

## Fosinopril em Dose Única Diária na Hipertensão Leve e Moderada. Estudo Multicêntrico Brasileiro

Décio Mion Jr., Emilton Lima Jr., Fernando Antonio Almeida, Hilton Chaves, João Carlos Rocha, José Carlos Nicolau, Manoel Saragoça (in memorian), Nelson Spritzer, Osvaldo Kohlmann Jr., Rafael Leite Luna, Sebastião Rodrigues Ferreira F°, Taís Tinucci, Istênio J. F. Pascoal  
São Paulo-SP, Curitiba-PR, Sorocaba-SP, Recife-PE, Campinas-SP, São José Rio Preto-SP, Porto Alegre-RS, Rio de Janeiro-RJ, Uberlândia-MG

**Objetivo** - Avaliar a eficácia e segurança do fosinopril administrado isoladamente em dose única diária (10mg/dia ou 20mg/dia) durante 12 semanas a pacientes com hipertensão essencial leve e moderada não complicada, segundo esquema aberto, comparativo com placebo.

**Métodos** - Cento e dezenove pacientes (idade  $52 \pm 11$  anos, média  $\pm$  dp, limites: 18 a 76 anos), 86 mulheres e 33 homens, 57% brancos, 26% negros e 17% mestiços, 71 hipertensos leves (95  $\leq$  pressão diastólica  $\leq$  104mmHg) e 48 hipertensos moderados (104 < pressão diastólica  $\leq$  115mmHg).

**Resultados** - Houve redução significativa ( $p < 0,05$ ) da pressão arterial sistólica/diastólica na 6ª semana de tratamento com fosinopril em relação ao início do tratamento (de  $161 \pm 16/103 \pm 7$  antes do tratamento para  $148 \pm 16/94 \pm 9$ mmHg na 6ª semana de tratamento,  $n=114$  pacientes). Na 12ª semana de tratamento verificou-se redução adicional significativa da pressão arterial sistólica/diastólica em relação à avaliação da 6ª semana (de  $148 \pm 16/94 \pm 9$  na 6ª semana de tratamento para  $145 \pm 17/89 \pm 8$ mmHg na 12ª semana de tratamento,  $n=113$  pacientes). Houve resposta favorável em 71% dos pacientes estudados na 12ª semana de tratamento, sendo normalização da pressão arterial diastólica ( $\leq$  90mmHg) em 62% dos pacientes e queda <sup>3</sup> 10% em 9% dos pacientes. Não houve diferenças significantes nos índices de normalização da pressão diastólica ao se comparar pacientes brancos aos não brancos, hipertensos leves e moderados, obesos e não obesos, acima e abaixo de 50 anos e nos que recebiam de 1 a 3 drogas antes do estudo. Não foram verificadas variações clinicamente significativas nas avaliações laboratoriais antes e ao final do tratamento. Houve redução muito importante do número de reações adversas relatadas nas avaliações realizadas na 6ª e 12ª semanas

### Fosinopril once a day in mild and moderate hypertension. Brazilian Multicenter Trial

**Purpose** - To evaluate during 12 weeks the effectiveness and safety of once-a-day fosinopril (10 or 20mg/day comparative to placebo) in mild to moderate hypertensives according to an open design comparative to placebo.

**Methods** - One hundred and nineteen patients were studied;  $52 \pm 11$  years (mean  $\pm$  sd) range 18 a 76 years, 86 women and 33 men, 57% whites, 26% blacks and 17% mulattos, 71 mild hypertensives (95  $\leq$  diastolic pressure  $\leq$  104mmHg) e 48 moderate hypertensives (101 < diastolic pressure  $\leq$  115mmHg).

**Results** - There was a significant reduction in systolic/diastolic pressure on the 6<sup>th</sup> week of treatment (from  $161 \pm 16/103 \pm 7$  before to  $148 \pm 16/94 \pm 9$ mmHg on the 6<sup>th</sup> week). On the 12<sup>th</sup> week of treatment there was an additional significant reduction in systolic/diastolic pressure (from  $148 \pm 16/94 \pm 9$  on the 6<sup>th</sup> week to  $145 \pm 17/89 \pm 8$ mmHg on the 12<sup>th</sup> week). There was a "favorable" response in 71% of the patients on the 12<sup>th</sup> week; 62% showed diastolic pressure  $\leq$  90mmHg and 9% presented diastolic reduction <sup>3</sup> 10mmHg. There was no difference in the normalization rates between whites and non-whites, mild and moderate hypertensive, obese and non-obese patients, under or above 50 years of age and those patients from no drug-treatment to those on 3 drug before the study. There was no clinically relevant changes in laboratory evaluations before and at the end of the study. The number of adverse reactions was reduced in comparison with previous treatment.

**Conclusion** - Fosinopril, according to our and others data, is effective and safe for the treatment of mild to moderate hypertensives, in whites or non-whites, obese or non-obese, younger or older than 50 years and receiving 0 or 3 drugs before the study.

**Key-words:** hypertension, fosinopril, ACE inhibitors.

Hospital das Clínicas da USP (SP), Hospital Cajuru PUC, (PR), Hospital da PUC de Sorocaba (SP), Hospital das Clínicas da UF (PE), Hospital das Clínicas da Unicamp (SP), Hospital Beneficência Portuguesa de S. J. Rio Preto (SP), Escola Paulista de Medicina (SP), Instituto de Cardiologia do RS (RS), Hospital Central do IASERJ -PUC (RJ), Hospital das Clínicas da UFU (MG)

Correspondência: Décio Mion Jr - Incor -

Av. Dr. Eneas C Aguiar, 44 - CEP 05403-000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 3/1/93

Aceito em 9/2/93

*de tratamento com fosinopril em relação ao tratamento anterior.*

**Conclusão** - O fosinopril mostra-se seguro e eficaz no tratamento da hipertensão arterial tendo sido igualmente eficaz em hipertensos leves e moderados, brancos e não brancos, obesos e não obesos, acima e abaixo de 50 anos e nos que recebiam de 0 a 3 drogas antes do estudo.

**Palavras-chave:** hipertensão arterial, fosinopril, inibidor da ECA.

### Arq Bras Cardiol, volume 60, n° 3, 203-208, 1993

Há pouco mais de 10 anos, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) começaram a ser utilizados na prática clínica para o tratamento da hipertensão arterial (HA)<sup>1,2</sup>. Graças ao seu perfil de eficácia e segurança, estas drogas passaram, em poucos anos, a ser empregadas em todos graus de HA. Em 1984, o relatório do "Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure" colocava, numa nota da tabela de orientação do tratamento por etapas, que os inibidores da enzima conversora "poderiam ser empregados na 2ª, 3ª e 4ª etapas do tratamento, caso a presença de efeitos colaterais limitassem o uso de outras drogas ou, no caso de outras drogas, terem sido ineficazes"<sup>3</sup>. No entanto, a partir do relatório de 1988, esta classe de drogas é recomendada no tratamento inicial da HA<sup>4</sup>.

O fosinopril é o primeiro membro de uma nova classe de inibidores da ECA que contém fósforo, os ácidos fosfínicos<sup>5</sup>. Esta droga é rápida e completamente hidrolizada à sua forma diácida ativa, o fosinoprilato, que se liga, especificamente, ao sítio ativo da ECA<sup>6</sup>.

O fosinoprilato, potente inibidor da enzima conversora, é excretado quase igualmente pelas vias renal e hepática. Ao contrário dos outros inibidores da ECA, eliminados primariamente pelo rim, o fosinopril não necessita ajuste de dosagem em pacientes com função renal comprometida<sup>7,8</sup>. Em pacientes com insuficiência hepática, existe uma mudança parcial em direção à eliminação renal<sup>9</sup>. Essa dupla, balanceada e compensatória via de eliminação pode impedir acúmulo significativo, em pacientes com função renal diminuída.

O fosinopril tem se mostrado eficaz com administração única diária. O seu pico de inibição da atividade da ECA ocorre 1h após administração de dose oral única de 10, 20 e 40mg, a voluntários sadios. A supressão (> 90%) se manteve por 24h após a dose de fosinopril<sup>10</sup>. Pool e col<sup>11</sup> e Anderson e col<sup>12</sup> demonstraram a eficácia anti-hipertensiva do fosinopril, em dose única, diária, em estudos duplo-cegos, controlados com placebo, em pacientes com hipertensão leve/moderada. Portanto, o fosinopril difere dos outros inibidores da ECA pela longa duração de ação e pela dupla e compensatória via de

excreção renal e hepática.

O objetivo deste estudo multicêntrico foi avaliar, em nosso meio, a eficácia e segurança do fosinopril, administrado isoladamente em dose única diária, a pacientes com hipertensão essencial leve e moderada não complicada.

### Métodos

Foram estudados 119 pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial essencial leve ou moderada não complicada. Foram excluídas as mulheres grávidas ou em fase de lactação e, ainda, aquelas com potencial para engravidar e que não estivessem utilizando métodos adequados de contracepção. Também foram excluídos os pacientes que apresentassem as seguintes condições: a) alergia grave ou hipersensibilidade aos inibidores da ECA; b) insuficiência renal ou hepática; c) complicação cardiovascular grave como insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral; d) potássio sérico acima de 1,1 x o limite superior da normalidade; e) contagem total de neutrófilos abaixo de 1500/mm<sup>3</sup>. Durante o desenvolvimento do protocolo foram critérios para exclusão: a) pressão arterial diastólica acima de 115 ou abaixo de 75mmHg; b) ocorrência de efeitos adversos graves (qualquer experiência grave ou alarmante); c) contagem total de neutrófilos abaixo de 1000/mm<sup>3</sup>; d) suspeita de não aderência ao tratamento definida como ingestão menor do que 75% da droga prescrita.

O estudo foi multicêntrico, tendo envolvido 10 centros em várias cidades do Brasil, realizado segundo esquema aberto, comparativo com placebo. Inicialmente, a medicação anti-hipertensiva foi suspensa e administrado placebo 1 comprimido/dia durante 2 semanas. Ao final deste período foi estabelecido o diagnóstico de HA leve ou moderada quando a pressão diastólica estivesse entre 95 e 115mmHg. Para este diagnóstico foi utilizada a média de duas determinações com diferença não superior a 5mmHg, realizadas com método auscultatório, estando o paciente na posição sentada, após 10 min de repouso. A hipertensão foi classificada como leve quando 95 ≤ pressão diastólica < 104mmHg e moderada quando 104 <

pressão diastólica < 115mmHg.

A seguir, os pacientes iniciaram período de 12 semanas de tratamento com fosinopril sódico. A dose inicial empregada nas primeiras 6 semanas foi de 10mg/dia (1 comprimido, tomado pela manhã). Seis semanas após o início do tratamento os pacientes foram reavaliados e naqueles que apresentaram pressão diastólica acima de 95mmHg, a dose de fosinopril foi dobrada para 20mg/dia (2 comprimidos, tomados pela manhã). Ao final do estudo, na 12ª semana, os pacientes foram novamente avaliados.

Na avaliação inicial, foi realizada anamnese e exame físico dos pacientes. Também foi investigada a presença de eventuais reações adversas, relacionadas à terapêutica prévia, que o paciente estivesse recebendo nos últimos 3 meses. Em cada uma das avaliações (6ª e 12ª semanas), os pacientes foram interrogados quanto à presença de eventuais reações adversas avaliadas pelo médico, em relacionadas ou não relacionadas à terapêutica, e classificadas quanto à intensidade em: a) leves - sinal ou sintoma tolerável; b) moderados - desconforto suficiente para interferir nas atividades habituais; c) grave - incapacitante, com incapacidade para desempenhar as atividades habituais. Em todas as avaliações foram registradas: a) pressão arterial - média de 2 medidas da pressão arterial (com diferença não superior a 5mmHg entre as pressões diastólicas) pelo método auscultatório estando o paciente sentado após 10 min de repouso; b) frequência cardíaca; c) peso corpóreo.

Os exames laboratoriais, realizados no próprio centro onde o paciente era atendido, antes do início da terapêutica com fosinopril e ao final do estudo foram: creatinina sérica, potássio sérico, aspartato amino transferase sérica, contagem de neutrófilos e proteinúria. Além destes, as mulheres com possibilidades de engravidar foram submetidas a teste de gravidez antes do início da terapêutica. Os pacientes foram orientados a evitar o uso de anti-ácidos, anti-inflamatórios e a manter dieta e atividade física constantes. O protocolo foi aprovado pelos Comitês de Ética dos respectivos Centros de Pesquisa e todos os pacientes assinaram o consentimento informado.

A análise estatística foi realizada empregando-se os seguintes testes: análise de variância a critério fixo, teste T de student para amostras correlatas, teste T de student para amostras independentes e teste do qui quadrado. Foi usado como critério de significância  $p \leq 0,05$ . Foi considerada resposta favorável ao tratamento quando os pacientes apresentaram: a) "normalização" da pressão arterial definida como pressão diastólica na posição sentada  $\leq 90$ mmHg; ou quando houve redução na pressão diastólica  $\leq 10\%$ .

## Resultados

Participaram do estudo 119 pacientes, (idade  $52 \pm 11$  anos, média  $\pm$  dp, limites: 18 a 76 anos) sendo 86 mulheres e 33 homens, distribuídos quanto à raça em 57%

brancos, 26% negros e 17% mestiços. Com relação à gravidade da hipertensão, 71 pacientes foram classificados como hipertensos leves e 48 como hipertensos moderados. De acordo com a informação dos pacientes, o tempo conhecido de hipertensão foi de  $9 \pm 7$  anos (média  $\pm$  dp).

Somente 14 pacientes não recebiam terapêutica anti-hipertensiva prévia. Dentre os 105 pacientes que a recebiam: a) 63 pacientes tomavam drogas isoladas, sendo diurético em 34 (54%) inibidor da enzima conversora em 9 (14%), antagonista do cálcio em 9 (14%), beta-bloqueador em 8 (13%), metildopa em 2 (3%) e guanabenz em 1 (2%); b) 41 pacientes tomavam diurético associado a outras drogas, sendo botabloqueador em 12 (29%), altametildopa em 12 (29%), inibidor da enzima conversora em 8 (20%), antagonista do cálcio em 6 (15%) e metildopa com inibidor da enzima conversora ou antagonista de cálcio em 3 (7%); c) um paciente recebia metildopa associada a antagonista do cálcio.

Um paciente foi excluído por violação do protocolo. Cinco pacientes (4%) não terminaram o estudo sendo 1 por gravidez, 3 por abandono do tratamento e um porque apresentou elevação pressórica acima dos limites estabelecidos para o protocolo na avaliação da 6ª semana. Este último paciente, hipertenso moderado, foi incluído na análise até a 6ª semana. Assim, os resultados serão analisados com relação a 114 pacientes até a avaliação da 6ª semana e em 113 (68 hipertensos leves e 45 moderados) na 12ª semana.

O peso corpóreo médio foi de  $71 \pm 11$ kg (média  $\pm$  dp). De acordo com o índice de massa corpórea (IMC) calculado em 110 pacientes, 30 pacientes eram obesos (IMC  $\geq 30$ ) 54 estavam acima do peso ( $25 < \text{IMC} < 30$ ) e 26 apresentavam IMC  $\leq 25$ . No que se refere a ingestão de sal, 54% dos pacientes informaram que praticavam restrição salina. Houve redução significativa ( $p < 0,05$ ) da pressão arterial sistólica/diastólica na 6ª semana de tratamento com fosinopril em relação ao início do tratamento (de  $161 \pm 16/103 \pm 7$  antes do tratamento para  $148 \pm 16/94 \pm 9$ mmHg na 6ª semana de tratamento,  $n=114$  pacientes). Na 12ª semana de tratamento verificou-se redução adicional significativa da pressão arterial sistólica/diastólica em relação a avaliação da 6ª semana (de  $148 \pm 16/94 \pm 9$  na 6ª semana de tratamento para  $145 \pm 17/89 \pm 8$ mmHg na 12ª semana de tratamento,  $n=113$  pacientes) (fig. 1).

A queda nas pressões sistólica/diastólica, em relação às medidas realizadas antes do tratamento, foi de  $12 \pm 16/9 \pm 10$ mmHg ( $7 \pm 10/8 \pm 9\%$ ) na 6ª semana ( $p < 0,05$ ), e de  $16 \pm 19/12 \pm 10$ mmHg ( $10 \pm 11/11 \pm 8\%$ ) na 12ª semana ( $p < 0,05$ ), sendo também significativa a queda da 6ª para a 12ª semana.

Verificou-se normalização da pressão arterial (pressão diastólica  $\leq 90$ mmHg) em 49 (43%) pacientes na 6ª semana. Na 12ª semana houve aumento significativo no percentual de normalização, quando 70 pacientes esta-

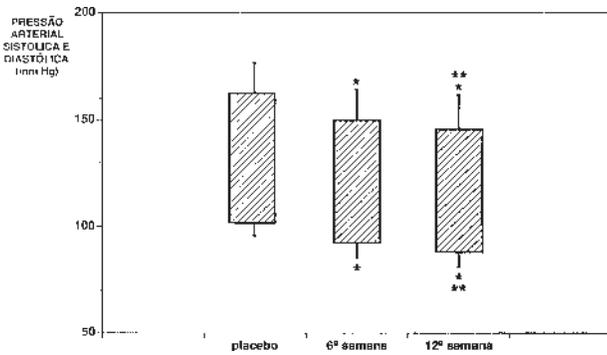


Fig. 1 - Gráfico de barras mostrando a pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg) média  $\pm$  dp ao final da fase placebo e da 6ª e 12ª semanas de tratamento com fosinopril em pacientes com hipertensão essencial (n=113). \* p < 0,05 vs placebo; \*\* = p < 0,05 vs 6ª semana.

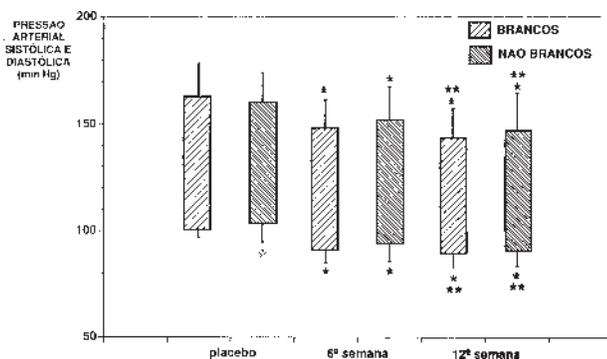


Fig. 2 - Gráfico de barras mostrando a pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg) média  $\pm$  dp ao final da fase placebo e da 6ª e 12ª semanas de tratamento com fosinopril em pacientes com hipertensão essencial (n=113) brancos (57%) e não brancos (43%). \* p < 0,05 vs placebo; \*\* = p < 0,05 vs 6ª semana, \* = p < 0,05 vs brancos.

vam com a pressão normalizada (62%). Nos 43 pacientes (38%) em que não ocorreu normalização da pressão arterial diastólica na 12ª semana, houve queda da pressão diastólica  $\geq$  10% em 10 pacientes (23%) ao passo que em 33 pacientes (77%) esta queda foi < 10%.

Portanto, apresentaram resposta favorável ao tratamento 70 pacientes (62%) com pressão diastólica normalizada na 12ª semana de tratamento e 10 pacientes (9%) que apesar de não terem sua diastólica normalizada mostraram queda  $\geq$  10%, perfazendo 71% de respostas favoráveis.

Os pacientes de raça branca (fig. 2) apresentaram pressão diastólica ao final do período placebo significativamente mais baixa do que os de raça não branca ( $102 \pm 5$  vs  $104 \pm 10$  mmHg,  $p < 0,05$ ). No entanto, tanto na 6ª quanto na 12ª semanas, as diferenças na pressão diastólica não foram significantes ao se comparar brancos e não brancos ( $93 \pm 8$  vs  $95 \pm 9$  mmHg na 6ª semana;  $90 \pm 8$  vs  $91 \pm 8$  mmHg na 12ª semana). Ao analisar a influência da raça, não se verificou diferença significativa no número de pacientes que apresentaram ou não normalização da pressão diastólica entre os pacientes brancos e não brancos. Assim, dentre os 70 pacientes que apresentaram normalização da pressão arterial, 45 pacientes eram brancos e 25 não brancos e dentre os 43 que

não mostraram normalização, 20 eram brancos e 23 não brancos. Além disso, dentre os 16 pacientes que não apresentaram normalização da pressão arterial mas mostraram queda na pressão diastólica  $\geq$  10%, 5 eram brancos e 5 não brancos. Ademais, também não houve diferença significativa no que se refere a necessidade de aumento de 1 para 2 comprimidos/dia com relação à raça branca e não branca.

Os pacientes com hipertensão leve (fig. 3) mostraram pressão arterial sistólica/diastólica significativamente mais baixa do que os hipertensos moderados nas avaliações ao final do período placebo e na 6ª semana de tratamento ( $156 \pm 16/101 \pm 14$  vs  $168 \pm 15/106 \pm 10$  mmHg, ao final do período placebo;  $146 \pm 17/92 \pm 8$  vs  $153 \pm 13/96 \pm 9$  mmHg, na 6ª semana). Na 12ª semana, entretanto, não houve diferença significativa na pressão sistólica/diastólica dos hipertensos leves e moderados ( $143 \pm 17/90 \pm 8$  vs  $145 \pm 16/91 \pm 7$  mmHg). Considerando-se a gravidade da hipertensão não se verificou diferença no número de hipertensos leves e moderados que apresentaram normalização da pressão diastólica. Tiveram a pressão arterial diastólica normalizada na 12ª semana 65% dos hipertensos leves e 58% dos hipertensos moderados ( $p > 0,05$ ). Com relação ao aumento de dose na 6ª semana, o número de hipertensos moderados que necessitou de aumento de dose foi significativamente maior que o de hipertensos leves ( $p < 0,05$ ).

Não se verificou diferença significativa nas 3 faixas de IMC com relação à normalização da pressão arterial diastólica (fig. 4). Assim, apresentaram normalização, 61% dos pacientes com IMC  $\leq$  25, 65% dos com  $25 < \text{IMC} < 30$  e 53% dos com IMC  $\geq 30$ . Ao se estudar o IMC frente à necessidade de aumento de dose de fosinopril, também não se verificou diferença significativa, sendo que tomaram 20mg/dia 42% dos pacientes com IMC  $\leq 25$ , 30% dos com  $25 < \text{IMC} < 30$  e 38% dos com IMC  $\geq 30$ .

Os pacientes com idade superior a 50 anos (66 pacientes) quando comparados àqueles com idade  $\leq 50$  anos (47 pacientes) não apresentaram índices de normalização

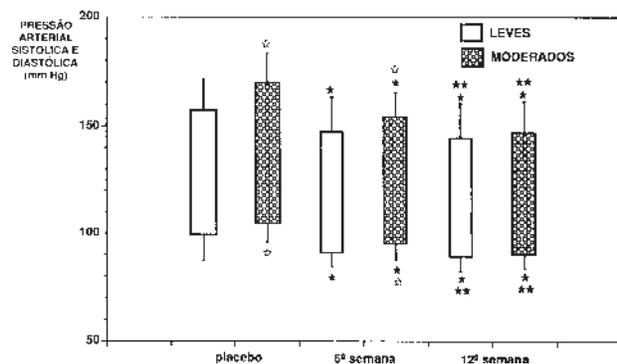


Fig. 3 - Gráfico de barras mostrando a pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg) média  $\pm$  dp ao final da fase placebo e da 6ª e 12ª semanas de tratamento com fosinopril em pacientes com hipertensão essencial (n=113) leves (60%) e moderados (40%). \* = p < 0,05 vs placebo; \*\* = p < 0,05 vs 6ª semana, \* = p < 0,05 vs leve

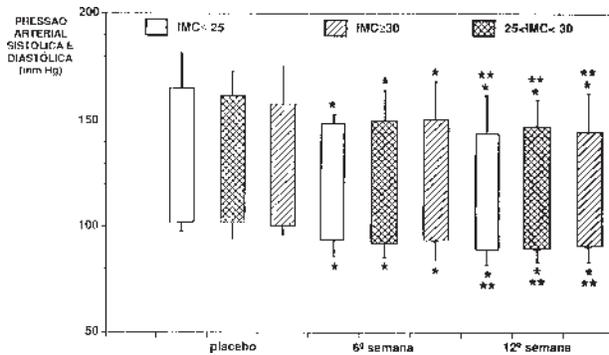


Fig. 4 - Gráfico de barras mostrando a pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg) média ± dp ao final da fase placebo e da 6ª e 12ª semanas de tratamento com fosinopril em pacientes com hipertensão essencial (n=113) de acordo com o índice de massa corpóreo (IMC). \* p<0,05 vs placebo; \*\* =p<0,05 vs 6ª semana

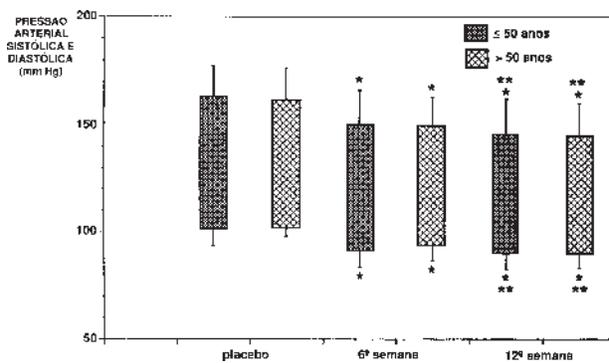


Fig. 5 - Gráfico de barras mostrando a pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg) média ± dp ao final da fase placebo e da 6ª e 12ª semanas de tratamento com fosinopril em pacientes com hipertensão essencial (n=113) com idade <=50 anos (42%) e >50 anos (58%). \* = p<0,05 vs placebo; \*\* = p<0,05 vs 6ª semana

da pressão arterial diastólica e nem necessidade de aumento de dose significativamente diferentes (fig. 5).

Em 36% dos pacientes a dose de fosinopril foi aumentada para 20mg/dia na 6ª semana. Os pacientes que necessitaram aumento de dose mostraram pressão arterial sistólica/diastólica significativamente mais alta do que aqueles em que a dose não foi aumentada ( $166 \pm 15/104 \pm 5$  vs  $157 \pm 12/102 \pm 8$  mmHg,  $p < 0,05$ ). Não houve necessidade de aumento de dose de fosinopril em 81% dos pacientes que apresentaram normalização da pressão arterial diastólica, ao passo que 63% dos que não apresentaram normalização necessitaram de aumento. Não se verificou variação significativa da frequência cardíaca nas avaliações realizadas antes e durante o período de tratamento ( $78 \pm 10$  bpm antes do tratamento,  $76 \pm 8$  bpm na 6ª semana e  $77 \pm 9$  bpm na 12ª semana de tratamento).

A análise do percentual de normalização da pressão diastólica em relação ao uso de medicação prévia evidenciou que houve normalização em 57% dos pacientes que não recebiam medicação prévia, em 66% dos que recebiam uma única droga, em 55% dos que recebiam duas drogas e em 75% dos que tomavam 3 drogas. Não se verificou diferença significativa ao se analisar o percentual de normalização e o número de drogas empre-

gadas no tratamento anterior dos pacientes. Também não se verificou diferença significativa no número de drogas utilizadas anteriormente e o aumento de dose de fosinopril para 20mg dia.

Não ocorreu variação significativa ( $p > 0,05$ ) do peso corpóreo ao se comparar a medida antes do tratamento ( $70,3 \pm 10,2$ kg), com a da 6ª semana ( $70,1 \pm 10,4$ kg) e a da 12ª semana de tratamento ( $69,6 \pm 10,5$ kg).

A dosagem de potássio sérico apresentou elevação significativa, dentro da faixa de normalidade, ao final do tratamento, tendo passado de  $4,05 \pm 0,43$  para  $4,27 \pm 0,47$  mEq/l. Não foram verificadas variações significativas nas avaliações antes e ao final do tratamento no que se refere a: a) creatinina sérica ( $0,97 \pm 1,09$  para  $0,87 \pm 0,39$ mg%); b) proteinúria ( $0,07 \pm 0,26$  para  $0,03 \pm 0,12$  g); c) aspartato amino transferase sérica ( $16 \pm 10$  para  $17 \pm 9$ U/L); e d) contagem de neutrófilos ( $4,5 \pm 2,2 \times 10^3$  para  $4,5 \pm 2,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ). Nenhum paciente interrompeu o tratamento com fosinopril devido a alteração laboratorial.

Verificou-se a presença de efeitos adversos com o tratamento anterior em 35% dos pacientes. Estes efeitos (isolados ou associados) consistiram de: cãimbra muscular em 14 pacientes, fraqueza em 10, tontura em 8, edema de extremidade inferior em 5, enxaqueca em 4, taquicardia em 3, disfunção sexual em 3, tosse em 1 e disfunção gastro-intestinal em 1. Na 6ª semana de tratamento com fosinopril, verificou-se que 7 (6%) pacientes apresentaram efeitos adversos classificados pelo médico como leves e relacionados à terapêutica. Foram eles: cefaléia em 1, náusea em 1, fadiga em 1 e tosse em 2. Foram relatadas, por 14 pacientes (12%), como queixas isoladas ou associadas, classificadas pelos médicos como não relacionadas à terapêutica: enxaqueca (7), tontura (4), fadiga (4), tosse (2), ansiedade (1), palpitação (1), dispnéia (1) e sonolência (1). Em dois pacientes foi documentada a presença de tosse na 6ª semana sem registro se era ou não relacionada à terapêutica.

Na avaliação da 12ª semana, foram assinalados pelos médicos que assistiam os pacientes, como efeitos adversos relacionados à terapêutica: tontura e fadiga leves em 1 paciente, palpitação e fraqueza moderadas em um e um paciente manteve a queixa de tosse moderada já presente na 6ª semana. As queixas isoladas ou associadas, não relacionadas à terapêutica, registradas em 14 pacientes (12%), na 12ª semana foram: enxaqueca (6), dor muscular (4), fadiga (3), tontura (2), tosse (2) e náusea/vômito (1). Em 3 pacientes foi documentada a presença de tosse na 12ª. semana sem registro se era ou não relacionada à terapêutica. Nenhum paciente interrompeu o tratamento com fosinopril devido a reação adversa.

## Discussão

O principal resultado deste estudo multicêntrico é que o fosinopril, empregado em dose única de 10 em 81% dos pacientes, foi eficaz e seguro no controle da hipertensão essencial leve e moderada. Houve resposta fa-

vorável em 71% dos pacientes estudados na 12ª semana de tratamento, sendo normalização da pressão arterial diastólica ( $\leq 90$ mmHg) em 62% dos pacientes e queda <sup>3</sup> 10% em 9% dos pacientes.

Estes percentuais são compatíveis com outros estudos com fosinopril. Assim, numa revisão realizada por Murdoch e McTavish<sup>13</sup>, os índices de resposta com fosinopril estão entre 49 e 92%. As reduções verificadas com fosinopril são semelhantes às observadas com outros inibidores da enzima conversora, betabloqueadores, diuréticos e antagonistas do cálcio. Os estudos comparativos evidenciam que a eficácia de 10-40mg 1x/dia de fosinopril é similar ao propranolol 40-80mg 2x/dia, enalapril 5-10mg 1x/dia ou nifedipina de liberação lenta 20mg 2x/dia. Goldstein e col<sup>4</sup> mostraram que o fosinopril na dose inicial 10mg 1x/dia e o enalapril na dose inicial de 5mg 1x/dia reduziram a pressão arterial de modo similar. 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. Quando comparado ao propranolol 40mg 2x/dia o fosinopril 20mg 1x/dia determinou reduções equivalentes na pressão arterial<sup>15</sup>. O fosinopril 10mg 1x/dia comparado à nifedipina 20mg 2x/dia por Clementy e col<sup>16</sup> em hipertensos idosos (60-80 anos) mostrou atividade anti-hipertensiva comparável.

O nosso estudo incluiu um grande número de pacientes negros e mestiços. É importante salientar que não houve diferenças significantes nos índices de normalização da pressão diastólica ao se comparar pacientes brancos aos não brancos. Outros estudos com menor número de pacientes negros também têm documentado a eficácia do fosinopril na raça negra. Também não verificamos diferenças ao analisarmos resposta à terapêutica e gravidade da hipertensão, índice de massa corpórea, idade e número de drogas utilizadas previamente. Portanto, o fosinopril mostrou-se eficaz em hipertensos leves e moderados, obesos e não obesos, acima e abaixo de 50 anos e nos que recebiam de 0 a 3 drogas antes do estudo.

Ao se comparar a incidência de reações adversas verifica-se percentual bastante elevado de reações adversas com a medicação que vinha sendo utilizada pelos pacientes nos 3 meses que antecederam ao estudo. Houve redução muito importante do número de reações adversas relatadas nas avaliações realizadas na 6ª e 12ª semanas de tratamento com fosinopril mesmo se considerarmos as reações adversas que ocorreram no período de estudo mas foram classificadas pelos médicos como não relacionadas à droga. Os reduzidos percentuais de reações adversas verificados no presente estudo estão de acordo com o que tem sido verificado na maioria dos estudos. A experiência mundial com fosinopril mostra que a droga é bem tolerada e a incidência de eventos adversos não tem sido significativamente diferente da observada com placebo<sup>13</sup>. Assim, como com os outros

inibidores da enzima conversora, os eventos adversos mais freqüentes que ocorrem com fosinopril são tontura (1,6 a 5,7% dos pacientes), cefaléia (3,2%), tosse (2,2%), fadiga (1,5%) e distúrbios gastro-intestinais (diarréia 1,5; náusea e vômito 1,2%)<sup>13</sup>. No nosso estudo nenhum paciente interrompeu o estudo devido a alteração laboratorial ou reação adversa. Não tivemos ocorrência de nenhum caso de hipotensão ortostática. De fato, hipotensão ortostática ocorre raramente com fosinopril. Ward e col<sup>17</sup> verificaram que após 3h as reduções com fosinopril foram bastante suaves.

Portanto, o fosinopril, de acordo com os nossos resultados e com outros estudos, mostra-se seguro e eficaz no tratamento da hipertensão arterial tendo sido igualmente eficaz em hipertensos leves e moderados, brancos e não brancos, obesos e não obesos, acima e abaixo de 50 anos e nos que recebiam de 0 a 3 drogas do estudo.

## Referências

1. Mion Jr D, Silva Hs, Marcondes M - Captopril na terapêutica da hipertensão resistente. Estudo multicêntrico. Arq Bras Cardiol, 1983; 40: 363-7.
2. Ribeiro AB, Alves F° G, Almeida FA, Kohlmann Jr O, Stella sR, Kamos OL - Captopril no tratamento clínico da hipertensão renovascular. Rev Ass Med Bras 1980, 26: 223-6.
3. Joint National committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Int Med. 1988; 144: 1045-60.
4. Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure Arch Int Med, 1988; 148: 1023-38.
5. DeForrest JM, Waldron TL, Harvey C, Scarese B et al - Fosinopril, a phosphinic acid inhibitor of angiotensin 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 BH - Disposition of fosinopril sodium (F) in bile duct-cannulated (BDC) rats Abstract. Pharmac Res, 1986; 3(suppl): 152S.
7. Singhvi SM, Duchin KL, Morrison RA et al - Disposition of fosinopril sodium in healthy subjects, Br J Clin Pharmacol, 1988; 25: 9-15.
8. Hut KK, Duchin KL, Kripalani KJ, Chan D et al - Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. Clin Pharmacol Therap, 1991; 49: 457-67.
9. MacLeod CM, Bartley EA, Kripalani KJ, Marino MR - Effect of hepatic function on disposition of fosinopril in humans, Abstract. J Clin Pharmacol 1990; 30: 839.
10. 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.
11. Pool JL - Antihypertensive effect of fosinopril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor: findings of the Fosinopril Study Group II. Clin Therap, 1990; 12: 520-33.
12. Anderson RJ, Duchin KL, Gore RD. et al - Once-daily fosinopril in the treatment of hypertension. Hypertension, 1991; 17: 636-42.
13. Murdoch D, McTavish D - Fosinopril - A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in essential hypertension Drugs, 1992; 43: 123-40.
14. Goldstein RJ - A multicentre, randomised, double, 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.
15. 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): 32-7.
16. 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.
17. Ward TD - The additive effect of fosinopril in patients taking chlortalidone for the treatment of mild-to moderate essential hypertensive. A multicentre, placebo-controlled, dose-response study. Drug Investigation, 1991; 3(suppl 4): 25-31.