

# Antagonistas do receptor de endotelina ET<sub>A</sub>: Uma nova classe de fármacos anti-hipertensivos?

Prof. Dr. Luiz Henrique Amarante

Os dados mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS), publicados no documento World Health Statistics - 2009, mostram que as principais causas de morte no mundo são as doenças cardiovasculares, principalmente o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (AVC) que, juntas, somaram 21,9% de todas as mortes, ou seja, quase 13 milhões de mortes em todo o mundo, em 2004 – último ano informado pela OMS.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) configura-se como o principal fator de risco ao IAM e ao AVC. Segundo o Sétimo Relatório do Comitê Americano para Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial, somente são considerados normotensos indivíduos com uma pressão arterial abaixo de 120 por 80 mmHg. Acima destes níveis pressóricos, já são considerados pré-hipertensos. A oitava edição do citado relatório deverá ser publicada até o final de 2009.

Adicionalmente, os medicamentos utilizados para o controle da HAS e outros distúrbios relacionados à Síndrome Metabólica estão entre os mais vendidos e, por isso mesmo, mais pesquisados no mundo. O quadro abaixo demonstra o perfil cronológico do lançamento dos fármacos anti-hipertensivos.

Ano	Fármaco e Classe Farmacológica
1929	Nitroprussitado de sódio (nitrato vasodilatador)
1954	Clorotiazida (diurético)
1963	Guanetidina (simpatolítico de ação central)
1965	Furosemida (diurético)
1970	Propranolol (betabloqueador)
1970	Saralazina (antagonista do receptor de angiotensina II – ARA II)
1973	Clonidina (simpatolítico de ação central)
1976	Minoxidil (ativador da via NO/GMPc)
1977	Captopril (inibidor da ECA – IECA)
2007	Alisquireno (inibidor da renina)
200????	DARUSENTAN (inibidor do receptor da endotelina)

Nesta década, vários ARA-II foram desenvolvidos e disponibilizados para comercialização com a promessa de, além de reduzir a pressão arterial, oferecer uma proteção adicional ao endotélio vascular, sabidamente palco principal dos distúrbios de coagulação que levam, associados ou não à placa ateromatosa, à isquemia cardíaca, pulmonar, cerebral e renal, principalmente.

Em abril de 2007, o FDA autorizou e se iniciou a comercialização nos Estados Unidos do Alisquireno, droga que tem a capacidade de inibir a ação da renina sobre a secreção da Angiotensina II, por mecanismos ainda não muito bem compreendidos. Sugere-se que a diminuição da própria renina circulante possa diminuir seu efeito deletério sobre o endotélio vascular, principalmente renal.

Recentemente, a gigante farmacêutica Gilead Sciences Inc., divulgou estudos promissores sobre um antagonista seletivo do receptor de endotelina ET<sub>A</sub>, o **darusentan**, em pacientes resistentes ao tratamento da hipertensão arterial, mesmo em politerapia.

Furchgott & Zawadzki, em 1980, demonstraram que o endotélio é capaz de secretar uma substância vasodilatadora, posteriormente identificada como sendo o Óxido Nítrico, por estudos independentes conduzidos por Furchgott (1988) e Ignarro e colaboradores (1988). Paralelamente a esses estudos, Hickey e colaboradores, em 1985, demonstraram que o endotélio é capaz de secretar, também, um fator vasoconstritor, cuja estrutura (um peptídeo de 21 resíduos), isolamento e clonagem do gene que o codifica, foi demonstrado por Yanagisawa e colaboradores, em 1988, recebendo o nome de ENDOTELINA.

Existem três isoformas de endotelina. A endotelina ET-1 é um mediador principalmente parácrino, com ação vasoconstritora de longa duração, que causa aumento da pressão arterial, proliferação do músculo liso e ativação do eixo hipotálamo-hipófise. É a única endotelina presente no endotélio, embora tenha expressão também em outros tecidos.

A endotelina ET-2 é encontrada, principalmente, no rim e no intestino e a endotelina ET-3 tem distribuição mais ampla, concentrando-se no intestino e nas glândulas supra-renais, além de outros tecidos.

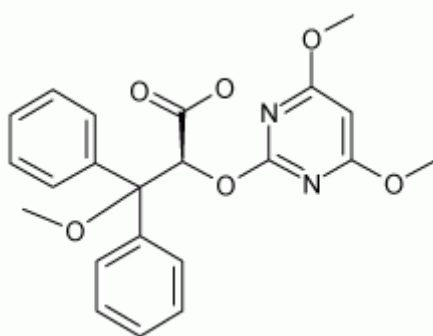
São conhecidos dois tipos de receptores de endotelina: Receptor ET<sub>A</sub> e Receptor ET<sub>B</sub>, ambos metabotrópicos. O receptor ET<sub>A</sub> é encontrado em vários tecidos, tais como: músculo liso vascular, coração, pulmões e rins. Entretanto, não é

encontrado no endotélio. As respostas mediadas pelo ET<sub>A</sub> incluem vasoconstrição, broncoconstrição e aumento na secreção de aldosterona. O receptor ET<sub>B</sub> tem sua expressão principal no cérebro e nos vasos sanguíneos, onde é subdividido em ET<sub>B-1</sub>: encontrado no endotélio e com ação vasodilatadora mediada pelo óxido nítrico e prostaglandinas e o ET<sub>B-2</sub>: encontrado no músculo liso vascular e com ação vasoconstritora.

O novo fármaco descrito, **darusentan**, parece atuar como antagonista seletivo do receptor ET<sub>A</sub>, causando uma vasodilatação pronunciada e prolongada, por ação no músculo liso vascular. Um estudo multicentro, duplo-cego e randomizado, publicado pela revista *The Lancet*, em 14 de setembro de 2009, mostrou que entre 379 pacientes com pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mmHg, tratados por 14 semanas com darusentan 50mg (n=81), 100 mg (n=81) e 300 mg (n=85), em comparação com pacientes tratados com placebo (n=132), houve um redução na pressão sistólica de 10 pontos, independente da dose de darusentan utilizada.

Contudo, 27% dos pacientes apresentaram edema e retenção de líquidos, contra 14% entre os que receberam placebo. Cinco pacientes dos grupos tratados com darusentan sofreram sérios problemas cardíacos durante o tratamento. Estas reações podem excluir os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva do rol dos possíveis beneficiados com esta nova classe de anti-hipertensivo que, provavelmente, estará no mercado mundial e brasileiro nos próximos anos.

Considerando-se as últimas “novas drogas” que foram aludidas como “milagrosas” e que já foram retiradas do mercado por apresentarem graves reações adversas, todo cuidado é pouco.



**DARUSENTAN**

## **BIBLIOGRAFIA:**

ARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11a. ed. Rio de Janeiro: Ed. Mc Gran Hill, 2006.

BACKS, J.; BRESCH, E.; LUTZ, M.; KRISTEN, A.V.; HAASS, M. Endothelin-1 inhibits the neuronal norepinephrine transporter in hearts of male rats. **Cardiovasc. Res.** 67(2): 283-90, 2005.

EPSTEIN, B.J. Efficacy and safety of darusentan: a novel endothelin receptor antagonist. **Ann. Pharmacother.**, 42(7): 1060-9, 2008.

ERTL, G.; BAUERSACHS, J. Endothelin receptor antagonists in heart failure: current status and future directions. **Drugs**, 64(10): 1029-40, 2004.

JNC7 - Seventh Report of The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, 42: 1206, 2003.

NAKOV, R.; PFARR, E.; EBERLE, S. Darusentan: an effective endothelinA receptor antagonist for treatment of hypertension. **Am. J. Hypertens.**, 15(7 Pt 1): 583-9, 2002.

ROTHERMUND, L.; KOSSMEHL, P.; NEUMAYER, H.H.; PAUL, M.; KREUTZ, R. Renal damage is not improved by blockade of endothelin receptors in primary renin-dependent hypertension. **J. Hypertens.**, 21(12): 2389-97, 2003.

ROTHERMUND, L.; VETTER, R.; DIETERICH, M.; KOSSMEHL, P.; GOGEBAKAN, O.; YAGIL, C.; YAGIL, Y.; KREUTZ, R. Endothelin-A receptor blockade prevents left ventricular hypertrophy and dysfunction in salt-sensitive experimental hypertension. **Circulation**, 106(18): 2305-8, 2002.

WEBER, M.A.; BLACK, H.; BAKRIS, G.; KRUM, H.; LINAS, S.; WEISS, R.; LINSEMAN, J.V.; WIENS, B.L.; WARREN, M.S.; LINDHOLM, L.H. Selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled Trial. **Lancet**, 2009 (in press).

XIA, H.J.; DAI, D.Z.; DAI, Y. Up-regulated inflammatory factors endothelin, NFkappaB, TNFalpha and iNOS involved in exaggerated cardiac arrhythmias in l-thyroxine-induced cardiomyopathy are suppressed by darusentan in rats. **Life Sci.** 79(19): 1812-9, 2006.

---

© 2009 - Amarante Consultoria Educacional. Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998. É permitida a reprodução parcial ou total do artigo, desde que seja citada a fonte.