

OLMESARTANA MEDOXOMILA

Anti-hipertensivo

Nome químico: 2,3-diidroxí-2-butenil-4-(1-hidroxí-1-metiletíl)-2-propil-1-l-[p-(o-1H-tetrazol-5-il-fenil)benzil]imidazol-5-carboxilato, 2,3-carbonato cíclico

Finalidade terapêutica:

A olmesartana exerce um efeito anti-hipertensivo (diminuição da pressão arterial). O início do efeito usualmente se manifesta dentro de uma semana após o início do tratamento.

Mecanismo de ação:

Trata-se de uma pró-droga que, durante a absorção pelo trato gastrointestinal, é hidrolisada para olmesartana, o composto biologicamente ativo. É um antagonista seletivo do receptor de angiotensina II subtipo AT1.

A angiotensina II é formada a partir da angiotensina I em uma reação catalisada pela enzima conversora da angiotensina (ECA, cininase II). A angiotensina II é o principal agente pressórico do sistema renina-angiotensina, com efeitos que incluem vasoconstrição, estimulação da síntese e liberação de aldosterona, estimulação cardíaca e reabsorção renal de sódio. A olmesartana liga-se de forma competitiva e seletiva ao receptor AT1 e impede os efeitos vasoconstritores da angiotensina II, bloqueando seletivamente sua ligação ao receptor AT1 no músculo liso vascular. Portanto, sua ação é independente das vias para a síntese de angiotensina II.

Receptores AT2 também são encontrados em outros tecidos, mas se desconhece a sua associação com a homeostasia cardiovascular. Olmesartana tem uma afinidade 12.500 vezes superior ao receptor AT1 comparada ao receptor AT2.

O bloqueio do receptor de angiotensina II inibe o feedback negativo regulador de angiotensina II sobre a secreção de renina, entretanto, o aumento resultante na atividade de renina plasmática e dos níveis de angiotensina II circulante não suprime o efeito da olmesartana sobre a pressão arterial.

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção:

Olmesartana medoxomila é rápida e completamente bioativada por hidrólise do éster para olmesartana durante a absorção pelo trato gastrointestinal. Olmesartana parece ser eliminada de maneira bifásica, com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 13 horas. A farmacocinética da olmesartana é linear após doses orais únicas de até 320mg e doses orais múltiplas de até 80 mg. Os níveis de olmesartana no estado de equilíbrio são atingidos em 3 a 5 dias e não ocorre nenhum acúmulo no plasma com a administração única diária. Após a administração, a biodisponibilidade absoluta da olmesartana é de aproximadamente 26%. A concentração plasmática máxima (C_{max}) da olmesartana após administração oral é atingida após 1 a 2 horas. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade de olmesartana. Após a rápida e completa conversão de olmesartana medoxomila para olmesartana durante a absorção, não há virtualmente nenhum metabolismo adicional de olmesartana. O clearance plasmático total de olmesartana é de 1,3 l/h, com um clearance renal de 0,6 l/h.

Aproximadamente 35% a 50% da dose absorvida é recuperada na urina, enquanto o restante é eliminado nas fezes, por intermédio da bile.

O volume de distribuição de olmesartana é de aproximadamente 17 litros. Possui alta ligação a proteínas plasmáticas (99%) e não penetra nos glóbulos vermelhos. A ligação protéica é constante mesmo com concentrações plasmáticas de olmesartana muito acima da faixa atingida com as doses recomendadas.

Em ratos, a olmesartana atravessou a barreira hematoencefálica em quantidade mínima; atravessou a barreira placentária e foi distribuída para o feto; foi distribuída para o leite materno em níveis baixos.

Populações especiais:

Pediatria: a farmacocinética de olmesartana não foi investigada em pacientes menores de 18 anos.

Geriatrics: a farmacocinética de olmesartana foi estudada em idosos com 65 anos ou mais. Em geral, as concentrações plasmáticas máximas foram similares entre os adultos jovens e os idosos. Em idosos foi observado um pequeno acúmulo com a administração de doses repetidas (ASC_{ss-t} foi 33% maior em pacientes idosos, correspondendo a aproximadamente 30% de redução no clearance renal).

Sexo: foram observadas diferenças mínimas na farmacocinética de olmesartana nas mulheres em comparação aos homens.

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, as concentrações séricas de olmesartana foram elevadas, quando comparadas a indivíduos com função renal normal. Em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 20 l/min), a ASC foi aproximadamente triplicada após doses repetidas. A farmacocinética de olmesartana em pacientes sob hemodiálise ainda não foi estudada.

Insuficiência hepática: aumentos em ASC_{0-∞} e C_{max} foram observados em pacientes com insuficiência hepática moderada, em comparação com aqueles valores nos controles equivalentes, com um aumento na ASC de cerca de 60%.

Doses de 2,5 a 40 mg de olmesartana medoxomila inibem o efeito pressórico da infusão de angiotensina I. A duração do efeito inibitório está relacionada com a dose. Com doses de olmesartana medoxomila maiores de 40 mg obtêm-se mais de 90% de inibição em 24 horas. As concentrações plasmáticas de angiotensina I, angiotensina II e a atividade de renina plasmática (ARP) aumentaram após a administração única e repetida de olmesartana medoxomila a indivíduos saudáveis e pacientes hipertensos. A administração repetida de até 80 mg de olmesartana medoxomila teve influência mínima sobre os níveis de aldosterona e nenhum efeito sobre o potássio sérico.

Estudos clínicos demonstraram que o efeito redutor da pressão arterial com olmesartana medoxomila foi mantido por um período de 24 horas com uma dose única diária. Este efeito redutor de olmesartana medoxomila, com ou sem hidroclorotiazida, foi mantido em pacientes tratados por até um ano. Não existe evidência de taquifilaxia durante o tratamento por longo prazo ou efeito rebote em seguida à interrupção abrupta de olmesartana medoxomila após 1 ano de tratamento.

O efeito anti-hipertensivo foi similar em ambos os sexos e em idosos acima de 65 anos. olmesartana medoxomila tem um efeito redutor adicional da pressão arterial quando administrado concomitantemente com hidroclorotiazida.

Indicações:

- Tratamento da hipertensão arterial.
- Pode ser usado como monoterapia ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos.

Dosagem:

A dose inicial normalmente recomendada de olmesartana medoxomila é **20 mg uma vez ao dia**, quando usado como monoterapia.

Para pacientes que necessitam de redução adicional da pressão arterial, a dose pode ser aumentada para **40 mg uma vez ao dia**. Doses acima de 40 mg não aparentaram ter efeito superior.

O início do efeito anti-hipertensivo usualmente se manifesta dentro de 1 semana e a redução máxima da pressão arterial em geral é obtida com 2 a 4 semanas de tratamento.

Nenhum ajuste da dose inicial é necessário para idosos, pacientes com insuficiência renal leve a moderada ou com disfunção hepática leve a moderada. Para pacientes com possível depleção de volume intravascular (ex: pacientes tratados com diuréticos, particularmente aqueles com função renal prejudicada), insuficiência renal grave (CLCR < 20 ml/min) ou insuficiência hepática grave, o tratamento deve ser iniciado sob cuidadosa supervisão e uma dose inicial inferior deve ser considerada.

Reações adversas:

Vertigem, dor lombar, diarreia, dor de cabeça, fadiga, dor no peito, rinite, sinusite, faringite, dor muscular, dor esquelética, ou mesmo alterações sanguíneas, detectadas em exames de sangue.

Interações:

Pode ser administrado com ou sem alimentos.

O uso concomitante de olmesartana medoxomila com outras drogas que afetam a excreção do potássio (como diuréticos poupadores de potássio, inibidores de enzima de conversão, beta-bloqueadores, antiinflamatórios não hormonais, trimetoprima etc.) ou com suplementação oral de potássio pode causar hipercalemia, especialmente em pacientes diabéticos e/ou com insuficiência renal.

Contra-indicações:

É contra-indicado na gravidez e lactação.

Precauções:

Pacientes com comprometimento renal ou hepático devem ser monitorados. Em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (creatinina sérica > 2 mg/dl) a função renal deve ser monitorada no prazo de alguns dias após a introdução do fármaco.

Referências:

- Fabricante

