

Ramipril, Novo Antagonista da Enzima Conversora da Angiotensina

Andrejus Korolkovas, Dagoberto C. Brandão, Fábio Rosito
São Paulo, SP

O ramipril, inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) de segunda geração, foi desenvolvido nos laboratórios da Hoechst, por Teetz e col. em 1983¹. Em seguida, vários autores estudaram sua farmacologia e farmacocinética e o submeteram a ensaios clínicos preliminares². Em 1988, Omosu e col. pesquisaram sua farmacologia geral³. No mesmo ano sua toxicologia foi investigada por Donaubauer e Mayer⁴. Zabłudowski e col. compararam sua eficácia e segurança com as do enalapril em pacientes portadores de hipertensão essencial leve a moderada⁵.

Histórico

O ramipril corresponde ao ácido [2S-[1[R*(R*)], 2a, 3ab, 6ab]]-1-[2-[[1-etoxicarbonil]-3-fenilpropil] amino]-1-oxopropil] octaidrociclopenta [b]pirrol- 2 carboxílico. É produto da modificação molecular do enalapril, do qual diverge apenas por apresentar anel bicíclico em vez de monocíclico na extremidade heterocíclica (fig. 1). O enalapril, por sua vez, resultou da variação estrutural do captopriló. É de justiça lembrar que o precursor da descoberta dos inibidores da ECA foi o pesquisador brasileiro Sérgio H. Ferreira, junto com alguns colegas, na década de 1960, conforme relatam Korolkovas e Lima⁶.

Cada vez mais os inibidores da ECA vêm se constituindo em fármacos que podem ser empregados como primeira escolha no tratamento monoterápico da hipertensão arterial. Por isso vários pesquisadores vêm dedicando-se à síntese e ensaio de novos análogos, congêneres e homólogos do captopril. No seu planejamento utilizam o método da modificação molecular^{7,8}, inclusive a latenciação. Mais recentemente, nessas pesquisas está sendo usada a modelagem molecular⁹. Dessa investigação resultaram vários inibidores da ECA. Alguns são comercializados no Brasil: benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril e ramipril (fig. 1).

Outros ou já entraram na terapêutica em alguns países ou continuam sendo avaliados^{6,9,10}. Dentre os cer-

ca de 80 inibidores da ECA de segunda geração, os mais promissores são: alacepril, ceronapril, delapril, enalaprilat, espirapril, imidapril, indolapril, moveltipril, pentopril, perindopril, quinapril, utibapril e zofenopril.

Os inibidores da ECA em geral apresentam *dois* grupos ácidos, um deles latente, por encontrar-se

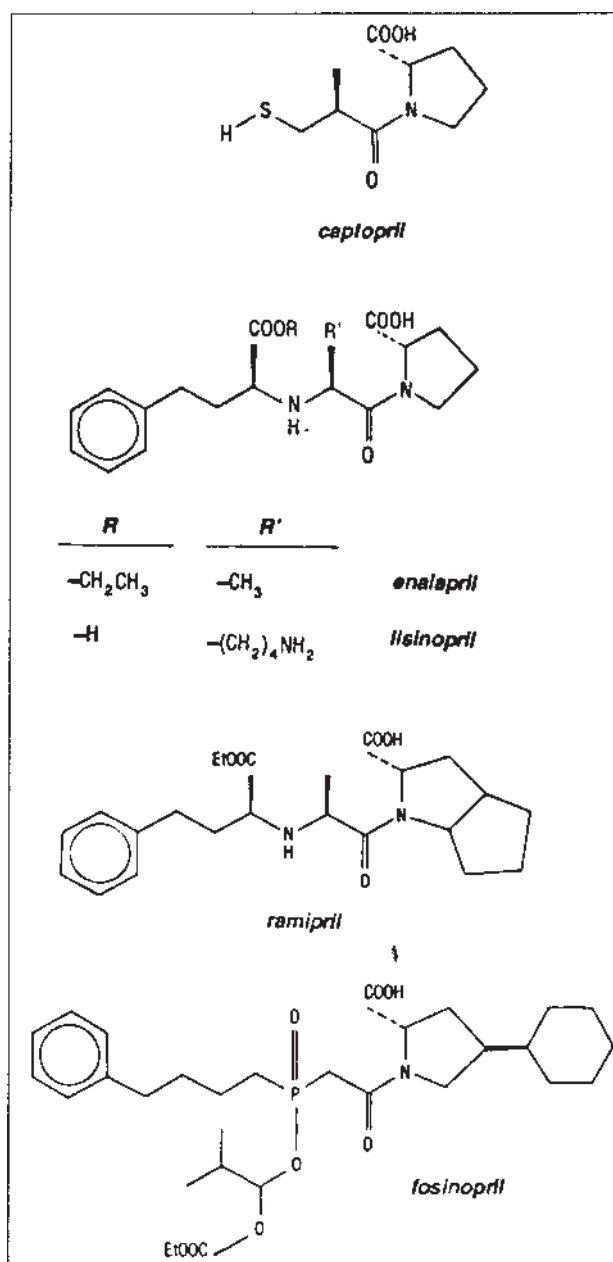


Fig. 1 - Estrutura química do ramipril e de alguns inibidores da ECA comercializados no Brasil.

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP e Hoechst do Brasil Química e Farmacêutica S.A.

Correspondência: Andrejus Korolkovas

R. Edson, 1272 - 04618-035 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 3/9/92

Aceito em 18/11/92

esterificado. *In vivo*, principalmente no fígado, o grupo éster é hidrolisado, liberando o segundo grupo ácido. Os que têm um grupo ácido esterificado são, portanto, pró-fármacos. Via de regra são ativos, ou mais ativos, apenas os compostos que têm dois grupos ácidos livres. Os nomes oficiais dos pró-fármacos terminam em *pril*; os dos fármacos ativos, em *prilat*.

O centro ativo da ECA contém um íon zinco, que é envolvido no processo catalítico¹¹. A intensidade da ação farmacológica e, portanto, a potência dos inibidores da ECA depende da força de ligação do ligante zinco e do número de locais ligantes adicionais; isto também parece influir na cinética de eliminação¹¹.

A penetração tecidual, a biotransformação e a via de eliminação destes fármacos, por sua vez, podem ser determinadas pelo tamanho, conformação e lipofilicidade das moléculas¹¹. De acordo com o ligante do íon zinco da ECA, seus inibidores podem ser distribuídos em três classes químicas principais¹² (fig 2).

A primeira classe é constituída por aqueles que contêm o grupo sulfidríla: alacepril, captopril, moveltipril, pivopril, rentiapril e zofenopril. Os novos membros desta classe têm início de ação lento e duração mais longa que o captopril, cujos efeitos adversos são, em parte, atribuídos à presença do grupo sulfidríla.

A segunda classe, que é a maior, contém o grupo carboxila. Este é ligante relativamente fraco, o que é compensado pela presença de dois ou mais locais ligantes. Isso torna estes fármacos mais potentes e de duração mais longa que o captopril. Os membros desta classe são: benazepril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, espirapril, imidapril, indolapril, lisinopril, pentopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril e utibapril. Com exceção do enalaprilat, são todos pró-fármacos que, *in vivo*, sobrem biotransformação, princi-

palmente no fígado, gerando os diácidos ativos.

A terceira classe contém o grupo fosfonila. É, por enquanto, a menos numerosa: ceronapril e fosinopril. O primeiro não é pró-fármaco, mas o fosinopril é biotransformado, sobretudo na mucosa gastrointestinal e no fígado, ao diácido ativo, o fosinoprilat.

Várias revisões foram publicadas sobre os inibidores da ECA, em geral^{10,12,13}, e sobre o ramipril, em particular^{14,15}.

Atividade Farmacológica

As pesquisas comprovaram que o ramipril é anti-hipertensivo eficaz e potente, cuja ação persiste por 24h, devido às suas características químicas e farmacocinéticas que lhe conferem alta especificidade e afinidade pela enzima conversora, sendo que sua ligação é prolongada e de dissociação bifásica. Em modelos animais, o ramipril foi capaz de impedir a ocorrência de hipertensão reno-vascular aguda.

Verificou-se também que o ramipril apresenta a capacidade de inibir o sistema renina/angiotensina, tanto no sistema circulatório quanto nos tecidos. Isso permite importante ação na proteção dos órgãos de risco compreendidos na síndrome hipertensiva¹⁶.

Efeito na função cardiovascular - O perfil hemodinâmico do ramipril foi investigado em estudo realizado com cães anestesiados, divididos em dois grupos:

Um com dieta normossódica e outro com depleção de sódio induzida por furosemida. A todos os cães administrou-se ramipril por via intravenosa na dose de 1mg/kg durante sete dias¹⁷.

Quinze min. após a injeção observou-se redução significativa da pressão arterial, especialmente no grupo de cães com depleção sódica. Os demais parâmetros estão expostos na tabela 1. Da mesma forma a atividade da ECA foi reduzida a níveis praticamente indetectáveis em ambos os grupos e a resposta à bradicinina foi potencializada também em dois grupos, o que representa indicador *in vivo* do grau de inibição da ECA.

Em estudos clínicos recentes, verificou-se que pré-tratamento de dois a três dias com 5mg de ramipril com dose diária única administrada a pacientes hipertensos que iriam submeter-se à cirurgia vascular induziu aumento na atividade reninóide nas artérias carótida e renal, em comparação com pacientes normo e hipertensos que não receberam ramipril antes da cirurgia¹⁸.

Efeitos renovasculares - Injeções intra-aórticas de 0,1mg/kg de ramipril em ratos anestesiados aumentaram de maneira significativa o fluxo renal e diminuíram a resistência vascular intra-renal, sem que ocorressem alterações da pressão arterial sistêmica¹⁷.

Efeitos no sistema renina/angiotensina tecidual - O conceito tradicional do sistema renina/angiotensina considera-o como verdadeiro sistema endócrino plasmático. Dados recentes demonstram, entretanto, que

Centro ativo da enzima conversora da angiotensina

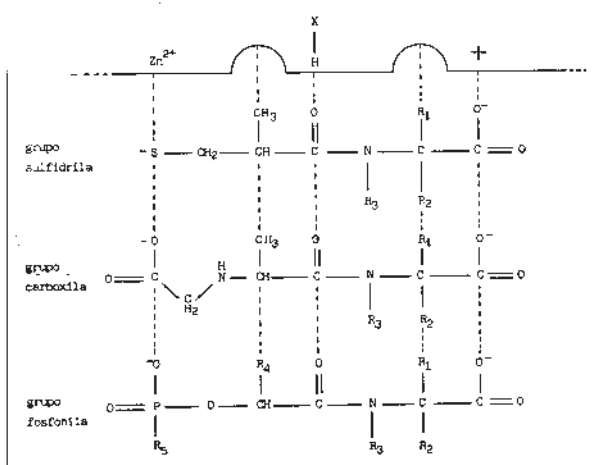


Fig. 2 - Representação esquemática das estruturas químicas das três classes de inibidores da ECA e da interação deles com o centro ativo desta enzima.

Tabela I - Parâmetros cardiovasculares em cães anestesiados com dieta normal ou depleção de sódio, após aplicação intravenosa de 1mg/kg de ramipril ¹⁷					
	Dieta normal (n=5)		Depleção do sódio (n=5)		
	Valor Inicial	Alteração	Valor Inicial (%)	Alteração (%)	
* LVP (mmHg)	126 ± 9	- 7*	132 ± 6	- 23*	
Pressão Sistólica (mmHg)	154 ± 11	- 9*	155 ± 9	- 26*	
Pressão Diastólica (mmHg)	94 ± 9	- 9*	90 ± 7	- 26*	
* MAP (mmHg)	120 ± 9	- 8*	118 ± 7	- 26*	
* PAP (mmHg)	19 ± 3	1	21 ± 3	- 7	
dp/dt (mmHg/s)	3700 ± 276	- 9	4460 ± 352	- 14*	
* CBF (ml/min)	16 ± 0,5	± 0	17 ± 1	- 8	
* CO (l/min)	1,66 ± 0,14	3	1,34 ± 0,14	- 12	
* TPR (din x s x cm ⁻⁵)	6084 ± 613	- 12	7280 ± 820	- 16*	
* HR (min ⁻¹)	150 ± 5	± 0	161 ± 5	- 3	

* p <0,05 quando comparadas as alterações ocorridas 15 minutos após a injeção
LVP = pressão de pico do ventrículo esquerdo; MAP = pressão arterial média; PAP = pressão da artéria pulmonar; CBF = fluxo sanguíneo coronariano; CO = débito cardíaco; TPR = resistência periférica total; HR = frequência cardíaca

a angiotensina e possivelmente a renina são biossintetizadas em diversos tecidos¹⁹.

Isso significa que as concentrações locais de angiotensina II podem exceder às do plasma, desempenhando importante papel no controle da resistência vascular, bem como das funções cardíaca e renal.

Os estudos realizados com ratos hipertensos visam à determinação da atividade do ramipril, na dose de 10mg/kg/dia, na inibição dos sistemas renina/angiotensina teciduais, evidenciaram atuação em todos os órgãos avaliados, em maior ou menor intensidade²⁰ (fig. 3).

Essa redução da atividade da ECA tecidual após o tratamento sistêmico com ramipril sugere inibição da síntese da angiotensina II nos tecidos²¹.

Efeito sobre as arritmias cardíacas - Estudos com animais comprovaram que o ramipril, na dose de 1mg/kg em administração única por via oral, foi capaz de diminuir a incidência e duração de arritmias reperfusionais²² (fig 4).

Efeito sobre a função e metabolismo cardíacos - Nos animais avaliados o ramipril foi capaz de influenciar de maneira positiva os parâmetros hemodinâmicos, com fluxo coronariano e pressão do ventrículo esquerdo, sem acarretar alterações significativas na frequência cardíaca²². Resultados análogos foram obtidos em ensaios clínicos²³.

Observou-se também redução da atividade de desidrogenase láctica e creatinoquinase, bem como diminuição nos níveis de ácido láctico. O glicogênio, ATP e fosfato de creatinina também aumentaram significativamente, ao passo que os níveis de lactato diminuíram²² (fig 5).

Obtiveram-se efeitos benéficos similares na função e metabolismo cardíacos de ratos perfundidos com bradicinina. Mesmo em doses baixas, insuficientes para

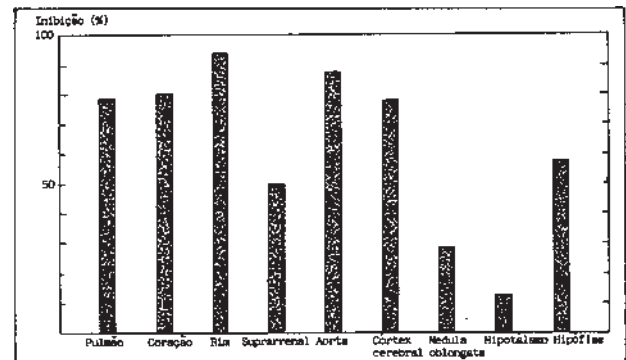


Fig. 3 - Percentual de inibição da ECA tecidual após quatro semanas de tratamento oral de ratos com hipertensão espontânea com 10mg/kg/dia de ramipril²⁰.

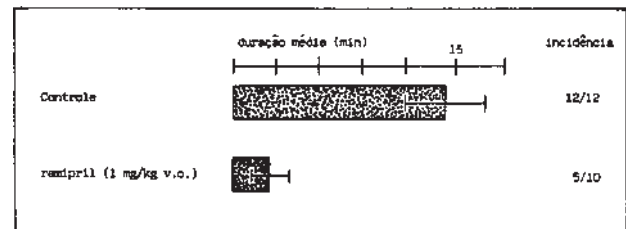


Fig. 4 - Efeitos do pré-tratamento oral com ramipril, em arritmias reperfusionais em corações isquêmicos isolados de ratos²².

influenciar os parâmetros hemodinâmicos, a bradicinina exerceu efeito antiarrítmico e melhorou o metabolismo cardíaco²².

Os efeitos cardioprotetores do pré-tratamento com ramipril ou bradicinina foram abolidos quando se utilizou simultaneamente um antagonista da bradicinina.

Efeito sobre a hipertrofia cardíaca - Estudos com animais portadores de estenose aórtica cirúrgica demonstraram que o tratamento com ramipril, tanto na dose anti-hipertensiva (1mg/kg) quanto na não anti-hipertensiva (10mcg/kg), foi capaz de prevenir e regredir a ocorrência de hipertrofia do ventrículo esquerdo²⁴ (fig. 6).

Emprego Clínico (Indicações)

O ramipril está indicado no tratamento da hipertensão arterial leve a moderada, em que é capaz de promover efetivo controle dos níveis de pressão com dose baixa e administração diária única, tendo em vista suas características físico-químicas e afinidade pela ECA. Isso foi comprovado em diversos ensaios clínicos recentes^{13,18,25,26}.

Além disso, o ramipril, por atuar diretamente nos sistemas renina/angiotensina dos órgãos-alvo comprometidos pela síndrome hipertensiva, é capaz de promover proteção efetiva ao coração, rins e vasos, tanto em animais^{24,27} quanto no homem²⁸.

Tendo em vista seus parâmetros de biotransformação e biodisponibilidade, o ramipril não necessita de ajustes posológicos conseqüentes a variáveis como idade, sexo e peso; somente nos casos de insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30ml/min) a dose deve ser ajustada individualmente^{10,15}.

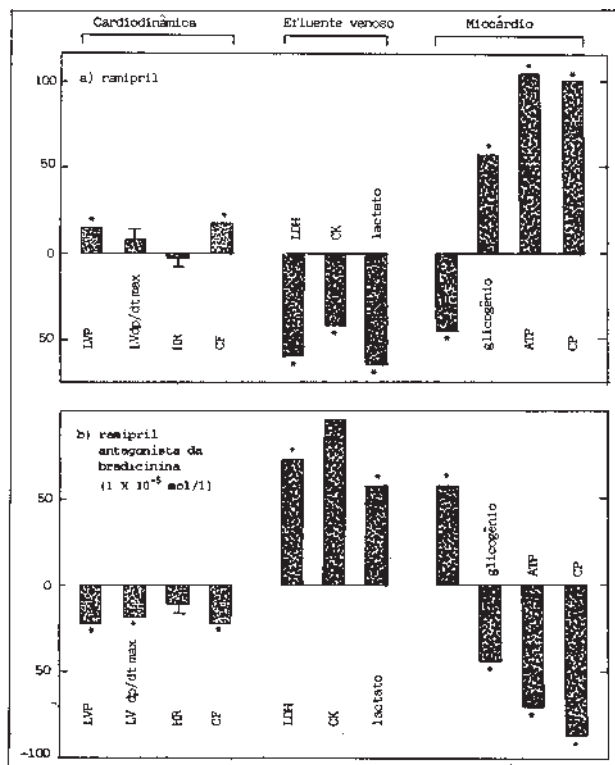


Fig. 5 - Efeitos do pré-tratamento oral com ramipril (1mg/kg) nos valores cardiodinâmicos, do efluente venoso e do metabolismo do tecido miocárdico²². (\pm D vs controle; * $p < 0,05$); a) ramipril; b) ramipril + antagonista de bradicina (adicionado à perfusão)³⁸.

Mecanismo de ação

Diversas pesquisas foram realizadas para elucidar o mecanismo de ação dos inibidores da ECA, em geral^{29,30}, e do ramipril, em particular^{14,31}. Os resultados dessas pesquisas apoiam a hipótese de que o efeito anti-hipertensivo causado pelos inibidores da ECA decorre da

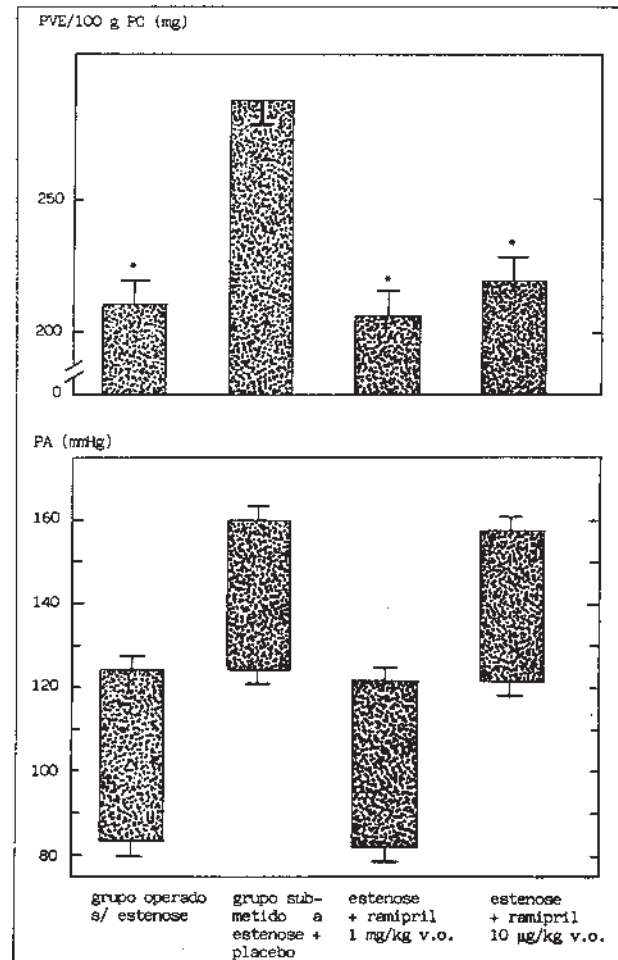


Fig. 6 - Efeitos do tratamento anti-hipertensivo no peso do ventrículo esquerdo (PVE: n=15/grupo) e pressão arterial (PA: n=20/grupo) em ratos submetidos a estenose aórtica portadores de hipertrofia ventricular (grupo tratado tardiamente)²⁴, * $p < 0,05$ do que os valores observados no animais que receberam placebo (PVE) ou operados com estenose (PA).

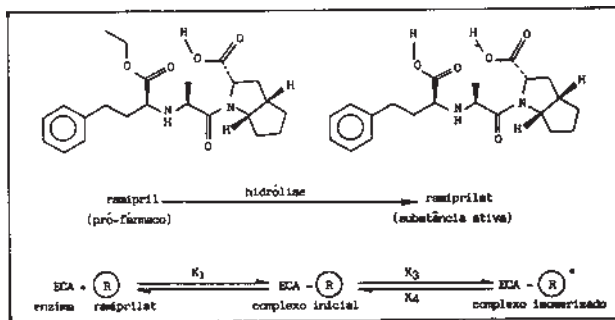
redução dos níveis de angiotensina II no soro e localmente nos órgãos-alvo da hipertensão: coração, parede vascular, rins e cérebro.

O ramipril é um pró-fármaco. Torna-se ativo após ser absorvido e hidrolisado no fígado ao diácido ramiprilat³⁴. Este, devido ao seu anel pentano, é, pelos menos, 23 vezes mais lipofílico do que o enalaprilat^{29,32} e apresenta alta afinidade pela ECA, à qual se liga competitiva e reversivelmente (fig. 7). A afinidade da ECA, *in vitro*, pelo ramiprilat é 7 vezes mais alta do que pelo enalaprilat e 47 vezes mais alta do que pelo captopril³².

O mecanismo de ação do ramiprilat é bifásico. De início forma-se rapidamente o complexo ECA-ramiprilat. Em seguida, o complexo ECA-ramiprilat sofre reação de isomerização lenta, formando o complexo ECA-ramiprilat estável, que se dissocia muito lentamente. De fato, este complexo dissocia-se 6 vezes mais lentamente do que o complexo ECA-enalaprilat e 72 vezes mais lentamente do que o complexo ECA-captopril (tab. II). Essa

velocidade de dissociação lenta do complexo isomerizado determina a alta potência farmacológica e a ação prolongada do fármaco, o que permite regime de apenas uma dose diária³².

Os efeitos hemodinâmicos benéficos do ramipril, segundo estudos recentes^{15,33}, parecem indicar que níveis teciduais da ECA e angiotensina II (sobretudo na musculatura) são mais importantes do que os níveis plasmáticos. Embora alguns pesquisadores julguem que a inibição da ECA central pelo ramipril desempenha papel em baixar a pressão arterial, as provas não são concludentes. A queda da pressão arterial é atribuída à diminuição de angiotensina II no soro e também localmente nos órgãos de risco da hipertensão: coração, parede vascular, rins e cérebro^{19,18}. Em outras palavras, o ramipril inibe o sistema renina-angiotensina II (SRA) tanto no plasma quanto nos tecidos. Os efeitos do SRA no plasma, a curto prazo, são: efeito cronotrópico positivo e arritmogênico, vasoconstrição e reabsorção de Na⁺H₂O via secreção da aldosterona. A ação do SRA nos tecidos, a longo prazo, causa os seguintes efeitos: hipertrofia ventricular, hipertrofia vascular e hipertensão



K₁ = Constante de inibição do complexo inicial
K₃ = Constante de isomerização do complexo inicial
K₄ = Constante de dissociação do complexo isomerizado

Fig. 7 - Mecanismo de inibição da ECA pelo ramiprilat³².

intraglomerular. Por inibir a formação da angiotensina II tanto no plasma quanto nos tecidos (fig. 8) o ramipril proporciona redução da pressão arterial e proteção aos órgãos de risco.

Farmacocinética

Após a administração de dose única, por via oral, o ramipril é rapidamente absorvido (no mínimo 56% da dose³⁵) pelo trato gastrointestinal. A presença de alimento não afeta sua biodisponibilidade. Sobre biotransformação, principalmente hepática: por hidrólise, é desesterificado prontamente, liberando o grupo ácido e formando o ramiprilat, que é fármaco ativo^{32,34,35}. A ligação às proteínas é da ordem de 73% para o pró-fármaco e 56% para o fármaco ativo. O fármaco é distribuído rapidamente a todos os tecidos³⁵, atingindo concentrações mais altas no fígado, rins e pulmões do que no sangue.

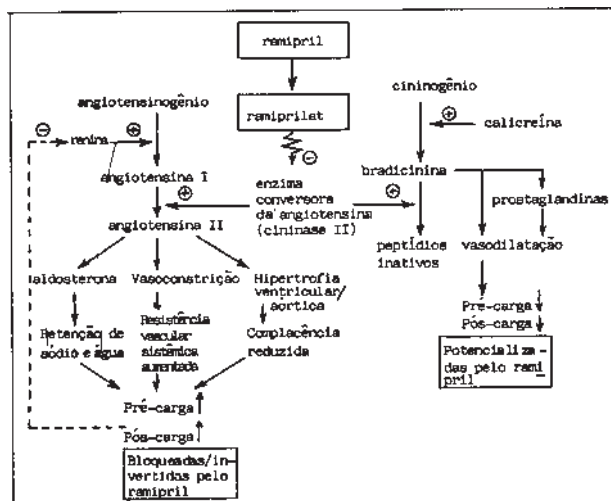


Fig. 8 - Representação simplificada dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e caliceína-quina-prostaglandina, seus efeitos sobre a homeostase e as consequências da administração do ramipril¹⁵.

A concentração plasmática máxima do ramipril (52,2 ± 19,5 mg/l) é atingida em uma hora e a do ramiprilat (33,6 ± 19,3 mg/l) em aproximadamente três horas em pessoas sadias e em pacientes hipertensos^{35,36}.

Tanto o ramipril como o ramiprilat são biotransformados a derivados dicetopiperazínicos (fig. 9), que são excretados em quantidades significativas na urina³⁵, junto com os glicuronídeos do ramipril e do ramiprilat.

Tabela II - Constantes de equilíbrio relativas à inibição da ECA por três inibidores diferentes

Inibidor	K* (pmol/l)	K ₁ (nmol/l)	K ₃ (s ⁻¹)	K ₄ (s ⁻¹)
Ramiprilat	7	10,8	2,8 x 10 ⁻²	1,8 x 10 ⁻⁵
Enalaprilat	50	9,2	1,9 x 10 ⁻²	1,1 x 10 ⁻⁴
Captopril	330	47,0	5,6 x 10 ⁻²	4,0 x 10 ⁻⁴

Valores obtidos em etanossulfonato de hidroxietilpiperazina 50 mmol/l, NaCl 1330 mmol/l, ZnCl₂ 1 mmol/l, pH 7,5

(Fonte: Shapiro R. Riordann JF. Biochemistry 1984; 23: 5225-33).

A taxa de excreção é de 35% para o ramipril e seu glicuronídeo; 53% para o ramiprilat, dos quais um terço como glicuronídeo; 9% para o derivado dicetopiperazínico do ramipril e 35% para o do ramiprilat¹⁰.

A eliminação se dá principalmente pela urina (cerca de 60%) e o resto (cerca de 40%) pelas fezes³⁵. É bifásica. À fase inicial, cuja meia-vida é relativamente curta (1,1 a 4,5h), segue-se a fase terminal, que tem meia-vida longa (110 h)¹⁵. Esta meia-vida longa deve-se à dissociação lenta do complexo ECA-inibidor, o que explica a prolongada duração da atividade inibitória (fig.

10). Não há, porém, acúmulo do fármaco, mesmo com doses repetidas de até 20mg diários¹⁵.

A velocidade de depuração renal é de $126,8 \pm 41,5$ ml/min. Esta velocidade não é afetada nos pacientes portadores de insuficiência renal, mas nestes o fármaco atinge concentrações máximas mais elevadas (a área sob a curva de concentração plasmática — tempo aumenta cerca de quatro vezes), leva mais tempo para atingir estas concentrações e apresenta declínio acentuadamente mais lento nos níveis de ramiprilat plasmático, cuja depuração renal é linearmente relacionada com a depuração de creatinina³⁷. Isso indica que nos pacientes com comprometimento renal grave deve-se reduzir a dose do ramipril.

Nos pacientes com função hepática comprometida, a biotransformação do ramipril em ramiprilat é mais lenta, talvez por diminuição da atividade das esterases hepáticas, mas a atividade da ECA é inibida quase que completamente (95% em relação aos valores basais).

A tabela III expõe as propriedades farmacocinéticas do ramipril e de alguns outros inibidores da ECA³⁸.

Posologia

O ramipril é comercializado na forma de comprimidos. Sua administração é por via oral. Para o tratamento de hipertensão leve a moderada, a dose inicial recomendada—e que é geralmente eficaz—é de 2,5mg uma vez ao dia em pacientes que não estão tomando diuréticos e que não sofrem de insuficiência renal grave ou insuficiência cardíaca congestiva. Para lograr resposta terapêutica ótima, a dose pode ser aumentada a intervalos de duas a três semanas até o máximo de 10mg por dia. Aos pacientes que não respondem satisfatoriamente à dose máxima, deve-se administrar também outro anti-hipertensivo, geralmente um diurético³⁹.

Aos pacientes que sofrem de insuficiência cardíaca congestiva, tanto na presença como na ausência de comprometimento renal, deve-se usar, sob estreita supervisão médica, a dose inicial de 1,25mg ao dia. a fim de reduzir o risco de hipotensão sintomática¹⁴.

Deve-se reduzir a dose também em pacientes com insuficiência renal grave. Nestes casos, a dose inicial deve ser 1,25mg uma vez ao dia quando a depuração de creatinina for menor do que 30ml/min. As doses máximas de manutenção recomendadas são 5 ou 2,5mg uma vez ao dia para os pacientes com valores de depuração da creatinina de 10 a 30 ou menores do que 10ml/min, respectivamente¹⁴.

Contra-indicações

O ramipril é contra-indicado a pacientes que manifestam hipersensibilidade a este fármaco. É também contra-indicado durante a gravidez e a lactação, bem como àqueles que sofrem de edema angioneurótico hereditário ou têm história anterior desta doença¹⁴.

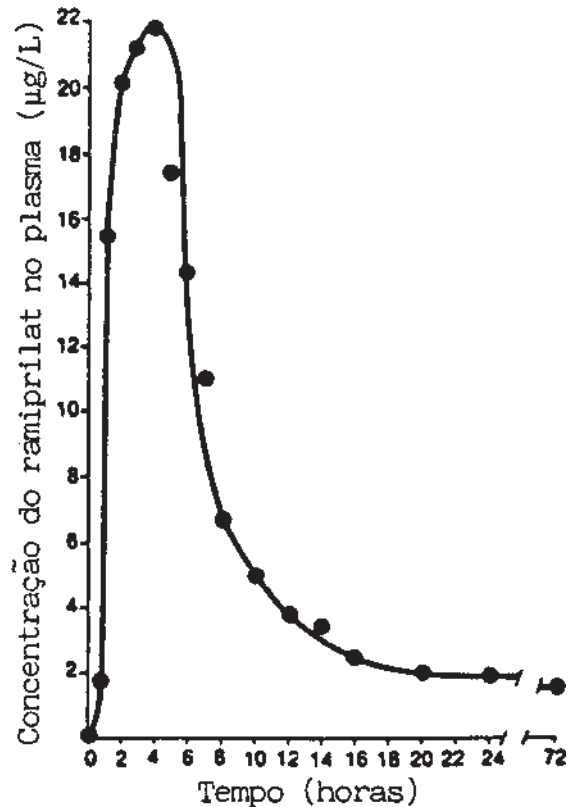


Fig 10 - Concentração plasmática média do ramiprilat após administração oral de uma dose única de 10mg de ramipril em 10 indivíduos sadios. (Fonte: Witte PU, Irmisch R, Hadjü P, Metzger H. Eur J Clin Pharmacol 1984; 27: 577-81).

A exposição fetal aos inibidores da ECA durante o segundo e o terceiro meses da gravidez está associada a hipotensão e perfusão renal diminuída no recém-nascido; já ocorreram casos de anúria fatal.

Efeitos adversos

O ramipril é bem tolerado. A natureza, a gravidade e a frequência dos efeitos adversos que causa são semelhantes aos provocados por captopril e enalapril¹⁴.

Os principais efeitos adversos, comuns a quase todos os inibidores da ECA^{10,13,14}, são: tontura ou vertigem, cefaléia, fadiga ou fraqueza e náusea. Entre os menos fre-

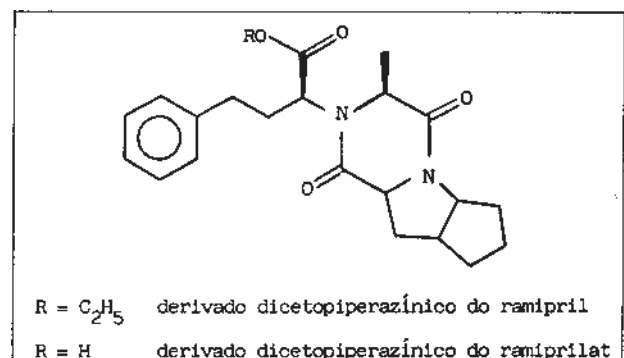


Fig. 9 - Produtos de biotransformação do ramipril³⁵.

Tabela III - Propriedades farmacocinéticas dos inibidores da ECA: captopril, lisinopril, enalapril, ramipril e cilazapril em voluntários sadios³⁸

Variável	Fármaco				
	captopril	lisinopril	enalapril	ramipril	cilazapril
farmacocinética					
Pro-fármaco	não	não	sim	sim	sim
Absorção oral	75%	30%	60%	56%	47-75% ^a
Efeito do alimento na absorção	reduzido	nenhum	nenhum	nenhum	reduzido
C (mg/l)[dose]	500-1300 [100mg]	40[10mg]	30-40 ^b [10mg]	22-33 ^b [10mg]	36-38 ^b [2,5mg]
t _{max} (h)	0,8	6	3,5 ^b	3 ^b	2 ^b
Meia-vida terminal (h)	2	30 ^c	35 ^c	110 ^c	40-50 ^c
Principal via de eliminação	renal	renal	renal	renal	renal
Ligação a proteína	30%	d	50%	56%	ND

a - dados de biodisponibilidade; b - dados para o metabólito ativo; c - a relação concentração vs. tempo é polifásica com fase terminal prolongada que pode dever-se à ligação à ECA; d - liga-se somente à ECA. ND = não há dados; C_{max} = concentração plasmática máxima; t_{max} = tempo para atingir a C_{max}

qüentes contam-se os seguintes: tosse, exantema, dor ou distúrbio gastrointestinal, diarreia, hipotensão, prurido, alteração do paladar e edema angioneurótico¹⁴.

A administração do ramipril durante um ano a pacientes jovens e idosos portadores de hipertensão arterial leve a moderada não resultou em aumento no risco ou tipo de efeitos adversos²⁵.

Estudo recente comprovou que tanto o enalapril quanto o ramipril aumentam apreciavelmente a sensibilidade do reflexo da tosse em pacientes que se queixam de tosse durante o tratamento, mas não alteram a sensibilidade em todos os pacientes⁴⁰.

Interações medicamentosas

Estudos efetuados em humanos comprovaram que o ramipril não interfere com a farmacocinética e a atividade da digoxina e dos anticoagulantes cumarínicos, como acenocumarol e femprocumona, quando usado concomitantemente com estes fármacos¹⁴.

Embora não ocorram interações farmacocinéticas, pode haver potencialização de efeitos anti-hipertensivos quando se administra ramipril simultaneamente com diuréticos, tais como furosemida e hidroclorotiazida¹⁴, bem como ao se usar ramipril em pacientes previamente tratados com diuréticos.

Diuréticos poupadores de potássio, como amilorida, espironolactona e triantereno, ou suplementos de potássio podem aumentar o risco de hiperpotassemia, quando administrados simultaneamente com o ramipril.

A associação do ramipril com anti-hipertensivos antagonistas de cálcio, como felodipina, não resulta em interação farmacocinética entre estes fármacos, não afeta a inibição da ECA pelo ramiprilat nem provoca alterações na atividade da renina plasmática, aldosterona e catecolaminas. Entretanto, mostra-se eficaz em diminuir a pressão arterial e reduz significativamente a taquicardia reflexa causada pela felodipina, com efeito anti-hipertensivo prolongado⁴¹.

O uso concomitante do ramipril e antiinflamatórios não esteróides, como indometacina, pode reduzir o efeito anti-hipertensivo, mas não afeta as propriedades

farmacocinéticas ou farmacodinâmicas do ramipril¹⁴. A administração concomitante de antiácidos com ramipril não afeta o perfil farmacocinético deste último¹⁴.

Referências

- Teetz V, Geiger R, Henning R, Urbaeh H, - Synthesis of a highly active angiotensin converting enzyme inhibitor: 2-[N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl]- (1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (Hoe 498). *Arzneimitt-Forsch* 1984; 34: 1399-401.
- Varios autores - Artigos diversos. *Arzneimitt-Forsch* 1984; 34: 1402-54.
- Omosu M, Komine I, Becker RHA, Schölkens BA - General pharmacology of ramipril. *Arzneimitt-Forsch* 1988; 38: 1309-17.
- Donaubauer HH, Mayer D - Acute, subchronic and chronic toxicity of the new angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril. *Arzneimitt-Forsch* 1988; 38: 14-20.
- Zabludowski J, Rosenfeld J, Akbaly MA, et al. - A multi-centre comparative study between ramipril and enalapril in patients with mild to moderate essential hypertension. *Curr Med Res Opin* 1988; 11: 93-106.
- Korolkovas A, Lima F - Novos inibidores da enzima conversora da angiotensina. *Sinopse Cardiol* 1991; 3: 3-14.
- Korolkovas A, *Essentials of Medicinal Chemistry*. 2nd ed. New York: Wiley-Interscience, 1988: 67-118.
- Korolkovas A, Ferreira EI - Planejamento racional de fármacos. *Quím. Nova* 1988; 11: 320-9.
- Hangauer DG - Computer-aided design and evaluation of angiotensin-converting enzyme inhibitors. In: Perun TJ, Propst CL, eds. *Computer-Aided Drug Design*. New York: Marcel Dekker, 1989: 253-95.
- Salveti A - Newer ACE inhibitors: a look at the future. *Drugs* 1990; 40: 800-28.
- Ondetti MA, Cushman DW - Inhibition of the renin-angiotensin system. A new approach to the therapy of hypertension. *J Med Chem* 1981; 24: 355-61.
- Ondetti MA, Structural relationships of angiotensin converting enzyme inhibitors to pharmacological activity. *Circulation* 1988; 77 (Suppl 1): 74-8.
- McAreevey D, Robertson JI - Angiotensin converting enzyme inhibitors and moderate hypertension. *Drugs* 1990; 40: 326-45.
- Vasmant D, Bender N - The renin-angiotensin system and ramipril, a new converting enzyme inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 (Suppl 4): S46-52.
- Todd PA, Benfield F - Ramipril: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs* 1990; 39: 110-35.
- Webb DJ, Collier JG - Influence of ramipril diacid on the peripheral vascular effects of angiotensin I. *Am J Cardiol* 1987; 59: 45D-9D.
- Schölkens Becker RHA, Kaiser J - Cardiovascular and antihypertensive activities of the novel non-sulphydryl converting enzyme inhibitor 2-[N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl]- (1S, 3S, 5S)-2azabicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (Hoe 498). *Arzneimitt-Forsch* 1984; 34: 1417-25.
- Schölkens BA, Linz W. - Cardioprotective effects of ACE inhibitors: experimental proof and clinical perspectives. *Clin Physiol Biochem* 1990; 8 (Suppl 1): 33-43.
- Dzau VJ - Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation* 1988; 77 (Suppl 1): I 4-13.
- Unger T, Ganten D, Lang RE, Schölkens BA - Is tissue converting enzyme inhibition a determinant of the antihypertensive efficacy of converting enzyme

- inhibitors? Studies with the two different compounds, Hoe 498 and MK421, in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6: 872-80.
21. Benetos A, Asmar R, Vasmant D, et al - Long lasting arterial effects of the ACE inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens* 1991; 5: 363-8.
 22. Linz W, Martorana PA, Grötsch H, et al - Antagonizing bradykinin (BK) obliterates the cardioprotective effects of bradykinin and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in ischemic hearts. *Drug Develop Res* 1990; 19: 393-408.
 23. Bönner G, Preis S, Schunk U, et al - Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl 6): S46-56.
 24. Linz W, Schölkens BA, Ganten D - L' inhibition de l'enzyme de conversion permet la prevention et la regression selective de l'hypertrophie cardiaque chez le rat. *Clin Exper Hypertens -Theory Practice* 1989; A11: 1325-50.
 25. Bauer B, Lorenz H, Zahlten R - An open multicenter study to assess the longterm efficacy, tolerance, and safety of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13 (Suppl 3): S70-4.
 26. McCarron D - 24-Hour blood pressure profile in hypertensive patients administered ramipril or placebo once daily: magnitude and duration of antihypertensive effects. *Ramipril Multicenter Study Group. Clin Cardiol* 1991; 14: 737-42.
 27. Martorana PA, Linz W, Kettenbach B, Schölkens BA - Bradykinin and the ACE inhibitor ramiprilat reduce infarct size in the dog. *Eur J Pharmacol* 1990; 183: 205.
 28. Dzau VJ - Short-and long-term determinants of cardiovascular function and therapy: contributions of circulating and tissue renin-angiotensin systems. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 (Suppl 4): S1-5.
 29. Zusman R - Effects of converting enzyme inhibitors on the renin-angiotensin-aldosterone, bradykinin, and arachidonic acid-prostaglandin systems: correlation of chemical structure and biologic activity. *Am J Kidn Dis* 1987; 10 (Suppl 1): 13-23.
 30. Cushman DW, Wang PL, Fung WC, et al - Differentiation of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors by their selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. *Am J Hypertens* 1989; 2: 294-306.
 31. Linz W, Schölkens BA, Kaiser J, et al - Cardiac arrhythmias are ameliorated by local inhibition of angiotensin formation and bradykinin degradation with the converting enzyme inhibitor ramipril. *Cardiovasc Drug Ther* 1989; 3: 873-82.
 32. Bender N, Ramgoowala B, Rosenthal J, Vasmant D, Physicochemical and enzyme binding kinetic properties of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril and their clinical implications. *Clin Physiol Biochem* 1990; 8 (Suppl 1): 44-52.
 33. Erman A, Winkler J, Chen-Gal B, et al - Inhibition of angiotensin converting enzyme by ramipril in serum and tissue of man. *J Hypertens* 1991; 9: 1057-62.
 34. Tabata S, Yamazaki H, Ohtake Y, Hayashi S - Rapid conversion of the new angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril to its active metabolite in rats. *Arzneimitt-Forsch* 1990; 40: 865-7.
 35. Ecker HG, Badian M, Gantz D, et al - Pharmacokinetics and biotransformation of 2-[N-(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (Hoe 498) in rat, dog and man. *Arzneimitt-Forsch* 1984; 34: 1435-47.
 36. Shionoiri H, Ikeda Y, Kimura K et al - Pharmacodynamics and pharmacokinetics of single-dose ramipril in hypertensive patients with various degrees of renal function. *Curr Ther Res* 1986; 40: 74-85.
 37. Kindler, Schunkert H, Gassmann M, et al - Therapeutic efficacy and tolerance of ramipril in hypertensive patients with renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13 (Suppl 3): S55-8.
 38. Deget F, Brogden RN - Cilazapril: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in cardiovascular disease. *Drugs* 1991; 41: 799-820.
 39. Heber ME, Brogden GS, Caruana MP, et al - First dose response and 24-hour and hypertensive efficacy of the new once daily angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril. *Am J Cardiol* 1988; 62: 409-58.
 40. McEwan J, Choppy N, Street R, Fuller RW - Change in cough reflex after treatment with enalapril and ramipril. *Br Med J* 1989; 299: 13-6.
 41. Bainbridge AD, MacFadyen RJ, Lees KR, Reid JL - A study of the acute pharmacodynamic interaction of ramipril and felodipine in normotensive subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31: 148-53.