cada medicamento representante dos ARA II é de vital importância para direcionar a escolha do prescritor por um destes medicamentos visando uma abordagem farmacoterapêutica mais racional.

A análise de medicamentos da mesma classe farmacêutica em estudos de comparação entre eles fazem parte da construção científica da Farmacologia. Só após anos do lançamento do medicamento no mercado é possível conhecê-lo totalmente e

descobrir se ele trouxe avanços significativos à medicina. Assim, é possível justificar ou não, a presença de medicamentos diferentes na mesma classe farmacêutica.

REFERÊNCIAS

VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**. v 17, n.1, 2010.

BARRETO, A.C.P. O papel dos antagonistas dos receptores da angiotensina II no tratamento da insuficiência cardíaca. **Revista Brasileira de Cardiologia**. Fev. 2000, v.2, n.1. Moreira Jr. São Paulo. Disponível em: www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=893. Acesso em: 12 de dezembro de 2011.

BELSEY, J.D. Choice of angiotensin receptor blocker in moderate hypertension. A UK-based cost-benefit comparison of olmesartan and candesartan based regimens. **J Med Econ**. v. 14, n.5, pp.553-61, 2011.

BOERMAS, C. et al. Cost Effectiveness of Angiotensin Receptor Blocker Monotherapy in Patients with Hypertension in the Netherlands: A Comparative Analysis Using Clinical Trial and Drug Utilization Data. **American Journal of Cardiovascular Drugs**. v. 10. pp 49-54, 2010.

BERAR-YANAY, N. et al. Cost-effectiveness of angiotensin receptor blockers in patients with type 2 diabetes mellitus and nephropathy in Israel. **Harefuah**., v.3, n. 147. pp 211-215, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Cadernos de Atenção Básica: Hipertensão Arterial Sistêmica**. n. 15. Brasília, 2006.

BENICAR: Olmesartana Medoxomila. Leila Brambila Tsuchiya. Barueri: Daiichi Sankyo, 2011. Bula de remédio.

BRENNER, B.M et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. **N Engl J Med.** n.345, pp.861-869, 2001.

CASSIS, L.A. O Sistema de Renina-Angiotensina-Aldosterona e outras substâncias vasoativas. In: CRAIG, C.R; STITZEL, R.E. **Farmacologia Moderna com aplicações clínicas.** 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, cap 18.

CIONI, A. et al. Angiotensin receptor blocker telmisartan improves insulin sensitivity in peritoneal dialysis patients. **Perit Dial Int.** v.30, n.1, pp. 66-71, 2010.

COZAAR: Losartana Potássica. Fernando C. Lemos. Campinas: Merck Sharp & Dohme, 2011. Bula de remédio.

DIOVAN: Valsartana. Marco A. J. Siqueira. Taboão da Serra: Novartis, 2011. Bula de remédio.

ELLIOTT, W.J. et al. Losartan versus valsartan in the treatment of patients with mild to moderate essential hypertension: data from a multicenter, randomized, double-blind, 12-week trial. **Clinical Therapeutics.** v. 23, n. 8 , pp 1166-1179, 2001.

FEITOSA, G.S; CARVALHO, E.N. Sistema renina-angiotensina e insuficiência cardíaca: o uso dos antagonistas do receptor da angiotensina II. **Rev Bras.Hipertens** v.7, n.3, pp. 250-54, 2000.

FUKUDA, D. et al. The angiotensin receptor blocker, telmisartan, reduces and stabilizes atherosclerosis in ApoE and AT1aR double deficient mice. **Biomed Pharmacother.** v.64, n.10, pp. 712-717, 2010.

GUS, I. et al.. Prevalência, Reconhecimento e Controle da Hipertensão Arterial Sistêmica no Estado do Rio Grande do Sul. **Arq Bras Cardiol.** v.83, n.5, pp.424-28. 2004.

LAUDANNO, O.M.; CESOLARI, J.A.M. Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II como drogas antiinflamatorias y citoprotectores gástricos. **Acta Gastroenterológica Latinoamericana.** v. 36, n.2, 2006.

LEWIS, E.J. et al. Renoprotective effect of the angiotensinreceptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. **N Engl J Med.**n.345, pp.851-860, 2001

MAGALHÃES, L.B.N.C. Anti-hipertensivos. In: SILVA, P. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 7ed. Cap 68.

MCMURRAY, J.J., et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. **Lancet**. n. 362: 767–71, 2003.

MELCHIORS, A.C. **Hipertensão arterial: análise dos fatores relacionados como controle pressórico e a qualidade de vida**. 2008. 129 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Curitiba, 2008.

MICARDIS: Telmisartana. Laura M. S. Ramos. Itapeverica da Serra: Boehringer, 2011. Bula de remédio.

MICHELA, R.M; SIMONE, V. Economic Evaluation of Angiotensin Receptor Blockers in Type 2 Diabetes, Hypertension, and Nephropathy. **J Am Soc Nephrol**. V. 17, pp. 44-48, 2006.

MIRE, D.E.; Silfani, T.N.; Pugsley, M.K. A review of the structural and functional features of olmesartan medoxomil, an angiotensin receptor blocker. **J.Cardiovasc. Pharmacol.**; v.46, pp. 585-93, 2005.

MUSCARÁ, M.N; RIBEIRO, W. Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de angiotensina II em humanos. **Rev Bras Hipertens** v. 8 n.1, 2001.

OIGMAN, W.; FRITSCH, M.T. Drogas que intervêm no sistema renina-angiotensina. **HiperAtivo**, v. 5, n. 2, pp. 84-90, 1998.

RANG, H.P. et al. O Sistema Vascular. In: _____. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier. 6 ed. 2007. Cap 19.

REID, J.L. Review: Molecular-specific effects of angiotensin II antagonists: clinical relevance to treating hypertension? **Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.** v.6, n.15, 2005.

RIBEIRO J. M.; FLORÊNCIO L.P. Bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT₁. **Rev Bras Hipertens.**v.7, n.3, p.293-302, 2000.

RIBEIRO, A.B. Efeito dos bloqueadores dos receptores AT₁ da angiotensina II (BRAs) decorrente das suas estruturas moleculares: relevância clínica no tratamento da hipertensão arterial?. **Rev Bras Hipertens.** v..14, n.3, pp.182-184, 2007.

SIPAHI, I. et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. **Lancet Oncol.** v. 11, pp. 627-36, 2010.

SWINDLE, J.P et al. Long-term clinical and economic outcomes associated with angiotensin II receptor blocker use in hypertensive patients. **Curr Med Res Opin.** v.27, n.9, pp. 1719-31, 2011.