

# VALSARTAN

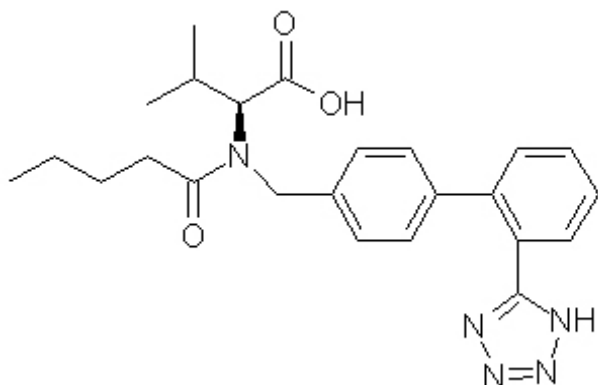
## ANTI-HIPERTENSIVO

**Nome Químico:** N(1-oxipentil) N[[[(1H tetrazol 5-y1) [1,1 - bifenil] 4-y1] metil] lvaline; N-[p(o-boxy 2 - metilpropi 1 yl) N-pentanoil -N-[2-(1H tetrazol 5 yl) bifenil 4- ylmetil] amine

**Formula Molecular:** C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

**Peso molecular:** 435,519g/mol

**Estrutura molecular:**



### Propriedades

Valsartan é um moderno derivado dos antagonistas da angiotensina II como o Losartan, que desenvolve um gradual, eficiente e prolongado efeito anti-hipertensivo sistólico e diastólico com uma única dose diária. O Valsartan por seu efeito específico e seletivo, não afeta a frequência cardíaca, a adaptação ortostática depois das alterações posturais passivas ou as consequências hemodinâmicas do estímulo simpático pós-exercício. 1

Difere dos inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina) em vários aspectos importantes:

(1) Reduz a ativação dos receptores AT1 com mais eficiência do que os inibidores da ECA. Os inibidores da ECA reduzem a biossíntese da angiotensina II produzida pela ação da ECA sobre a angiotensina I, mas não inibem as vias alternativas de geração da angiotensina II sem ECA. Como o Valsartan bloqueia o receptor AT1, as ações da angiotensina II através dos receptores AT1 são inibidas, independentemente da via bioquímica que leva à formação de angiotensina II.

(2) Ao contrário dos inibidores da ECA, o Valsartan ativa indiretamente os receptores AT2. Os inibidores da ECA aumentam a liberação de renina; entretanto, como esses inibidores bloqueiam a conversão da angiotensina I em angiotensina II, a inibição da ECA não está associada a níveis elevados de angiotensina II. O valsartan também estimula a liberação de renina; entretanto, no caso desses fármacos, esse efeito é traduzido por um aumento de várias vezes nos níveis circulantes de angiotensina II. Como os receptores AT2 não são bloqueados, esse bloqueadores estimulam indiretamente os receptores AT2 aumentando os níveis de angiotensina II.

(3) Os inibidores da ECA podem aumentar mais os níveis de angiotensina (1-7) que o Valsartan. A ECA está envolvida na depuração da

angiotensina (1-7) de modo que a inibição da ECA pode aumentar os níveis de angiotensina (1-7) mais acentuadamente que o Valsartan.

(4) Os inibidores da ECA aumentam os níveis de vários substratos da ECA, incluindo bradicinina e Ac-SDKP. A ECA é uma enzima não-discriminadora que tem ampla variedade de substratos; por conseguinte, a inibição da ECA aumenta os níveis de seus substratos, com conseqüente redução dos níveis dos produtos correspondentes. 3

### **Mecansimo de Ação**

É um antagonista competitivo da angiotensina II (ATII) que compete sobre o subtipo de receptor AT1 localizado preferencialmente nas células musculares lisas vasculares, rins, cérebro, pulmão, córtex supra-renal e hipófise, bloqueando assim os efeitos vasoconstritores e da secreção de aldosterona da Angiotensina II. Sabe-se que por via do receptor AT1 a angiotensina II estimula a abertura dos canais de cálcio e bloqueia os canais de potássio. 1

Inibe potente e seletivamente a maioria dos efeitos biológicos da angiotensina II, tanto in vitro quanto in vivo, incluindo: (1) contração do músculo liso vascular; (2) respostas pressoras rápidas; (3) respostas pressoras lentas; (4) sede; (5) liberação de vasopressina; (6) secreção de aldosterona; (7) liberação de catecolaminas suprarenais; (8) aumento da neurotransmissão noradrenérgica; (9) aumento do tônus simpático; (10) alterações da função renal e (11) hipertrofia e hiperplasia celulares. 3

### **Farmacocinética**

Possui uma absorção rápida e uma farmacocinética linear, não alterada com doses repetidas. A presença de alimento diminui acentuadamente a absorção. Após administração de dose oral se obtém uma concentração plasmática máxima em torno de 2 a 4h e persiste durante mais de 24h. Sua biodisponibilidade é de 23% aproximadamente, circula pelo plasma ligado às proteínas séricas em uma elevada concentração (94 a 97%). O efeito hipotensivo máximo é alcançado em 2 a 4 semanas de tratamento. Aproximadamente 30% do Valsartan disponível em nível sistêmico é excretado pela urina e 70% pela bÍlis, principalmente como composto inalterado. Um metabólito menor (valeril-hidroxi-valsartan) foi detectado na urina e nas fezes e sua potência é 200 vezes menos ativa que o Valsartan ligado ao receptor AT1. A depuração plasmática é afetada pela presença de insuficiência hepática, mas não por insuficiência renal. Sua meia-vida de eliminação final é de 5 a 9h. 1,2,3

### **Indicações**

Hipertensão arterial leve a moderada de diferentes etiologias. 1

### **Dose**

A dose média aconselhada é de 80mg em uma única tomada diária. Os indivíduos que não respondem ou cuja pressão arterial não é adequadamente controlada podem ser medicados com 160mg diários associando o fármaco a um diurético tiazídico; podendo chegar a dose até 320mg/dia. Em pacientes idosos com mais de 75 anos e em aqueles com disfunção renal moderada a grave, redução do volume intravascular ou alteração hepática se utiliza uma dose inicial inferior a 40mg/dia. 2

Não é necessário um ajuste posológico em indivíduos com alterações da função renal ou em pacientes com insuficiência hepática sem colestase. 1,2

### **Reações Adversas**

São geralmente leves e transitórias, e incluem vertigem e hipotensão ortostática dependente da dose. Pode haver hipotensão, especialmente em pacientes com uma perda de volume (naqueles que recebem doses altas de diuréticos), que poderá ser reduzida com a utilização de doses baixas no início do tratamento. Foram descritos também náuseas, artralguas, fadiga, astenia, diarreia, dor abdominal ou lombar, rinite e rush. Em nível humoral encontram-se leves e ocasionais incrementos séricos de creatinina, potássio e bilirrubina. Em raras ocasiões pode associar-se a reduções da hemoglobina, do hematócrito e de neutrófilos. Raras vezes pode produzir disfunção renal, erupção e angiodema.

Também está descrito hiperpotasemia, tendo as concentrações séricas de potássio ser monitoradas, especialmente em idosos e em pacientes com insuficiência renal e se deve eliminar o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio. 2,1

### **Precauções**

Em indivíduos com depleção hidrossalina severa podem apresentar-se casos de hipotensão sintomática após iniciado o tratamento, por isso aconselha-se corrigir a depleção de volume ou de sódio ou reduzir as doses dos diuréticos antes de começar a medicação. Caso ocorra hipotensão, o indivíduo deve ser colocado em posição supina e, caso necessário, deve-se praticar perfusão intravenosa hidrossalina. 1

Deve ser utilizado com precaução em pacientes com estenose arterial renal. 2

### **Interações**

O uso simultâneo de diuréticos poupadores de potássio (amilorida, triantereno, espironolactona) ou suplementos de potássio pode produzir hiperpotassemia. 1

Como este antagonista da angiotensina II não apresenta uma metabolização intensa nem afeta a atividade das enzimas metabólicas não foram registradas interações com fármacos clinicamente relevantes (atenolol, digoxina, anlodipina, furosemida).1

### **Contra-Indicações**

Em pacientes com alteração hepática grave, cirrose hepática ou obstrução biliar; hipersensibilidade ao fármaco; crianças; na gravidez e lactação. 1, 2

### **Referências Bibliográficas**

1. P.R. Vade-Mécum. 7ª ed. São Paulo: Soriak, 2001.
2. Martindale. 1ª Ed. Barcelona: Pharma Editores, 2003.
3. GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. (Ed.). As bases farmacológicas da terapêutica. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1973.