

**FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA
CURSO DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM OFTALMOLOGIA**

MARIA ALICE BEZERRA CAVALCANTI MARANHÃO SANTANA

**LOSARTANA TÓPICA E SEUS BENEFÍCIOS NO TRATAMENTO DAS
OPACIDADES CORNEANAS**

**JOÃO PESSOA-PB
2023**

MARIA ALICE BEZERRA CAVALCANTI MARANHÃO SANTANA

**LOSARTANA TÓPICA E SEUS BENEFÍCIOS NO TRATAMENTO DAS
OPACIDADES CORNEANAS**

Artigo apresentado à Faculdade Nova
Esperança como parte dos requisitos
exigidos à conclusão do curso de Residência
Médica em Oftalmologia.

Orientador (a): Camila Vigolvino Lopes
Pinto

JOÃO PESSOA-PB
2023

S223I

Santana, Maria Alice Bezerra Cavalcanti Maranhão

Losartana tópica e seus benefícios no tratamento das opacidades corneanas / Maria Alice Bezerra Cavalcanti Maranhão Santana. – João Pessoa, 2024.

17f.

Orientadora: Prof^ª. D^ª. Camila Vigolvino Lopes Pinto.

Monografia (Residência Médica em Oftalmologia) –
Faculdade Nova Esperança - FAMENE


MARIA ALICE BEZERRA CAVALCANTI MARANHÃO SANTANA

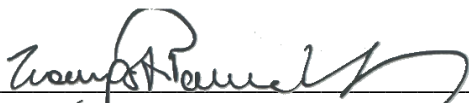
**LOSARTANA TÓPICA E SEUS BENEFÍCIOS NO TRATAMENTO DAS
OPACIDADES CORNEANAS**

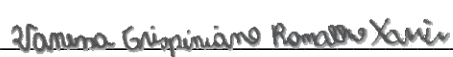
Artigo apresentado à Faculdade Nova Esperança como parte dos requisitos exigidos à conclusão do curso de Residência Médica em Oftalmologia

João Pessoa, 19 de Março de 2024.

Banca Examinadora

 10,0
Camila Vigolvinho Lopes Pinto
Orientadora - Faculdade de Medicina Nova Esperança

 10,0
Prof. Mário Augusto Pereira Dias Chaves
Faculdade de Medicina Nova Esperança

 10,0
Prof. Vanessa Crispiniano Ramalho Xavier
Faculdade de Medicina Nova Esperança

“Só se vê bem com o coração, o essencial é invisível aos olhos”.
Antoine de Saint- Exupéry

AGRADECIMENTOS

Agradecimento primeiramente a Deus.

À família (marido, filhos e mãe).

À orientadora e à banca examinadora.

RESUMO

A Losartana potássica, pertencente à família dos bloqueadores dos receptores de angiotensina II, corresponde à segunda classe de drogas anti-hipertensivas que agem interrompendo o sistema da renina-angiotensina, através do bloqueio seletivo do receptor de angiotensina II do tipo 1, consequentemente neutralizando os efeitos da aldosterona. Estudos têm comprovado que esta medicação, na forma tópica, é efetiva no tratamento de casos de opacidades corneanas. Ante o exposto, este estudo tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica na literatura nacional e internacional científica sobre a temática, como forma de atualizar profissionais e acadêmicos da área acerca da potencialidade terapêutica farmacológica desta medicação para muitas doenças e distúrbios oculares. Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo sistemática no ambiente dos bancos de dados da Ciências da Saúde (LILACS), BIREME, Science Direct, PubMed e da Scientific Electronic Library Online (SciELO). Como critério de inclusão, estabelece-se que os estudos selecionados: deverão ter sido publicados nos últimos 5 anos, e nos idiomas português, inglês e espanhol. Agruparam-se 5 estudos que preenchiam todos os critérios estabelecidos. Estes trabalhos foram publicados em periódicos internacionais entre os anos de 2018 a 2023, sendo representados em sua maioria por estudos experimentais in vivo com animais. Concluiu-se que a terapia tópica é promissora para tratar opacidades na córnea após lesões, queimaduras químicas e cirurgias.

Palavras-chave: Losartana Tópica. Córnea. Doenças oculares.

ABSTRACT

Losartan potassium, belonging to the family of angiotensin II receptor blockers, corresponds to the second class of antihypertensive drugs that act by interrupting the renin-angiotensin system, through selective blockade of the type 1 angiotensin II receptor, consequently neutralizing the effects of aldosterone. Studies have proven that this medication, in topical form, is effective in treating cases of corneal opacity. In view of the above, this study aims to carry out a bibliographical review of the national and international scientific literature on the subject, as a way of updating professionals and academics in the area about the pharmacological therapeutic potential of this medication for many eye diseases and disorders. Thus, this is a systematic bibliographic review in the Health Sciences database environment (LILACS), BIREME, Science Direct, PubMed and the Scientific Electronic Library Online (SciELO). As an inclusion criterion, it is established that the studies included must have been published in the last 5 years, and in Portuguese, English and Spanish. 6 studies were grouped together that met all established criteria. These works were published in international journals between 2018 and 2023, being mostly represented by in vivo experimental studies with animals. It was concluded that topical treatment is promising for treating corneal opacities after corneal injuries, chemical burns and surgeries.

Keywords: Topical Losartan. Cornea. Eye diseases.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Apresentação geral das características dos estudos triados.	09
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
2 METODOLOGIA	08
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	09
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	12
REFERÊNCIAS.....	13

1 INTRODUÇÃO

A Losartana potássica é pertencente à família dos bloqueadores dos receptores de angiotensina II, os quais correspondem à classe de drogas anti-hipertensivas que agem interrompendo o sistema da renina-angiotensina, através do bloqueio seletivo do receptor de angiotensina II do tipo 1 (AT), conseqüentemente neutralizando os efeitos da aldosterona (Santos *et al.*, 2021).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha importante função na regulação da pressão arterial e da homeostase eletrolítica. Os agentes que bloqueiam o SRAA (inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina – ECA ou antagonistas de angiotensina II) têm sido empregados também em outras condições, tais como insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, nefropatia diabética e disfunção ventricular esquerda (Costa; Abreu, 2021).

Segundo o Conselho Federal de Farmácia (2023), a Losartana lidera o ranking dos princípios ativos mais vendidos em 2022 com vendas estimadas entre 150 e 300 milhões de unidades, sendo a droga anti-hipertensiva mais prescrita no Brasil.

Em estudo publicado no periódico *Journal of Refractive Surgery*, Pereira-Souza *et al.* (2022) analisaram uma nova funcionalidade para a Losartana. Na forma tópica, os autores verificaram que esta medicação foi efetiva no tratamento de um caso de turvação corneana grave após laser In Situ Keratomileusis (LASIK), resultando em uma redução significativa da opacidade da córnea e, concluíram que essa abordagem terapêutica é promissora para tratar a formação de leucomas após lesões da córnea, queimaduras químicas e cirurgias.

Sampaio *et al.* (2022) e Wilson (2023) apoiaram em seus estudos a eficácia da Losartana tópica na diminuição da fibrose cicatricial após descemetorhexis¹ em coelhos, sendo também efetiva após queimaduras alcalinas e lesões de ceratectomia fotorrefrativa, infecção microbiana e em relatos de casos de humanos com fibrose cicatricial após complicações cirúrgicas.

A alta prevalência de doenças oculares e suas complicações apontam a necessidade de investimentos na prevenção, no controle e nos cuidados longitudinais. Assim, considera-se cabível a reflexão e atualização do conhecimento sobre a adequada atenção ao portador de tais complicações por novas medicações, seguras e eficazes.

¹ Técnica que consiste na substituição de parte do estroma posterior, membrana de Descemet e camada endotelial da córnea doente pelas mesmas estruturas de outra córnea saudável.

Diante de estudos que investigam a eficiência da Losartana no tratamento da fibrose cicatricial associada a trauma da córnea, queimaduras químicas, infecções, complicações cirúrgicas e defeitos epiteliais persistentes, bem como doenças fibróticas conjuntivais, este artigo tem por objetivo realizar um apanhado na literatura nacional e internacional científica sobre a temática, como forma de atualizar profissionais e acadêmicos da área acerca da potencialidade terapêutica farmacológica desta medicação para muitas doenças e distúrbios oculares.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo sistemática no ambiente dos bancos de dados da Ciências da Saúde (LILACS), BIREME, *Science Direct*, PubMed e da *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), utilizando-se os seguintes descritores: Losartana Tópica; córnea; doenças oculares e seus respectivos correspondentes em inglês e espanhol.

Como critério de inclusão, estabelece-se que os estudos selecionados devem ter sido publicados nos últimos 5 anos (2018-2023) e nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram excluídos estudos publicados anteriormente a 2018, assim como aqueles repetidos nas bases de dados, não disponíveis de forma íntegra, trabalhos de graduação, mestrado ou doutorado e que não possuem relevância aos objetivos do presente trabalho.

Para que a análise crítica destes estudos fosse possível, o instrumento de coletas foi baseado em uma tabela sistematizada composta pelas seguintes informações: autor e ano; idioma e país; título; periódico; objetivos; e metodologia do estudo. Feito isto, os artigos foram lidos na íntegra, a fim de reunir informações condizentes com a temática abordada.

Foram examinados os títulos e resumos com o propósito de dar validade aos critérios estabelecidos de inclusão e reunir conteúdo para posterior discussão.

Acredita-se que a escolha pelo tipo de pesquisa, revisão sistemática, assim como o tema, permitirá a elucidação, por meio de uma compilação de informações, acerca dos benefícios da Losartana no tratamento de complicações oculares. No mais, estudos com este tipo de metodologia representam um grande avanço para os pesquisadores, uma vez que disponibiliza uma atualização frequente acerca da temática que se pretende estudar.

Considerando que a presente pesquisa não tem o objetivo de realizar qualquer intervenção junto a seres humanos, haja vista que se limitará a investigar, por meio de revisão sistemática da literatura, artigos já produzidos no que se refere ao problema estabelecido,

seus aspectos éticos estarão preservados, não necessitando, portanto, ser submetida à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Agruparam-se 5 estudos que preenchiam todos os critérios estabelecidos. Estes trabalhos foram publicados em periódicos internacionais entre os anos de 2018 a 2023, sendo representados em sua maioria por estudos experimentais *in vivo* com animais. As subcategorias descritas foram autores, ano de produção, idioma e país, título, periódico e metodologia (Quadro 1).

QUADRO 1 – Apresentação geral das características dos estudos triados.

Autor/ano	Idioma/ País	Título	Periódico	Metodologia
Sampaio <i>et al.</i> (2022a)	Inglês/ São Paulo	<i>Topical losartan inhibits corneal scarring fibrosis and collagen type IV deposition after Descemet's membrane-endothelial excision in rabbits</i>	<i>Experimental Eye Research</i>	Estudo experimental / <i>in vivo</i> animais
Sampaio <i>et al.</i> (2022b)	Inglês / Estados Unidos	<i>Topical Losartan and Corticosteroid Additively Inhibit Corneal Stromal Myofibroblast Generation and Scarring Fibrosis After Alkali Burn Injury</i>	<i>Translational Vision Science & Technology</i>	Estudo experimental / <i>in vivo</i> animais
Sampaio <i>et al.</i> (2022c)	Inglês	<i>Losartan Inhibition of Myofibroblast Generation and Late Haze (Scarring Fibrosis) After PRK in Rabbits</i>	<i>Journal of Refractive Surgery</i>	Estudo experimental / <i>in vivo</i> animais
Pereira- Souza <i>et al.</i> (2022)	Inglês	<i>Topical Losartan for Treating Corneal Fibrosis (Haze): First Clinical Experience</i>	<i>Journal of Refractive Surgery</i>	Estudo de caso
Wilson (2023)	Inglês / Estados Unidos	<i>Topical Losartan: Practical Guidance for Clinical Trials in the Prevention and Treatment of Corneal Scarring Fibrosis and Other Eye Diseases and Disorders</i>	<i>Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics</i>	Revisão sistemática

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Sampaio *et al.* (2022a) estudaram o efeito da Losartana tópica e oral na fibrose estromal da córnea que se desenvolveu em coelhos. O estudo foi desenvolvido no período de um mês e constatou-se que a medicação diminuiu a intensidade da opacidade do estroma central pois minimizou a produção de colágeno tipo IV das células do estroma posterior, também reduziu a cicatrização periférica e área de fibrose. Ao final, os autores concluíram que é provável que a Losartana tópica seja eficaz na redução da fibrose cicatricial corneana produzida por lesões traumáticas, infecção microbiana, algumas doenças oculares e cirurgias.

Pereira- Souza *et al.* (2022) relataram uma experiência clínica com Losartana tópica no tratamento de um caso de opacidade corneana grave, onde uma densa camada de opacidade subepitelial (névoa) foi observada na córnea esquerda, após ceratomileuse *in situ* complicada por laser. O tratamento iniciado foi off-label com Losartana tópica 0,8 mg/mL seis vezes ao dia.

Os autores observaram, após quatro meses e meio, que a Acuidade visual para longe sem correção (UDVA) melhorou para 20/30 e a Acuidade visual para longe com correção (CDVA) melhorou para 20/25 no olho esquerdo. Uma redução significativa da nubécula corneana foi observada na lâmpada de fenda. Além disso, os autores concluíram que a terapia tópica é promissora para tratar a formação de névoa na córnea após lesões, queimaduras químicas e cirurgias, mas consideram que mais estudos clínicos são necessários para otimizar as dosagens de losartana e a duração do tratamento (Pereira-Souza *et al.*, 2022).

Sampaio *et al.* (2022b) avaliaram a eficácia da Losartana tópica e do acetato de prednisolona na inibição da fibrose cicatricial da córnea em coelhos após queimadura alcalina produzidas utilizando hidróxido de sódio. As córneas foram, em cada grupo, tratadas seis vezes por dia durante 1 mês: primeiro grupo com 50 µL de 0,8 mg/mL de Losartana em solução salina balanceada; segundo grupo com acetato de prednisolona a 1%; e terceiro grupo com combinado 0,8 mg/mL losartana e acetato de prednisolona a 1%.

Sampaio *et al.* (2022b) verificaram que esta associação diminuiu significativamente a área e a intensidade da opacidade, bem como reduziu a área α -SMA dos miofibroblastos estromais e a intensidade da coloração por seção e confinou os miofibroblastos apenas ao estroma posterior com repovoamento do estroma anterior e médio. Os fibroblastos da córnea produziram colágeno tipo IV não associado às membranas basais, e essa produção foi diminuída pela losartana tópica. Assim, os autores concluíram que a combinação de losartana tópica e acetato de prednisolona diminuiu a fibrose associada aos miofibroblastos após

queimaduras alcalinas na córnea que produziram lesão de espessura total, incluindo dano endotelial. O aumento das dosagens e da duração do tratamento podem diminuir ainda mais a fibrose cicatricial (Sampaio *et al.*, 2022b).

Sampaio *et al.* (2022c) estudaram o efeito da Losartana tópica no tratamento de situações de desenvolvimento de miofibroblastos e de fibrose cicatricial tardia após ceratectomia fotorrefrativa em coelhos. Os animais foram tratados com a dosagem de 2 mg/mL seis vezes por dia durante um mês, e constataram a diminuição significativa da opacidade corneana ($P = 0,04$) e a geração de miofibroblastos do estroma anterior ($P = 0,01$) um mês após a ceratectomia fotorrefrativa. Assim, a losartana tópica diminuiu a fibrose da cicatriz tardia e a geração de miofibroblastos nos animais.

Wilson (2023) em seu estudo orienta a prática para ensaios clínicos na prevenção e tratamento de fibrose cicatricial da córnea, outras doenças e distúrbios oculares com uso de Losartana tópica. Ressalta ainda o que os autores supracitados elucidaram, apoiando a eficácia medicamentosa na redução da fibrose cicatricial após descemetorhexe em coelhos, queimaduras alcalinas e lesões de ceratectomia fotorrefrativa, e em relatos de casos de humanos com fibrose cicatricial após complicações cirúrgicas.

Para Wilson (2023), são necessários estudos clínicos para explorar a eficácia e segurança da losartana tópica na prevenção e tratamento da fibrose cicatricial da córnea e outras doenças e distúrbios oculares, como fibrose cicatricial associada a trauma da córnea, queimaduras químicas, infecções, complicações cirúrgicas e defeitos epiteliais persistentes, bem como doenças fibróticas conjuntivais, como penfigoide cicatricial ocular e síndrome de Stevens-Johnson. O autor considera também a necessidade de pesquisas para investigar o uso seguro da medicação no tratamento hipotético de distrofias corneanas relacionadas ao fator de crescimento transformador beta-induzido (TGFBI) (distrofia corneana de Reis-Bucklers, distrofia corneana em lattice tipo 1 e distrofias corneanas granulares tipo 1 e tipo 2), bem como dos tratamentos tópicos com losartana para reduzir cicatrizes de bolhas conjuntivais e encapsulamento de shunt após procedimentos cirúrgicos de glaucoma, concluindo que a medicação em forma tópica pode ser eficaz no tratamento de doenças fibróticas intraoculares.

Wilson (2023) sugere pesquisas mais detalhadas sobre dosagem e precauções que devem ser consideradas em ensaios com losartana, enfatizando que a medicação, como adjuvante dos tratamentos atuais, tem o potencial de aumentar a terapêutica farmacológica

para muitas doenças e distúrbios oculares onde o TGF beta desempenha um papel central na fisiopatologia.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A losartana, um inibidor da sinalização do fator de crescimento transformador β , apresenta-se como uma opção vantajosa no tratamento de opacidades corneanas, decorrentes de lesões, queimaduras químicas e cirurgias, quando administrada de forma tópica. É notável que seu uso eficaz pode potencialmente diminuir a demanda da necessidade de transplante de córnea.

Portanto, essa terapia emerge como promissora. Contudo, é crucial observar que a amostra desta pesquisa foi composta por apenas cinco artigos sobre o tema. Essa limitação é justificada pela novidade da abordagem, ainda em estágio de pesquisa inicial. Assim sendo, é imperativo conduzir mais estudos clínicos para aprimorar as dosagens de losartana e determinar a duração ideal do tratamento.

REFERÊNCIAS

COSTA, J. J. L.; ABREU, T. P. Efeitos da terapia combinada de losartana com hidroclorotiazida em pacientes do Programa Farmácia Popular. **Revista Ibero- Americana de Humanidades, Ciências e Educação- REAS**, v.7, n.10, p.1266-1275, 2021.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Cloreto de sódio e Losartana lideram ranking dos princípios ativos mais vendidos em 2022**. 2023. Disponível em: <https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/11/08/2023/cloreto-de-sodio-e-losartana-lideram-ranking-dos-principios-ativos-mais-vendidos-em-2022>. Acesso em: 27. Agos. 2023.

PEREIRA-SOUZA, A. L. *et al.* Topical Losartan for Treating Corneal Fibrosis (Haze): First Clinical Experience. **Journal of Refractive Surgery**, v. 38, n. 11, p. 741-746, 2022.

SANTOS, G. C dos *et al.* A química por trás dos medicamentos distribuídos pelo programa Farmácia Popular no Brasil: rotas sintéticas, relação estrutura-atividade e perspectivas futuras. **Química Nova**, v. 44, n. 10, p. 1280-1299, 2021.

SAMPAIO, L. P. *et al.* Topical losartan inhibits corneal scarring fibrosis and collagen type IV deposition after Descemet's membrane-endothelial excision in rabbits. **Experimental Eye Research**, v. 216, 2022a.

SAMPAIO, L. P. *et al.* Topical Losartan and Corticosteroid Additively Inhibit Corneal Stromal Myofibroblast Generation and Scarring Fibrosis After Alkali Burn Injury. **Translational Vision Science & Technology**, v. 11, n. 7, 2022b.

SAMPAIO, L. P. *et al.* Losartan Inhibition of Myofibroblast Generation and Late Haze (Scarring Fibrosis) After PRK in Rabbits. **Journal of Refractive Surgery**, v.38, n.12, 2022c.

WILSON, S. E. Topical Losartan: Practical Guidance for Clinical Trials in the Prevention and Treatment of Corneal Scarring Fibrosis and Other Eye Diseases and Disorders. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 39, n. 3, p. 191-206, 2023.