

Existe efeito adverso do uso de losartana potássica na espessura ventricular esquerda do coração de ratos?

Is there an adverse effect of the use of losartan potassium on the left ventricular thickness of the heart of rats?

¿Existe un efecto adverso del uso de losartán potásico en el grosor ventricular izquierdo del corazón de las ratas?

Recebido: 16/09/2022 | Revisado: 14/10/2022 | Aceitado: 19/10/2022 | Publicado: 24/10/2022

Lara Maria de Oliveira Delgado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-1894>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: laramariadelgado@gmail.com

Lavinia Vitoria Candido

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3964-5848>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: laviniavtcandido@gmail.com

Carla Cristina de Oliveira Esteves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0007-8775>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: carla.esteves@unifal-mg.edu.br

Flávia Da Ré Guerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9142-9109>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: flavia.guerra@unifal-mg.edu.br

Wagner Costa Rossi Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1901-9978>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: wagner.rossi@unifal-mg.edu.br

Alessandra Esteves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0228-2940>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: alessandra.esteves@unifal-mg.edu.br

Resumo

A losartana potássica é um fármaco indicado majoritariamente para o tratamento da hipertensão. O fator preocupante com relação aos efeitos colaterais da administração deste fármaco no coração, se dá devido ao seu uso crônico ou indistinto. Em virtude disso, para investigar os possíveis danos resultantes deste fármaco, o objetivo do presente estudo é analisar, morfometricamente, a espessura da camada ventricular esquerda do coração de ratos tratados com diferentes dosagens de Losartana e apurar seus possíveis efeitos nocivos. Para este feito foram utilizadas amostras de ratos Wistar machos adultos já pertencentes à coleção histológica de pesquisas do Departamento de Anatomia do ICB/Unifal-MG. Os animais foram divididos em 5 cinco grupo nos quais receberam as seguintes doses: Grupo controle; G10 - tratados com Losartan na dose de 10 mg/kg/dia; G30 - tratados com Losartan na dose de 30 mg/kg/dia; G50 - tratados com Losartan na dose de 50 mg/kg/dia e G70 - tratados com Losartan na dose de 70mg/kg/dia. Após 14 dias de tratamento os animais foram eutanasiados tendo seus corações retirados e processados seguindo-se o procedimento histológico padronizado. Para a análise morfométrica, foram selecionados 9 cortes distintos do coração. Através de software específico foi mensurada a espessura ventricular esquerda, aferida em μm^2 e a análise estatística foi realizada por meio da análise de variância seguida do teste Tukey. Mediante aos resultados obtidos, conclui-se que o uso do Losartana nas doses e nas condições de tratamento deste estudo não causou alterações significativas no ventrículo esquerdo do coração.

Palavras-chave: Losartan; Coração; Ventrículo esquerdo; Músculo cardíaco.

Abstract

Losartan potassium is a drug indicated mostly for the treatment of hypertension. The worrisome factor in relation to the side effects of the administration of this drug in the heart, is due to its chronic or indistinct use. Therefore, to investigate the possible damages resulting from this drug, the aim of this study is to analyze, morphometrically, the thickness of the left ventricular layer of the heart of rats treated with different dosages of Losartana and to investigate its possible harmful effects. For this achievement, samples of adult male Wistar rats already belonging to the histological collection

of research of the Department of Anatomy of ICB/Unifal-MG were used. The animals were divided into 5 five groups in which they received the following doses: Control group; G10 - treated with Losartan at a dose of 10 mg/kg/day; G30 - treated with Losartan at a dose of 30 mg/kg/day; G50 - treated with Losartan at a dose of 50 mg/kg/day and G70 - treated with Losartan at a dose of 70mg/kg/day. After 14 days of treatment, the animals were euthanized and their hearts removed and processed following the standardized histological procedure. For morphometric analysis, 9 distinct cuts of the heart were selected. Through specific software, left ventricular thickness was measured in μm^2 and statistical analysis was performed by means of variance analysis followed by the Tukey test. Based on the results obtained, it was concluded that the use of Losartan in the doses and treatment conditions of this study did not cause significant changes in the left ventricle of the heart.

Keywords: Losartan; Heart; Left ventricle; Heart muscle.

Resumen

Losartán potásico es un fármaco indicado principalmente para el tratamiento de la hipertensión. El factor preocupante en relación con los efectos secundarios de la administración de este medicamento en el corazón, se debe a su uso crónico o indistinto. Por lo tanto, para investigar los posibles daños resultantes de este fármaco, el objetivo de este estudio es analizar, morfométricamente, el grosor de la capamventricular izquierda del corazón de ratas tratadas con diferentes dosis de Losartana e investigar sus posibles efectos nocivos. Para este logro se utilizaron muestras de ratas Wistar macho adultas ya pertenecientes a la colección histológica de investigación del Departamento de Anatomía del ICB/Unifal-MG. Los animales se dividieron en 5 cinco grupos en los que recibieron las siguientes dosis: Grupo control; G10 - tratado con Losartán a una dosis de 10 mg/kg/día; G30 - tratado con Losartán a una dosis de 30 mg/kg/día; G50 - tratado con Losartán a una dosis de 50 mg/kg/día y G70 - tratado con Losartán a una dosis de 70 mg/kg/día. Después de 14 días de tratamiento, los animales fueron sacrificados y sus corazones extraídos y procesados siguiendo el procedimiento histológico estandarizado. Para el análisis morfométrico, se seleccionaron 9 cortes distintos del corazón. A través de un software específico, se midió el grosor del ventrículo izquierdo en μm^2 y se realizó un análisis estadístico mediante análisis de varianza seguido de la prueba de Tukey. Con base en los resultados obtenidos, se concluyó que el uso de Losartán en las dosis y condiciones de tratamiento de este estudio no causó cambios significativos en el ventrículo izquierdo del corazón.

Palabras clave: Losartán; Corazón; Ventrículo izquierdo; Músculo cardíaco.

1. Introdução

A pressão arterial sistêmica (PAS) é regulada por mecanismos fisiológicos que agem através da vasoconstrição ou vasodilatação das artérias, elevando e diminuindo a pressão nas paredes dos vasos, respectivamente. Porém, quando essa alteração na PAS se apresenta de maneira desregulada e crônica, passa a ser de interesse médico e epidemiológico. Um dos principais mecanismos de regulação do aumento da pressão arterial sistêmica é o sistema renina-angiotensina, que tem ação sobre a osmolaridade sanguínea promovendo a vasoconstrição dos vasos (SBC, 2021).

O início dos estudos sobre o sistema renina-angiotensina (SRA) ocorreu pela descoberta da renina em 1898 por Robert Tigerstedt e Per Bergman (Marks & Maxwell, 1979). A secreção da renina na Circulação sistêmica é regulada por diversos fatores, como: diminuição da pressão de perfusão percebida na arteríola aferente renal; redução da concentração de sódio na região do túbulo distal, entre outros, sendo esta secreção a marca da ativação do sistema SRA (Gonzalez *et al.*, 2018).

A renina possui alta afinidade pelo substrato do angiotensinogênio, convertendo-o em angiotensina I (Fountain & Lappin, 2021). Esta última, é convertida pela enzima conversora de angiotensina (ECA) em Angiotensina II (ANG II) que é um peptídeo ativo, encontrado dissolvido no plasma com liberação mediada pela redução da pressão arterial e pela própria renina. A nível celular, para mediar os efeitos da ANG II, as células alvo desse peptídeo apresentam dois tipos principais de receptores, AT1 e AT2, acoplados à Proteína G (Le *et al.*, 2008; Martellia, 2010).

No córtex da glândula suprarrenal, a ligação de ANG II ao receptor AT1 é responsável pela liberação de aldosterona, e nas arteríolas, promove vasoconstrição das mesmas. A aldosterona irá exercer sua função na região do ducto coletor e no túbulo distal, agindo na reabsorção de sódio e excreção de potássio, pelo aumento da atividade da bomba de NaKATPase (Fountain & Lappin, 2021).

A elevação da PAS promovida pelo sistema renina-angiotensina é importante para diversos fatores fisiológicos, entretanto, em alguns casos, quando ocorre de maneira exacerbada e habitual, pode se tornar lesiva ao indivíduo, como no caso

do desenvolvimento de Hipertensão arterial sistêmica (HAS) (SBC, 2021). A HAS é definida como uma doença crônica de origem multifatorial, que, segundo dados de 2019 divulgados pelo Ministério da Saúde, afeta aproximadamente 25% da população brasileira, em sua maioria indivíduos com idade superior a 65 anos, sendo a principal causa de morte em âmbito mundial. Estima-se que por ano, no Brasil, 350 mil pessoas são vítimas fatais de doenças cardiovasculares, que em sua maioria são devido ao agravo da HAS (Vigitel, 2019; SBC, 2021; Who, 2021).

Na tentativa de atenuar sobrecarga mecânica exercida na região ventricular esquerda pela HAS, é iniciado um mecanismo compensatório, marcado pelo aumento da espessura dos miócitos e multiplicação das miofibrilas, caracterizando a hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Entretanto, a longo prazo, a HVE que possuía como objetivo inicial preservar a função sistólica do coração, passa a ser lesivo, aumentando o risco para desenvolvimento de arritmias, insuficiência cardíaca, além de morte súbita (Silva, 2002; Maciel, 2001).

Apesar dos conhecimentos a respeito dos fatores de risco e suas consequências, a maioria dos casos de HAS, não têm a causa pontual identificada, sendo a desregulação e ativação excessiva do Sistema renina-angiotensina um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de doenças hipertensivas e cardiovasculares (Giestas *et al*, 2010). Perante o exposto, foram desenvolvidos fármacos com capacidade de bloquear o SRA e seu efeito vasoconstritor, como por exemplo os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os bloqueadores dos receptores angiotensina (BRAs) (SBC, 2021).

A losartana é um fármaco predominantemente prescrito para o tratamento da hipertensão, que se encaixa no grupo dos BRAs, pois atua como um antagonista dos receptores AT1 da angiotensina II, inibindo as respostas supressoras resultantes dessa ativação. Como consequência desse bloqueio, há um efeito vasodilatador nos vasos sanguíneos que reduz os níveis de aldosterona e vasopressina e, conseqüentemente, promove a queda da pressão arterial (Fernandes, 2017). Todavia, apesar de sua principal utilização visar o seu efeito antihipertensivo, o Losartana pode ainda ser administrado como uma opção no tratamento de insuficiência cardíaca (Vargas, 2007).

É perceptível que, ainda que existam diversos fatores positivos acerca de seu uso, por se tratar de um medicamento de uso contínuo, sua administração deve ser realizada apenas com prescrição médica e com cautela, visando a não resultância de efeitos nocivos ao organismo (Merck, 2019). Contudo, estudos com o intuito de observar possíveis alterações lesivas à morfologia cardíaca são limitados, carecendo assim, de maiores investigações, já que este fármaco, juntamente com os demais BRAs, são considerados de primeira escolha para o tratamento de hipertensão, segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (Barroso *et al.*, 2021).

Assim sendo, o presente trabalho tem por objetivo analisar as possíveis consequências da administração do losartana em diferentes dosagens e seus eventuais efeitos colaterais, baseando-se na identificação morfométrica da possível diminuição da espessura ventrículo esquerdo de ratos, que não apresentam alterações cardíacas prévias, tratados com distintas doses deste fármaco, uma vez que esse fármaco é capaz de agir na redução da região ventricular em casos de hipertrofia da mesma. Logo, por mais que não haja escassez de literatura consonante ao uso deste medicamento, este estudo se apresenta como um estudo complementar para a ampliação do conhecimento acerca da utilização deste fármaco, uma vez que, favorece a pesquisa de potenciais advertências advindas de sua administração.

2. Metodologia

2.1 Animais

Foram utilizados 25 corações de ratos machos adultos jovens da linhagem Wistar, que contemplam o acervo de amostras histológicas do Departamento de Anatomia da UNIFAL-MG. O trabalho inicial obteve a aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UNIFAL-MG (Protocolo nº 026/2016).

2.2 Tratamento

Os animais dos grupos experimentais receberam o tratamento com o fármaco Losartana (Sanofi Medley, Suzano, São Paulo, Brasil) que após sofrer maceração foi dissolvida em soro na dose específica de cada grupo durante 14 dias (Donmez *et al.*, 2016; El-Ashmawy *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2016). Os animais receberam a droga através de gavagem. Para o cálculo da dose, foi utilizado o cálculo de extrapolação alométrica levando em consideração a taxa metabólica do animal.

2.3 Grupos Experimentais

Os animais foram distribuídos nos seguintes grupos: Grupo controle; G10 - tratados com Losartanapotássica (LP) na dose de 10 mg/kg/dia; G30 - animais tratados com LP na dose de 30 mg/kg/dia; G50 - animais tratados com LP na dose de 50 mg/kg/dia e G70 - animais tratados com LP na dose de 70mg/kg/dia.

2.4 Coleta, processamento e coloração histológica

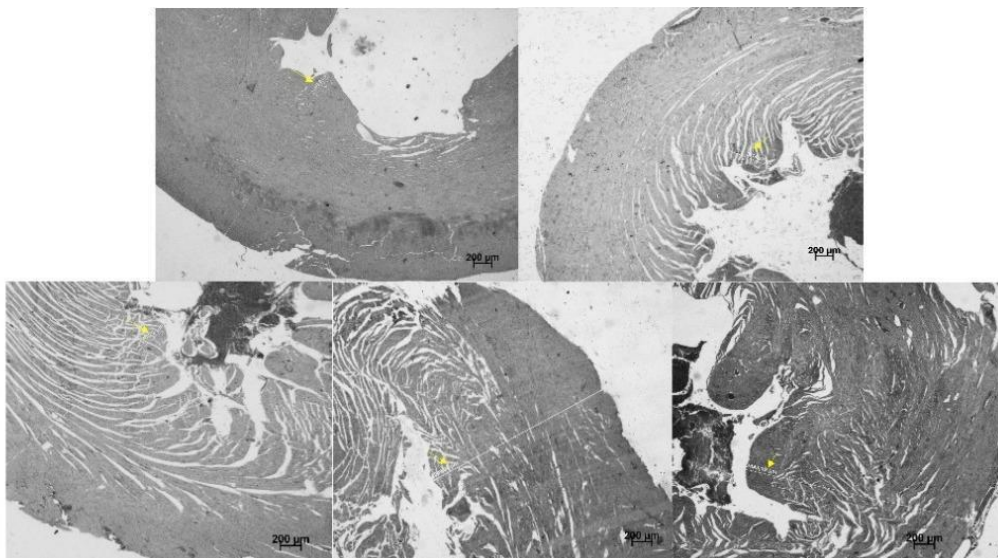
Ao final do tratamento os animais foram eutanasiados por inalação de isoflurano. Após a identificação de cada animal, os tórax foram abertos e os corações retirados inteiramente. Estes órgãos foram armazenados em recipientes de vidro contendo paraformaldeído pH 7,4. Eles permaneceram imersos nesta solução fixadora por 24 horas. Os corações foram processados seguindo-se a sequência padronizada nos procedimentos histológicos convencionais.

As amostras já emblocadas em parafina foram cortadas com espessura de 7 μ m em micrótomo Yide e coradas com hematoxilina-eosina (HE). A análise foi feita com auxílio de um microscópio óptico acoplado a um software Axiovision Rel. 4.8.2 e Axiovision 4 Module Interactive Mensuerement da marca Carl Zeiss. Para a captura das imagens selecionadas utilizamos objetiva de 2,5x.

2.5 Análise morfométrica

Para a análise morfométrica, foram selecionados 9 cortes distintos do coração. Para a mensuração da espessura ventricular esquerda contamos com o auxílio de uma das ferramentas do software, tais valores foram aferidos em μm^2 (Vieira *et al.*, 2019; de Souza *et al.*, 2019).

Figura 1 - Fotomicroscopia de cortes de diferentes áreas do coração de ratos evidenciando algumas das áreas do ventrículo esquerdo que serão mensuradas (seta amarela). Aumento de 2.5x. Ordem das imagens: controle, G10, G30, G50 e G70.



Fonte: DANat, ICB, Unifal-MG.

2.6 Análise estatística

O estudo foi conduzido em delineamento inteiramente casualizado. A análise estatística, realizada por meio de Análise de Variância (One-Way ANOVA), seguida do teste de comparações de médias de Tukey. O software *GraphPad Prism 8* (GraphPad Software, La Jolla, CA, EUA) foi utilizado e adotado o nível de significância de 5% para todas as análises.

3. Resultados

Os dados obtidos foram submetidos a análise estatística obtendo-se os valores das médias e desvio padrão para cada classe testada, e a partir destes resultados, fez-se possível realizar a comparação dos diferentes grupos segundo teste de Tukey, a fim de verificar se há significância entre os resultados.

Na tabela 1 observamos a relação entre as mensurações de espessura da parede muscular do ventrículo esquerdo em micrômetros (μm^2) de cada grupo experimental, presentes no eixo x, denominados de grupo controle (controle), grupo G10 (animais tratados com LP na dose de 10 mg/kg/dia), grupo G30 (animais tratados com LP na dose de 30 mg/kg/dia), grupo G50 (tratados com a com LP na dose de 50 mg/kg/dia) e Grupo G70 (tratados com LP na dose de 50 mg/kg/dia). Os resultados a seguir são apresentados como média \pm desvio padrão (DP).

Tabela 1 - Comparação dos dados estatísticos dos resultados obtidos para a espessura medida em cada grupo.

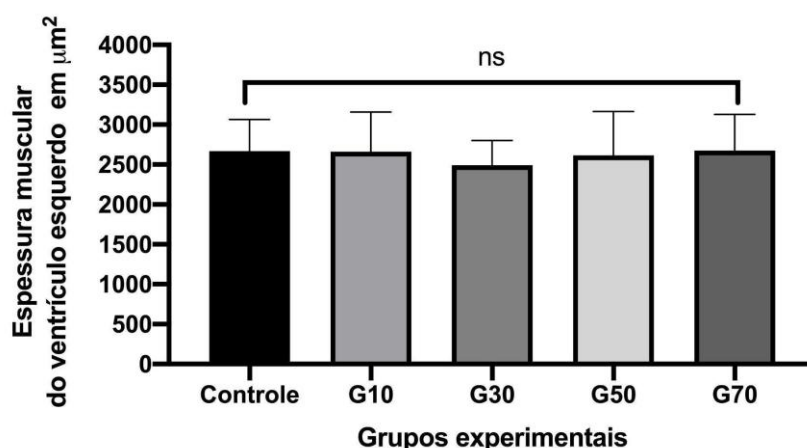
	Média \pm DP	95% CI	Valor de p
Controle vs G10	2660,68 \pm 499,01	-263,4 to 280,8	>0,9999 ^{ns}
Controle vs G30	2490,72 \pm 311,28	-77,91 to 435,2	0,3118 ^{ns}
Controle vs G50	2616,13 \pm 550,49	-218,9 to 325,4	0,9832 ^{ns}
Controle vs G70	2674,96 \pm 452,95	-262,1 to 251,0	>0,9999 ^{ns}

Sendo: ^{ns} Valores não significativos. Fonte: Autores.

O gráfico (Figura 2) mostra os resultados referentes a espessura muscular média do ventrículo esquerdo nos diferentes grupos de estudos. No grupo controle a média da espessura muscular foi de $\cong 2,7 \times 10^3 \mu\text{m}^2$, sendo próximos aos valores do grupo

G10 $\cong 2,7 \times 10^3 \mu\text{m}^2$. Já o grupo G30 apresentou valores de $\cong 2,5 \times 10^3 \mu\text{m}^2$; G50 o valor foi de aproximadamente $\cong 2,6 \times 10^3 \mu\text{m}^2$, enquanto que, o grupo G70 os resultados obtidos foram de $\cong 2,67 \times 10^3 \mu\text{m}^2$. Estes dados mostram que não houve diferenças significativas entre o grupo controle em relação aos demais grupos experimentais.

Figura 2 - Comparação das mensurações da espessura da parede muscular do ventrículo esquerdo nos diferentes grupos experimentais. Sendo: ^{ns} Valores estatísticos não significativo.



Fonte: Autores.

4. Discussão

No controle da hipertensão arterial (HA), a terapêutica medicamentosa tem-se apresentado eficaz, colaborando para a diminuição de eventos cardiovasculares (Ribas & Guimarães, 2006). Entretanto, segundo Veronez e Simões (2008), o uso de medicamentos deve ser iniciado apenas quando esgotadas as alternativas das terapias não farmacológicas, como estratégias alimentares, restrição ao fumo, perda de peso e realização de atividades físicas. Sabe-se ainda que a HA exerce papel importante no remodelamento estrutural cardiovascular (Laurent & Boutouyrie, 2015). Neste viés, assim como descrito por outros autores, a hipertrofia do VE e o aumento do diâmetro dos cardiomiócitos são efeitos prevenidos pelo losartan, droga alvo da pesquisa em questão (Patten *et al.*, 2007; Viegas, 2012).

O uso de losartana foi investigado por Avanza Jr. *et al.* (2000), na dose de 175 mg/dia, em pacientes com HA moderada, resultando em redução no índice de massa do ventrículo esquerdo. Estudo este, confirmado por Gerds *et al.* (2006) que também observou regressão da massa ventricular esquerda em pacientes hipertensos tratados com losartana pelo período de 1 ano, ou seja, mediante ao seu uso contínuo e prolongado. Outro estudo (Hernán *et al.*, 2017) realizado em ratos hipertensos, demonstrou que o tratamento com uma dose inferior de losartana (30 mg/kg), também foi capaz de prevenir a progressão da hipertrofia ventricular cardíaca, desde o início do tratamento, tendo efeito máximo a partir da semana 16. No presente experimento não foram obtidas alterações morfológicas significativas nos corações dos animais tratados com losartana que pudessem levar aos efeitos relatados pelos autores tendo em vista que os ratos utilizados neste experimento não apresentavam deformações cardíacas preexistentes.

Gonzalez e colaboradores (2018) relatam que o acúmulo de Angiotensina II e Aldosterona no coração leva à super expressão de TGF- β , aumento da proteína cardíaca e fibrose. Estes eventos do remodelamento ventricular podem ocorrer por diversos mecanismos. Em relação ao losartan, foi descrito que o tratamento com bloqueador do receptor AT1 está associado à diminuição da fibrose não apenas por bloquear a ação da angiotensina II (Patten *et al.*, 2007; Viegas, 2012), mas também pela

inibição da via de sinalização de JAK / STAT e da expressão do TGF- β 1 (Wang *et al.*, 2015), redução da dilatação ventricular, da fibrose do miocárdio e do estresse oxidativo.

Estudos recentes (Guido *et al.*, 2019) confirmam tais achados, uma vez que revelou melhora do rearranjo estrutural, da hipertrofia e da fibrose miocárdica após tratamento com o fármaco. Associado a isso, o presente trabalho não apresentou uma redução significativa da espessura ventricular esquerda, podendo indicar que, em ratos que não apresentam alterações cardíacas prévias, a inibição desta via pelo losartana não é capaz de ocasionar danos, apresentando portanto, um potencial cardioprotetor, como foi relatado por White (1999), sendo reforçado pela revisão feita por Katsiki *et al.* (2018) a respeito do estudo LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension).

Outros estudos, também demonstram que o tratamento com losartana melhora os parâmetros de fração de encurtamento do ventrículo esquerdo e diminui os diâmetros cardíacos, conduzindo a uma melhora na função cardíaca (Osborn, *et al.*, 2016; Gonzalez *et al.*, 2018). Em consonância, Watai (2020) mostrou em um trabalho recente que o tratamento com o fármaco promoveu redução do comprimento dos cardiomiócitos. Tais resultados, acompanham o que foi descrito por Guido e colaboradores (2019) que relataram a diminuição da espessura do septo intraventricular e da parede posterior, e a massa do VE após tratamento com losartana. Esses trabalhos, demonstram que através da administração síncrona deste fármaco, tem-se alterações na massa cardíaca, com redução importante da espessura ventricular esquerda e do septo interventricular. Contudo, o presente estudo não mostrou alterações morfológicas significativas, de forma que os resultados obtidos podem estar associados a dose e/ou o período de tratamento que foram insuficientes para incitar efeitos colaterais nos corações dos animais em questão.

Diante dos periódicos acima descritos e os resultados obtidos neste atual experimento podemos sugerir que diversos fatores podem ter influenciado nos resultados não significativos como por exemplo o número de animais; o tempo de administração do fármaco; as doses estipuladas e até mesmo as características próprias de cada animal. Ademais, ao ser correlacionado com os estudos presentes na literatura, pode-se observar que o fato do presente trabalho não ter encontrado alterações significativas pode estar relacionado com a losartana não ser capaz de ocasionar danos cardíacos, reforçando a idéia deste ser um fármaco de primeira linha para o tratamento de hipertensão.

5. Conclusão

Conclui-se portanto, que o uso do fármaco na dose e no período de tratamento deste experimento não causaram efeitos significativos no ventrículo esquerdo dos animais testados. Porém, é importante ressaltar que estes resultados não nos permitem assegurar que o uso crônico de Losartana em diferentes doses seja seguro, uma vez que algumas causas podem ter influenciado para que tais resultados fossem obtidos. Sugere-se então, a realização de estudos futuros para que dessa forma, seja possível confirmar ou não tais achados.

Sendo assim, em seguida, são apresentadas possíveis considerações a serem abordadas em trabalhos posteriores, como por exemplo, deter de maior tempo de análise da administração deste fármaco, visando analisar minuciosamente se o Losartana apresenta capacidade de reduzir a espessura da região ventricular esquerda de animais sem alterações cardíacas prévias.

Referências

- Avanza JR, A. C., El Aouar, L. M., & Mill, J. G. (2000) Reduction in left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with enalapril, losartan or the combination of enalapril and losartan. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 74(2), 111–117.
- Barroso, W. K. S., Rodrigues, C. I. S., Bortolotto, L. A., Mota-Gomes, M. A., Brandão, A. A., Feitosa, A. D. M. et al. (2021). Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 116(3), 516-658.
- Brasil. (2019). Hipertensão é diagnosticada em 24,7% da população, segundo a pesquisa Vigitel. Ministério da Saúde. Pesquisa: <https://antigo.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45446-no-brasil-388-pessoas-morrem-por-dia-por-hipertensao>

- Donmez, B.O., Unal, M., Ozdemir, S. et al. (2017) Effects of losartan treatment on the physicochemical properties of diabetic rat bone. *J Bone Miner Metab* 35, 161–170.
- El-Ashrawy, N.E., El-Bahrawy, H.A., Shamloula, M.M. & Ibrahim, A.O. (2015), Antifibrotic effect of AT-1 blocker and statin in rats with hepatic fibrosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 42: 979-987.
- Fernandes, G.O.R. et al. (2017) Pharmacological effects around the AT1 receptor block. *Revista Científica FAEMA*, 8 (2), 2179-4200
- Fountain, J. H.; Lappin, S. L. (2021) Physiology, Renin Angiotensin System. [s.l.] *StatPearls Publishing*.
- Gerds, E., Björnstad, H., Devereux, R. B., Lund-Jhansen, P., Davidsen, E. S., & Omvik, P. (2006) Exercise performance during losartan- or atenolol-based treatment in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy (a LIFE substudy). *Blood Pressure*, 15(4), 220–226.
- Giestas, A. et al. (2010) Sistema renina-angiotensina-aldosterona e sua modulação farmacológica, *Acta Med Port*. 23(4):677-688
- Gonzalez, S. R. et al. (2018) Inappropriate activity of local renin-angiotensin-aldosterone system during high salt intake: impact on the cardio-renal axis. *Brazilian Journal of Nephrology* 40(2), 170–178.
- Guido, M. C. et al. (2019) Losartan diminui expressão de TGF- β e melhora a miocardiopatia em camundongos com síndrome de Marfan. *Instituto de Biociências - USP*.
- Hernán Gómez Llambí, H. et al. (2017) Left ventricular hypertrophy does not prevent heart failure in experimental hypertension. *International Journal of Cardiology*, 238, 57–65.
- Katsiki N, Tsioufis K, Ural D, & Volpe M. (2018) Fifteen years of LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension)-Lessons learned for losartan: An "old dog playing good tricks". *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 5;20(8):1153–9.
- Laurent, S.; Boutouyrie, P. (2015) The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circulation research*, 116(6), 1007–21.
- Le T, Crowley S, Gurley S & Coffman T. (2008) The Kidney Physiology and Pathophysiology. *Elsevier. O Sistema Renina-Angiotensina*; 343–357.
- Lee, J.J., Galatioto, J., Rao, S. et al. (2016) Losartan Attenuates Degradation of Aorta and Lung Tissue Micromechanics in a Mouse Model of Severe Marfan Syndrome. *Ann Biomed Eng* 44, 2994–3006.
- Merck S. & Dohme (2019) Losartana Potássica. [Bula]. *Farmacêutica Ltda*.
- Maciel, BC. (2001) A hipertrofia cardíaca na hipertensão arterial sistêmica: mecanismo compensatório e desencadeante de insuficiência cardíaca. *Rev Bras Hipertens* 8: 409-13.
- Marks, LS. & Maxwell, MH. (1979) Tigerstedt and the Discovery of Renin An Historical. *Hypertension* 1(4), 384-388
- Osborn, MJ. et al. (2016) Angiotensin receptor blockade mediated amelioration of mucopolysaccharidosis type I cardiac and craniofacial pathology. *J Inherit Metab Dis*.
- Patten, R. D. et al. (2003) Effects of angiotensin II receptor blockade versus angiotensin-converting-enzyme inhibition on ventricular remodeling following myocardial infarction in the mouse. *Clin Sci (Lond)*; 104, 109–18.
- Ribas, L. F. O.; & Guimarães, V. M. (2006) Avaliação da compreensão dos pacientes hipertensos a respeito da hipertensão arterial e seu tratamento versus controle pressórico. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, 1(4), 152-164.
- Silva, RP. Amodeo, C. & Ramires, JAF. (2002) Ventrículo direito e hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*, 79 (3), 313-8.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. (2020) Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2021; 116(3):516-658.
- de Souza ELP, Dias RL, Rios RS, Vieira TM, Damião B, Rossi Junior WC, & Esteves A. (2019) Effects of Supraphysiological Doses of Steroids on the Left Ventricle of Sedentary Mice: Morphometric Analysis. *Journal of Morphological Sciences* 36(02), 91-96.
- Veronez, L. L.; & Simões, M. J. S. (2008) Análise da prescrição de medicamentos de pacientes hipertensos atendidos pelo SUS da rede municipal de saúde de Rincão – SP. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 29(1), 45-51.
- Viegas, K. A. DA S. (2012) *Ação da angiotensina II no remodelamento da matriz extracelular perivascular em camundongos*. 2012. 109f. Tese (Doutorado), Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Vieira T. M, Rossi Junior W. C, Guerra F. D. R., Damião B, Marques P. P., & Esteves A. (2019) Effect of testosterone cypionate and stanozolol on the heart of young trained mice: A morphometric study, *Steroids* 145, 19-22
- Wang, L.; LI, J.; & LI, D. (2015) Losartan reduces myocardial interstitial fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats by inhibiting JAK/STAT signaling pathway. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(1), 466–73.
- Watai, P. Y. (2020) *Exercício Físico associado ao efeito do uso de losartana sobre a hipertrofia cardíaca em ratos espontaneamente hipertensos*. Universidade Federal de Ouro Preto: Escola de Farmácia. https://www.monografias.ufop.br/bitstream/35400000/3192/8/MONOGRAFIA_ExercicioLosartanaHipertrofia.pdf
- White M. (1999) Cardioprotective effect of angiotensin II receptor antagonists. *Can J Cardiol*.
- World Health Organization. (2021) Hipertensão. Disponível: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>