

Análise do Perfil de Uma Nova Classe de Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina: Fosinopril

Décio Mion Jr
São Paulo, SP

A escolha criteriosa e a indicação precisa do tratamento anti-hipertensivo para um paciente em particular exige o conhecimento detalhado das características das várias drogas indicadas para o tratamento da hipertensão arterial. Dentre todas as etapas envolvidas na escolha de uma medicação, tais como, análise da eficácia, segurança, preço, etc., o conhecimento da droga e a experiência do médico no seu manuseio são os elementos que considero mais importantes na decisão. Deve-se prescrever uma droga somente quando se conhece muito bem as suas características. Além disso, há que se levar em conta que diferenças, inclusive entre drogas pertencentes a uma mesma classe, podem acarretar mudanças que precisam ser conhecidas para o seu uso correto. Assim, as novas drogas anti-hipertensivas devem ser analisadas cuidadosamente pelos médicos envolvidos no atendimento de hipertensos, particularmente os clínicos, cardiologistas e nefrologistas.

Há mais de 10 anos começamos a utilizar o captopril, primeiro inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ativo por via oral, disponível para uso clínico no Brasil^{1,2}. Naquela época, havia muitas dúvidas se captopril, que viria a ser a primeira de uma série enorme de anti-hipertensivos, seria realmente eficaz no tratamento das várias formas de hipertensão arterial. Ademais, não se sabia qual viria a ser o seu real perfil de efeitos colaterais. Hoje podemos afirmar que a evolução que o tratamento da hipertensão arterial teve com a introdução dos inibidores da ECA foi marcante. Atualmente, essas drogas estão entre as mais prescritas para o tratamento da hipertensão arterial³. Com a experiência adquirida, os inibidores da ECA passaram a ser recomendados na primeira etapa do tratamento anti-hipertensivo, graças à eficácia e baixa incidência de efeitos colaterais⁴. Além disso, estas drogas se revelaram extremamente úteis para o estudo dos mecanismos

hipertensores que envolvem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Face a estas vantagens, os novos membros dessa grande classe de anti-hipertensivos merecem atenção especial.

O fosinopril, tema desta análise, é a primeira droga de uma nova classe de inibidores da ECA, os ácidos fosfínicos⁵. Trata-se de pró-droga, que após administração oral, é rápida e completamente hidrolizada pelas esterases intestinais e hepáticas ao diácido, o fosinoprilato, que se liga especificamente ao sítio ativo da ECA⁶. Como os outros inibidores da ECA, o fosinopril age, primariamente, através da supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona obtida graças à inibição da ECA que converte angiotensina I a angiotensina II. Inibindo a ECA, fosinopril impede a formação de angiotensina II, potente peptídeo de ação vasoconstritora, que eleva a pressão arterial por sua ação direta sobre os vasos sanguíneos, assim como através da sua ação indireta pela estimulação do sistema nervoso simpático e secreção de aldosterona. O fosinopril difere dos outros inibidores da ECA pela longa duração de ação e pela dupla e compensatória via de excreção renal e hepática (tab. I)⁷. Além destes dados gerais sobre o fosinopril, a escolha criteriosa e a indicação precisa do tratamento anti-hipertensivo, como já salientamos, implicam no conhecimento mais detalhado das suas características. Assim, cabem inúmeras perguntas, dentre as quais destaco:

Se a droga foi comparada a placebo e se mostrou mais eficaz - Pool e col⁸ compararam fosinopril a placebo em estudo duplo-cego multicêntrico em 418 hipertensos leves/moderados (pressão diastólica entre 95-114 mmHg). A administração randomizada de 5, 10, 20 ou 40 mg 1x/dia de fosinopril ou placebo durante 12 semanas evidenciou que o fosinopril em todas as doses estudadas determinou reduções pressóricas significativamente maiores do que o placebo. As doses de 20 e 40 mg 1x/dia determinaram reduções similares na pressão arterial. A incidência de efeitos adversos foi semelhante com fosinopril e placebo, exceto com relação a tosse que foi relatada por 2,7% dos pacientes tratados com fosinopril e não teve

Hospital das Clínicas, Disciplina de Nefrologia e Cardiologia
INCOR - FMUSP

Correspondência: Décio Mion Jr Incor -
Av Dr. Enéas C. Aguiar, 44
05403 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 24/4/92
Aceito em 8/6/92

Tabela I - Principais características dos inibidores da ECA (adaptado ref 7)

	captopril	quinapril	enalapril	perindopril	benazepril	cilazapril	ramipril	lisinopril	fosinopril
ligação Zn	sulfidril	carboxil	carboxil				carboxil		fosforil
pró-droga	não	sim	sim				não		sim
eliminação	renal	hepática	renal				renal		renal+hepática

relatos entre os que receberam placebo. As alterações nos exames laboratoriais não tiveram significado clínico e não foram relacionadas à dose.

O efeito aditivo do fosinopril aos diuréticos comparado ao do placebo foi estudado por Ward e col⁹ em estudo multicêntrico, duplo-cego. Após 4-6 semanas de tratamento com clortalidona, 247 pacientes que mantinham pressão arterial diastólica \geq 92 mmHg receberam 5, 10, 20 mg/dia de fosinopril ou placebo de maneira randomizada. Após 8 semanas de tratamento, as reduções médias da pressão arterial diastólica foram significativamente maiores com fosinopril 5, 10 ou 20 mg/dia (9,2%, 9,5% e 12,4%, respectivamente) do que com placebo (6%). Não houve diferença nas respostas entre um pequeno grupo de pacientes negros quando comparados aos brancos. A incidência total de efeitos adversos foi semelhante entre o fosinopril (14%) e placebo (9%). A incidência de hipocalcemia foi maior em pacientes que receberam placebo e clortalidona (9,5%) do que em pacientes que receberam fosinopril e clortalidona (2,5%).

Se a sua eficácia e incidência de efeitos colaterais é maior, menor, ou semelhante à das outras drogas já conhecidas da mesma classe e de outras classes. Se pode ser associada a outros anti-hipertensivos e se eles aumentam a sua potência para reduzir a pressão arterial - Clementy e col¹⁰ compararam a eficácia do fosinopril à da nifedipina em estudo multicêntrico, duplo-cego, com período placebo, com 104 hipertensos idosos (60-80 anos) leves/moderados (pressão arterial sistólica supina entre 170-210 mmHg e pressão arterial diastólica supina entre 95-115 mmHg). O fosinopril, administrado na dose de 10 mg/dia, mostrou atividade anti-hipertensiva comparável à nifedipina de liberação lenta na dose de 20 mg 2x/dia durante 8 semanas de tratamento. O fosinopril determinou 27% de efeitos colaterais relatados pelos pacientes e a nifedipina 40%. Os efeitos adversos mais comuns com nifedipina foram cefaléia, edema e "flush" e com fosinopril foram cefaléia e "flush".

A análise comparativa do fosinopril na dose inicial de 10 mg/dia e do enalapril na dose inicial de 5 mg/dia foi efetuada por Goldstein e col¹¹ em estudo multicêntrico, duplo-cego com período placebo. As doses foram dobradas após 4 semanas

quando não houve controle pressórico e foi associada clortalidona 25 mg 1x/dia nas 4 semanas subsequentes caso ainda não houvesse controle. Em 241 hipertensos leve/moderados (pressão diastólica entre 95-109 mmHg) as duas drogas reduziram a pressão arterial de modo similar. Na 4ª semana de tratamento necessitaram dobrar a dose 66% dos pacientes que receberam fosinopril e 73% dos com enalapril. A associação de clortalidona foi necessária em 52% dos pacientes dos dois grupos. O fosinopril reduziu a pressão diastólica em 5,8%, 6,9% e 8,9% e o enalapril em 5,6%, 7,1% e 9,8% nas semanas 4, 8 e 12, respectivamente, considerando-se a medida da pressão arterial realizada 24 h após a última dose da droga. Não houve alteração significativa na frequência cardíaca com as drogas. Tanto o fosinopril quanto o enalapril foram bem tolerados: efeitos adversos ocorreram em 21% dos pacientes tratados com fosinopril e em 14% dos tratados com enalapril, sendo os mais comuns cefaléia, tontura e fadiga. Em pequeno grupo de pacientes negros as respostas hipotensoras com fosinopril (6%) foram semelhantes às do enalapril (8,2%).

A comparação da eficácia do fosinopril com a dos betabloqueadores foi realizada por Miller e col¹² utilizando o propranolol como droga de referência da classe dos betabloqueadores. Fosinopril foi administrado na dose de 20mg/dia e o propranolol 40 mg 2x/dia a 111 pacientes com hipertensão moderada a grave (pressão arterial diastólica na posição sentada de 100 a 120 mmHg após 2 a 6 semanas de clortalidona 25 mg/dia). Após 12 semanas de tratamento as duas drogas determinaram reduções equivalentes na pressão arterial, sendo de 16,3% com fosinopril e 15,9% com propranolol. A frequência cardíaca mostrou redução significativamente maior com propranolol. Os efeitos adversos mais frequentes com fosinopril foram tosse e secura na boca, ao passo que com propranolol foram fadiga e distúrbios do sono. Nos pacientes negros fosinopril determinou redução pressórica semelhante ao propranolol (14% vs. 11%, respectivamente).

Anderson e col¹³ analisaram 54 pacientes que completaram 24 meses de tratamento com fosinopril 10-80 mg/dia com ou sem diurético e verificaram que o fosinopril mantém o seu efeito anti-hipertensivo a longo prazo sem aparecimento de tolerância.

Se o tempo de ação é longo, permitindo administração única diária, favorecendo a aderência ao tratamento pela comodidade posológica, ou se há necessidade de várias tomadas diárias - O fosinopril tem se mostrado eficaz com administração única diária. Pool e col⁸ e Anderson e col¹³ demonstraram a eficácia anti-hipertensiva do fosinopril em dose única diária em estudos duplo-cegos controlados com placebo em pacientes com hipertensão leve/moderada.

O pico de inibição da atividade da ECA com fosinopril ocorreu 1 h após administração de dose oral única de 10, 20 e 40 mg a voluntários sadios. A supressão ($\geq 90\%$) se manteve por 24 h após a dose de fosinopril¹⁴. Com doses repetidas de fosinopril, a atividade da ECA permaneceu indetectável por mais 24 h após a interrupção do tratamento. Embora não esteja estabelecida a relevância clínica da afinidade dos inibidores da ECA pelos vários órgãos, o fosinopril mostrou atividade inibitória mais prolongada no miocárdio e tecidos cerebrais do que os outros inibidores em estudos em ratos espontaneamente hipertensos.

Se após administração a ação hipotensora se inicia rapidamente e se a formulação da droga permite redução suave da pressão arterial sem induzir hipotensão indesejável - Hipotensão ortostática ocorre raramente com fosinopril. Ward e col⁹ analisaram a resposta pressórica aguda durante 4 h após administração da primeira dose de 5, 10, 20 mg de fosinopril ou placebo. Verificaram que após 3 h as reduções com as várias doses de fosinopril foram significativamente maiores do que com placebo. As médias das reduções máximas de pressão diastólica na posição sentada foram 9% com placebo e 11, 12 e 16% com 5, 10 e 20 mg de fosinopril, respectivamente. Portanto, as quedas pressóricas com 5 e 10 mg de fosinopril são bastante suaves, ao passo que com 20 mg a queda se mostra mais intensa.

Se a via de excreção é renal, hepática ou renal+hepática e se há necessidade de correção de dose na presença de insuficiência renal e/ou hepática - A maioria dos inibidores da ECA são excretados primariamente pelo rim e a dosagem precisa ser ajustada em pacientes com insuficiência renal e em pacientes idosos com redução da função renal. O fosinopril é eliminado em iguais proporções pelas vias renal e hepática em indivíduos com função renal normal. Em pacientes com função renal reduzida (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min) a comparação do acúmulo de fosinoprilato 10 mg, enalaprilato 5 mg e lisinopril 5mg administrados 1x/dia durante 10 dias evidenciou que o fosinoprilato não se acumulou significativamente ao passo que o enalaprilato mostrou acúmulo de 1,8 vezes e o

lisinopril 2,6 vezes¹⁵ (fig. 1). Portanto, ao contrário dos outros inibidores da ECA eliminados primariamente pelo rim, o fosinopril não necessita ajuste de dosagem em pacientes com função renal comprometida^{16,17} (fig 2). Assim também, as doses geralmente utilizadas em hipertensos adultos podem ser adequadas para pacientes idosos sem relação com o grau de redução da função renal com a idade. Levinson e col¹⁸ compararam o acúmulo de fosinoprilato 10 mg em indivíduos idosos (65 a 74 anos) e jovens (20 a 35 anos) com função renal e hepática clinicamente normais e não verificaram diferenças na cinética em jovens e idosos. A razão para ausência de acúmulo com fosinopril é a sua dupla via de eliminação e compensação hepatobiliar parcial. À medida que a função renal declina, a proporção de

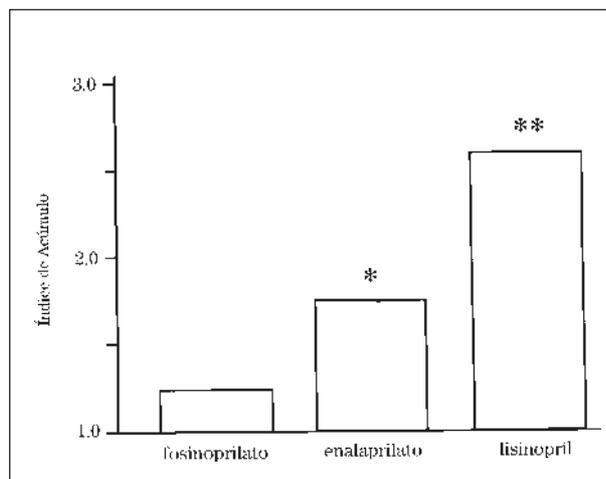


Fig. 1 - Índices de acúmulo (relação dos valores da área sob a curva no dia 10:dia 1) para fosinoprilato 10 mg, enalaprilato e lisinopril após administração de fosinoprilato 10 mg, enalapril 2,5 mg ou lisinopril 5 mg 1X/dia durante 10 dias a 35 pacientes com insuficiência renal crônica moderada grave. Diferença estatisticamente significativa vs fosinoprilato: = $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ Adaptado da ref 15.

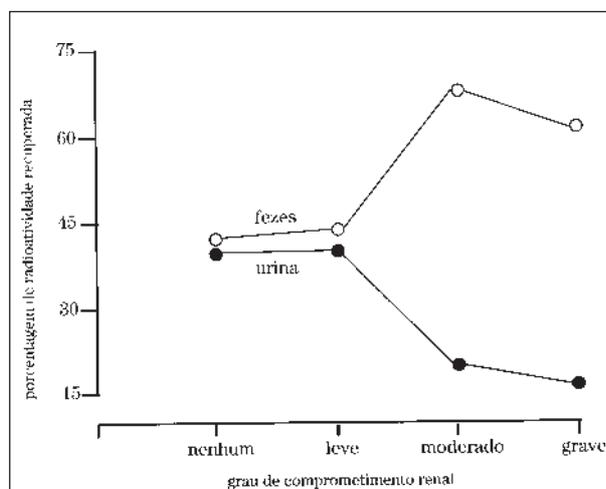


Fig. 2 - Porcentagem da radioatividade recuperada na urina e fezes após administração de dose intravenosa de (^{14}C) -fosinoprilato a pacientes com vários graus de insuficiência renal (nenhum: clearance de creatina = 99 ml/min; leve = 60 ml/min; moderado = 32 ml/min; grave = 16 ml/min). Adaptado da ref 17.

fosinoprilato eliminado na urina diminui ao passo que a proporção excretada nas fezes aumenta. Desta maneira, o clearance corpóreo total do fosinoprilato é mantido apesar da redução da função renal. Em pacientes com insuficiência hepática existe uma mudança parcial em direção à eliminação renal¹⁹.

Se a droga mantém o padrão circadiano de comportamento da pressão arterial - Mallion e col²⁰ estudaram a monitorização ambulatorial da pressão arterial em 40 hipertensos (pressão diastólica \geq 95 mmHg) antes e após 6 semanas de tratamento randomizado com 10 e 20 mg de fosinopril 1x/dia. A média da pressão arterial sistólica/diastólica diminuiu 18,8/9,3 mmHg com 20 mg de fosinopril e 8,2/10,2 mmHg com 10 mg de fosinopril, mantendo o padrão circadiano.

Se o perfil hemodinâmico é adequado - Oren e col²¹ mostraram que fosinopril 10-40mg 1x/dia administrado a hipertensos leves/moderados sem hipertrofia ventricular esquerda reduziu o índice de massa ventricular esquerda e determinou redução na resistência periférica total de 18%. Zusman e col²² também relataram melhora na performance diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo.

Waldemar e col²³ demonstraram que em hipertensos tratados com clortalidona 25 mg durante 1 mês, a associação de fosinopril 10-40 mg/dia durante 3 meses não alterou o fluxo sanguíneo cerebral, apesar da redução significativa da pressão arterial. Além disso, o fosinopril 10-40 mg/dia durante 3 meses manteve ou induziu melhora no fluxo plasmático renal e no ritmo de filtração glomerular e diminuiu significativamente a resistência vascular renal em hipertensos essenciais²¹,

Se existem diferenças na resposta hipotensora com relação a raça ou idade - Não há relatos de diferenças nas respostas entre jovens e idosos, assim como entre grupos de negros e brancos, embora todos estudos tenham incluído número pequeno de negros.

Portanto, o fosinopril mostrou, nos vários estudos analisados, que é eficaz no tratamento da hipertensão arterial quando empregado isolado ou em combinação com outros agentes como diuréticos. Os estudos comparativos evidenciam que a eficácia de 10-40 mg 1x/dia de fosinopril é similar ao propranolol 40-80 mg 2x/dia, enalapril 5-10 mg 1x/dia ou nifedipina de liberação lenta 20 mg 2x/dia. Ademais, além de exibir potência anti-hipertensiva prolongada e baixa incidência de efeitos colaterais, o fosinopril caracteriza-se por apresentar dupla via de eliminação, característica única entre os vários inibidores da ECA.

Assim, graças a essas características favoráveis, temos oportunidade, também no Brasil, de utilizar o fosinopril e adquirir a experiência necessária com esta nova droga para podermos realizar uma escolha criteriosa e indicação precisa do tratamento anti-hipertensivo para os nossos pacientes.

Referências

1. Mion Jr D, Silva HB, Mareondes M - Captopril na terapêutica da hipertensão resistente. Estudo multicêntrico. Arq Bras Cardiol, 1983; 40: 363-7.
2. Ribeiro AB, Alves F^o G, Almeida FA, Kohlmann Jr O, Stella SR, Ramos OL - Captopril no tratamento c/linico da hipertensão, renova eular. Rev Ass Med Bras, 1980; 26: 223-6.
3. Kaplan NM - Clinical hypertension, 5th ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1990.
4. Joint National Committee 1988 The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Int Med, 1988;148: 1023-38.
5. De Forrest JM, Waldron TL, Harvey C, et al Fosinopril, a phosphinic acid inhibitor of angiotensin I converting enzyme: in vitro and pre-clinical in vivo pharmacology. J Cardiovasc Pharmacol, 1989; 14: 730-6.
6. Dean AV, Kripalani KJ, Everett DW, Migdalof Bll - Disposition of fosinopril sodium (F) in bile duct-cannulated (BDC) rats. Abstract. Pharm Res, 1986; 3(suppl): 152S.
7. Weber MA Overvic of fosinopril - a novel ACE inhibitor. Drug Investigation, 1991; 3(suppl 4): 3-11.
8. Pool JL - Antihypertensive effect of fosinopril, a new angiotensin c onverting enzyme inhibitor: findings of the Fosinopril Study Group 11. Clin Therap, 1990; 12: 520-33.
9. Ward TD - The additive effect of fosinopril in patients taking chlortalidone for the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. A multicenter, placebo-controlled, dose-response study Drug Investigation, 1991; 3(suppl 4): 25-31.
10. Clementy J - Double blind, randomised study of fosinopril vs nifedipine SR in the treatment of mild-to-moderate hypertension in elderly patients. Drug Investigation, 1991; 3(suppl 4): 45-53.
11. Goldstein RJ - A multicenter, randomised, double blind, parallel comparison of fosinopril sodium and enalapril maleate for the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. Drug Investigation, 1991; 3(suppl 4): 38-44.
12. Miller WE - Randomised, double-blind, comparison of fosinopril and propranolol added to diuretic therapy for the treatment of moderate-to-severe hypertension. Drug Investigation, 1991; 3(suppl 4): 32-37.
13. Anderson RJ, Duchin KL, Gore RD et al - Once-daily fosinopril in the treatment of hypertension. Hypertension, 1991; 17: 636-42.
14. Duchin K, TU J, Frantz M et al - Pharmacokinetics, safety and pharmacologic effects of fosinopril sodium, an angiotensin-converting enzyme inhibitor in healthy subjects. J Clin Pharmacol, 1991; 31:58-64.
15. Siea DA, Cutler RE, Palmer RJ, Ford NF Comparison of the steady state pharmacokinetics of fosinopril, lisinopril and enalapril in patients with chronic renal insufficiency. Clin Pharmacol, 1991; 20: 420-7.
16. Singhvi SM, Duchin K1., Morrison RA et al - Disposition of fosinopril sodium in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol, 1988; 26: 9-15.
17. Hui KK, Duchin KL, Kripalani KJ, Chan D et al - Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. Clin Pharmacol and Therap, 1991; 49: 457-67.
18. Levinson B, Sugarman AA, Couchman T et al Adverse effects of fosinopril have no influence on the kinetics of active diacid of fosinopril. J Clin Pharmacol, 1986; 26: 555.
19. MacLeod CM, Bartley EA, Kripalani KJ, Marino MR Effect of hepatic function on disposition of fosinopril in humans. Abstract. J Clin Pharmacol, 1990; 30:8'39.
20. Mallion JM, Vaisse B The duration of action and efficacy of fosinopril in the treatment of mild to moderate hypertension. Abstract. Second International Symposium on ACE inhibition, London, 1991.
21. Oren S, Messerli FH, Grossman E, Garavaglia GE, Frohlich ED - Intermediate and short term cardiovascular effects of fosinopril, a

- new angiotensin-converting-enzyme inhibitor, in patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 1183-7.
22. Zusman RM, Christensen DM, Higgins J, et al - Fosinopril improves left ventricular systolic and diastolic function. *Clin Res*, 1990; 38: 554A.
23. Waldemar G, Paulson OB - Angiotensin converting enzyme inhibition and cerebral circulation - a review. *Br J Clin Pharmacol*, 1989; 28: 177S-182S.
-