

Tratamento da Hipertensão Arterial Leve e Moderada com Fosinopril. Comparação de Efeitos Adversos com Outros Anti-Hipertensivos

Luis Cuadrado Martín, Ivan Francisco Velasco-Cornejo, Roberto Jorge da Silva Franco
Botucatu, SP

Objetivo - Avaliar a presença de reações adversas do fosinopril com outros anti-hipertensivos em esquema de monoterapia.

Métodos - Foram estudados 2.568 pacientes ambulatoriais, com diagnóstico de hipertensão arterial (HA) leve e moderada, pressão arterial diastólica (PAD) entre 95 a 115 mmHg, que tiveram sua medicação anti-hipertensiva suspensa por 15 dias e após foram tratados com fosinopril (F) 10mg/dia, dose única, durante 6 semanas. Após esse período, pacientes com PAD >95mmHg tiveram a dose de F aumentada para 20mg/dia, dose única, e os demais mantiveram a dose inicial, completando 12 semanas de estudo. As reações adversas de 822 pacientes em monoterapia foram agrupadas em ausência de reações musculares, cardiovasculares, tosse, gastrintestinais, neurológicas, geniturinárias e dermatológicas, e comparadas às dos 1.568 pacientes com F. Os pacientes em monoterapia receberam *a*-metildopa (100 casos); *b*-bloqueador (129); bloqueador de cálcio (106); diurético (394) e outros inibidores da ECA (93).

Resultados - A pressão arterial (PA) ao final do período sem medicação, $165 \pm 16 / 105 \pm 7$ mmHg apresentou decréscimo estatisticamente significativa na 6ª semana ($144 \pm 15 / 91 \pm 9$ mmHg, $p < 0,05$ vs semana 0) e redução mais pronunciada ao final do tratamento ($139 \pm 13 / 86 \pm 7$ mmHg). Obteve-se resposta pressórica (PAD ≤ 90 mmHg) em 89% dos pacientes. Ausência de reações adversas foi $\approx 70\%$ com fosinopril comparada às outras drogas.

Conclusão - Fosinopril mostrou eficácia terapêutica e baixa ocorrência de reações adversas comparado aos anti-hipertensivos utilizados previamente.

Palavras-chave: fosinopril, inibidor da enzima conversora da angiotensina, hipertensão arterial

Treatment of Mild-to-Moderate Hypertension with Fosinopril. Adverse Reactions Compared with other Antihypertensives

Purpose - To evaluate the adverse reactions of fosinopril with other antihypertensives used as monotherapy.

Methods - Out-patients (n=2,568) with diagnostic of mild to moderate hypertension, diastolic blood pressure (DBP) 95-115 mmHg, with no antihypertensive treatment for 15 days, were included to treatment initially with fosinopril (F) 10mg, once daily, for six weeks. After this period, patients with DBP >95mmHg had the dosage, once daily, increased to 20mg, while the others were maintained with the same dosage for six more weeks. Adverse reactions of 822 patients treated as monotherapy were grouped as absent, musculoskeletal, cardiovascular, cough, gastrointestinal, neurological, genital-urinary dysfunctions and dermatological and compared with 1,568 with F. Monotherapy consist in *a*-methyl dopa (100 patients); *b*-blocker (129); calcium blocker (106); diuretic (394); and another ACE inhibitors (93).

Results - At the end of the period without treatment, the blood pressure (BP), $165 \pm 16 / 105 \pm 7$ mmHg decreased significantly at 6th week to $144 \pm 15 / 91 \pm 9$ mmHg ($p < 0.05$ vs week 0) with further lowering to $139 \pm 13 / 86 \pm 7$ mmHg till the end of 12th week. BP response (DBP ≤ 90 mmHg) was obtained in 89% of the patients with F. Absence of adverse reactions were $\approx 70\%$ in patients with F compared to other drugs.

Conclusion - Fosinopril has demonstrated therapeutic efficacy and less adverse reactions compared to antihypertensives used previously as monotherapy.

Key-words: fosinopril, angiotensin converting enzyme inhibitor, hypertension

Arq Bras Cardiol, volume 62 (n° 5), 369-374, 1994

Faculdade de Medicina de Botucatu São Paulo

Correspondência: Roberto Jorge da Silva Franco - Depto de Clínica Médica - Faculdade

de Medicina, UNESP - 18618-000 - Botucatu SP

Recebido para publicação em 1/3/94

Aceito em 11/4/94

Considerações sobre qualidade de vida, no tratamento de pacientes hipertensos, é fator relevante na seleção e no manejo do esquema terapêutico. Como qualquer outra doença crônica e na ausência de cura em potencial, o tratamento de pacientes hipertensos é dirigido para o controle da doença e aumento da sobrevida. Entretanto, ao mesmo tempo que a terapêutica exerce o contro-

de la pressão, pode ter maior impacto sobre a qualidade de vida. Este impacto pode se estender por períodos de muitos anos remanescentes de vida do paciente.

Atualmente existem no mercado farmacêutico inúmeras drogas anti-hipertensivas eficazes para controle pressórico, mas que podem diferir quanto ao efeito em várias áreas de qualidade de vida do paciente. O médico dispõe de muitos anti-hipertensivos capazes de diminuir a pressão e terem pouca repercussão na qualidade de vida. Em razão de a hipertensão leve e moderada ser geralmente assintomática, o tratamento e os efeitos colaterais podem ser interpretados pelo paciente como piores que a doença. A falta de adesão pode ser conseqüente à falta de firmeza do paciente em tolerar o impacto negativo da medicação anti-hipertensiva na qualidade de vida.

Os inibidores da enzima de conversão (IECA) mostraram sua eficácia no tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca¹⁻⁴, apresentando baixa incidência de reações adversas clínicas e bioquímicas. O fosinopril sódico é membro da terceira geração de IECA, derivado do ácido fosfínico, que sob a forma de pró-droga é convertido à forma ativa de diácido ativo⁵. O fosinopril (F) tem perfil de eliminação único entre outros IECA. A maioria dos IECA são excretados quase exclusivamente pelo rim, enquanto o fosinoprilato tem eliminação balanceada, 50% renal e 50% hepática, em pacientes com função renal normal⁶. Além disso, a dupla eliminação é compensada quando uma das vias estiver comprometida. Assim, o *clearance* do fosinoprilato permanece relativamente constante em pacientes com perda leve, moderada ou grave da função renal, compensada pelo aumento do *clearance* hepático pare cada redução do *clearance* renal⁷. Por outro lado, em pacientes com comprometimento hepático ocorre mecanismo similar, embora menos marcante de aumento compensatório do *clearance* renal do fosinoprilato⁸. O *clearance* do F é também independente dos efeitos naturais do envelhecimento e, portanto, relativos à idade do paciente. Níveis séricos do fosinoprilato em homens idosos sadios (65-75 anos) e homens jovens sadios (18-35 anos) são essencialmente semelhantes nas mesmas doses de F⁹.

O objetivo do presente trabalho foi de comparar a presença de reações adversas durante tratamento com F a outros anti-hipertensivos utilizados como monoterapia no período que antecedeu imediatamente ao bloqueador da enzima conversora. Foram analisados protocolos de estudo multicêntrico cujos dados quanto à eficácia terapêutica foram publicados¹⁰.

Métodos

O grupo de estudo foi constituído de pacientes ambulatoriais, de ambos os sexos, com diagnóstico de hipertensão arterial leve e moderada não complicada (OMS

estágios I e II), recrutados em múltiplos centros e clínicas privadas, com idade superior a 18 anos, e que, ao final de duas semanas sem medicação anti-hipertensiva, apresentaram níveis médios de pressão arterial diastólica (PAD) entre 95 a 115mmHg, na posição sentada, em duas determinações consecutivas. Foram excluídos pacientes com história de complicação cardiovascular grave (insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio recente ou eventos cerebrovasculares), alergia ou hipersensibilidade a drogas (especialmente aos IECA), insuficiência renal ou valvas anormais de uréia e creatinina, ou doença hepática significativa com aumento de transaminase e bilirrubina, doença do colágeno ou imunocomprometimento, além de mulheres grávidas ou em período de amamentação. O estudo foi feito sob as condições da Declaração de Helsinque/Tóquio/Veneza. Todos os indivíduos estudados foram devidamente informados e deram sua aprovação escrita para participar do estudo.

Após o período sem medicação anti-hipertensiva, os pacientes foram submetidos a anamnese e avaliação clínica e receberam 10mg de F (semana zero). A medicação foi administrada na forma de comprimido em única dose pela manhã. As visitas de avaliação foram realizadas a cada seis semanas, depois do início da terapêutica durante 12 semanas. Se a PAD estivesse acima de 95mmHg na semana 6, a dose era duplicada para 20mg, ingeridos em única tomada. Caso houvesse piora do controle pressórico, níveis de PAD >120mmHg, hipotensão com PAD <75mmHg, aparição de efeito colateral grave, infecção importante com contagem total de neutrófilos <1.000/mm³, suspeita de não anuência definida do paciente para ingestão de menos de 75% da droga prescrita gravidez, decisão pessoal ou outro critério médico que envolvesse risco, o paciente era imediatamente excluído do estudo e tratado com outra droga. Nas consultas ambulatoriais de controle foi realizado exame físico completo onde o peso, frequência cardíaca e pressão arterial (PA) eram anotados. A PA foi determinada com o paciente sentado, no membro superior direito, por duas vezes consecutivas, com intervalo de 3min, anotando-se a média dos valores para efeito de avaliação. Para comparar a presença de reações adversas entre a medicação anti-hipertensiva prévia e F, somente foram analisados pacientes tratados com monoterapia. Estas reações adversas foram consideradas como referidas espontaneamente pelos pacientes e foram catalogadas pelos investigadores de acordo com a severidade e relação com a droga. Para análise foi considerada ausência de reações adversas e sua presença foi agrupada como muscular (cansaço aos esforços, dor lombar, dor em músculo esquelético); cardiovascular (angina de peito, hipotensão ortostática, insuficiência cardíaca compensada, palpitação, taquicardia, edema de membros inferiores); tosse não produtiva; gastrointestinal (alteração do paladar, anorexia, boca seca, diarreia, epigastralgia, inapetência, náusea/vômito, obstipação intestinal, pirose, queimação, boca seca, úlcera péptica); neurológica (alteração da memória, ansiedade, cefaléia, dor na nuca, distúr-

bio do sono, enxaqueca, insônia, sonolência, estresse, tontura); geniturinária (aumento da incontinência urinária, disúria, impotência); dermatológica (descamação da pele das mãos, erupção e prurido).

Os métodos estatísticos empregados foram o teste exato de Fisher e o qui-quadrado para comparação de freqüências. Os valvas de PA foram comparados pelo teste "t" de Student bicaudal para amostras pareadas ou independentes. Foram considerados níveis de significância estatística os valvas de $p < 0,05$. Os resultados foram apresentados sob forma de média \pm desvio-padrão.

Resultados

Foram estudados 2.568 pacientes, com idade entre 18 e 90 (média 51 ± 11) anos, sendo que 47% eram do sexo masculino e 53% do feminino, distribuídos quanto à cor em 81% brancos, 12% negros, 6% mulatos e 1% de outra com A PA na semana zero, $165 \pm 16 / 105 \pm 7$ mmHg, apresentou redução significativa ($p < 0,001$) na 6ª semana de tratamento, $144 \pm 15 / 91 \pm 9$ mmHg e redução adicional ($p < 0,001$) na 12ª semana $139 \pm 13 / 86 \pm 7$ mmHg. Obteve-se resposta pressórica (PAD ≤ 90 mmHg) em 89% dos pacientes.

Reações adversas anteriores ao tratamento com F foram verificadas em 56% dos pacientes que durante a terapêutica com IECA ficou reduzida a 24% ($p < 0,001$). Com o tratamento anterior a F. foram distribuídas em 31,3% musculares, 16,4% cardiovasculares, 7% como tosse, 7,7% gastrintestinais, 20,5% neurológicas, 16,6% geniturinárias e 1% dermatológicas. Durante o tratamento com F a distribuição passou a ser 9,4% musculares, 6% cardiovasculares, 27% como tosse, 20,5% gastrintestinais, 36% neurológicas, 0,7% geniturinárias e 1% dermatológicas. Como monoterapia foram relacionadas 822 (30,4%) pacientes sendo que 100 (12%) receberam a-metildopa, 129 (16%) ,b-bloqueador, 106 (13%) bloqueadores dos canais de cálcio, 394 (48%) diuréticos e 93 (11%) outros IECA.

A figura 1 mostra a) ausência de efeitos colaterais, b) reações do tipo muscular, c) cardiovascular e d) presença de tosse. A ausência de qualquer efeito colateral caracterizou os pacientes que receberam F, embora fosse droga que substituísse as demais, com porcentagens iguais ou superiores a 70% comparadas a outras administradas anteriormente ($p < 0,001$). Destas, a droga previamente administrada com maior freqüência de efeitos colaterais foi a-metildopa, registrando apenas 19% de pacientes sem nenhum sintoma, seguido de bloqueadores

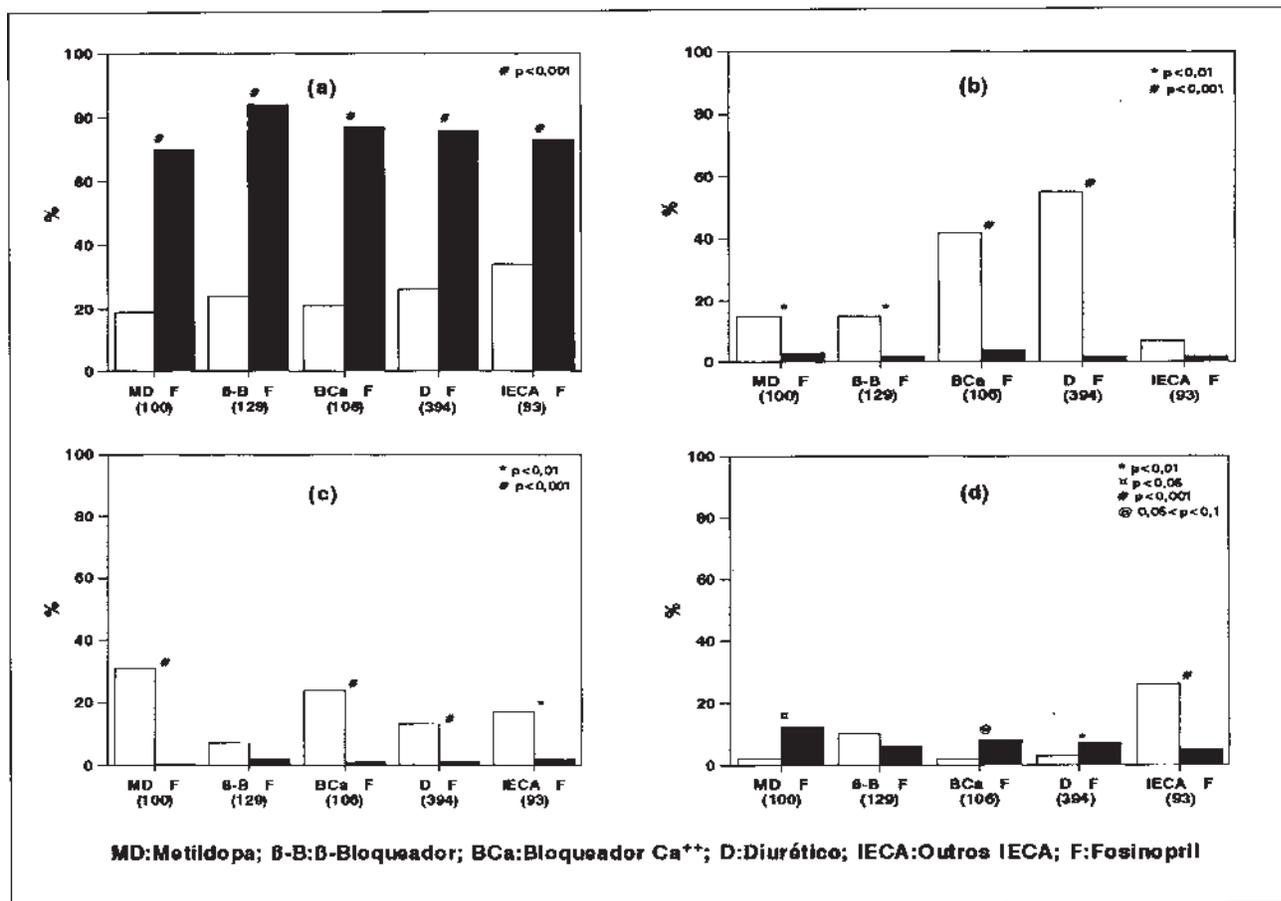


Fig. 1 - Comparação entre fosinopril e outros anti-hipertensivos em esquema de monoterapia quanto a reações adversas do tipo a) ausência de reação, b) muscular, c) cardiovascular e d) tosse.

dos canais de cálcio (21%), b-bloqueador (24%) e diuréticos (26%). Outros IECA tiveram porcentagem maior de ausência de efeitos adversos (34%), porém com porcentagem ainda bastante inferior a F (73%). Com relação às reações indesejáveis musculares, os maiores valores de porcentagem foram com diuréticos (55%) e bloqueadores de cálcio (42%) comparados a apenas 2% e 4%, respectivamente, a F ($p<0,001$). Observou-se ainda que F também teve menor número de reações, 2% e 3%, que b-bloqueador e a-metildopa ($p<0,01$), ambos com 15%. Não houve diferença entre F e outros IECA. Comparados a F as reações cardiovasculares inconvenientes foram significativamente maiores com a-metildopa (31% vs 0, $p<0,001$), bloqueador de cálcio (24% vs 1%, $p<0,001$), outros IECA (17% vs 2%, $p<0,01$) e diurético (13% vs 1%, $p<0,001$), não se observando diferença contra b-bloqueador. A presença de tosse foi, entretanto, mais frequente com F quando comparado à a-metildopa (2% vs 12%, $p<0,05$) e diurético (3% vs 7%), limítrofe de bloqueador de cálcio (2% vs 8%, $0,05<p<0,1$) e semelhante a b-bloqueador (10% vs 6%, $p>0,05$). Interessante foi a menor incidência de tosse de F com outros IECA (5% vs

26%, $p<0,001$).

A figura 2 registra a presença de reações adversas do tipo a) gastrointestinal, b) neurológica, c) geniturinária e d) dermatológica de F em contraste com outros anti-hipertensivos. Das gastrointestinais b-bloqueador foi limítrofe quanto à significância comparado a F (11% vs 4%; $0,05<p<0,1$) e as demais foram semelhantes. Das neurológicas, bloqueador de cálcio teve maior incidência que F (35% vs 14, $p<0,001$), seguido de b-bloqueador (18% vs 5%, $p<0,01$), diurético (19% vs 12%, $p<0,05$) e outros IECA (33% vs 16%, $p<0,05$). Das geniturinárias, o maior valor coube a a-metildopa (31% vs 1%, $p<0,001$) b-bloqueador (26% vs 0%, $p<0,001$), diurético (11% vs 0%, $p<0,001$) e bloqueador de cálcio (8% vs 1%, $p<0,05$). Entre os IECA não houve diferenças. Quanto às dermatológicas, a única diferença observada foi entre F e bloqueador de cálcio (9% vs 0%, $p<0,01$). Quando os pacientes foram subdivididos por idade (≤ 45 anos e >45 anos) em relação a cada droga anti-hipertensiva não se observou diferença significativa relativa a qualquer efeito adverso.

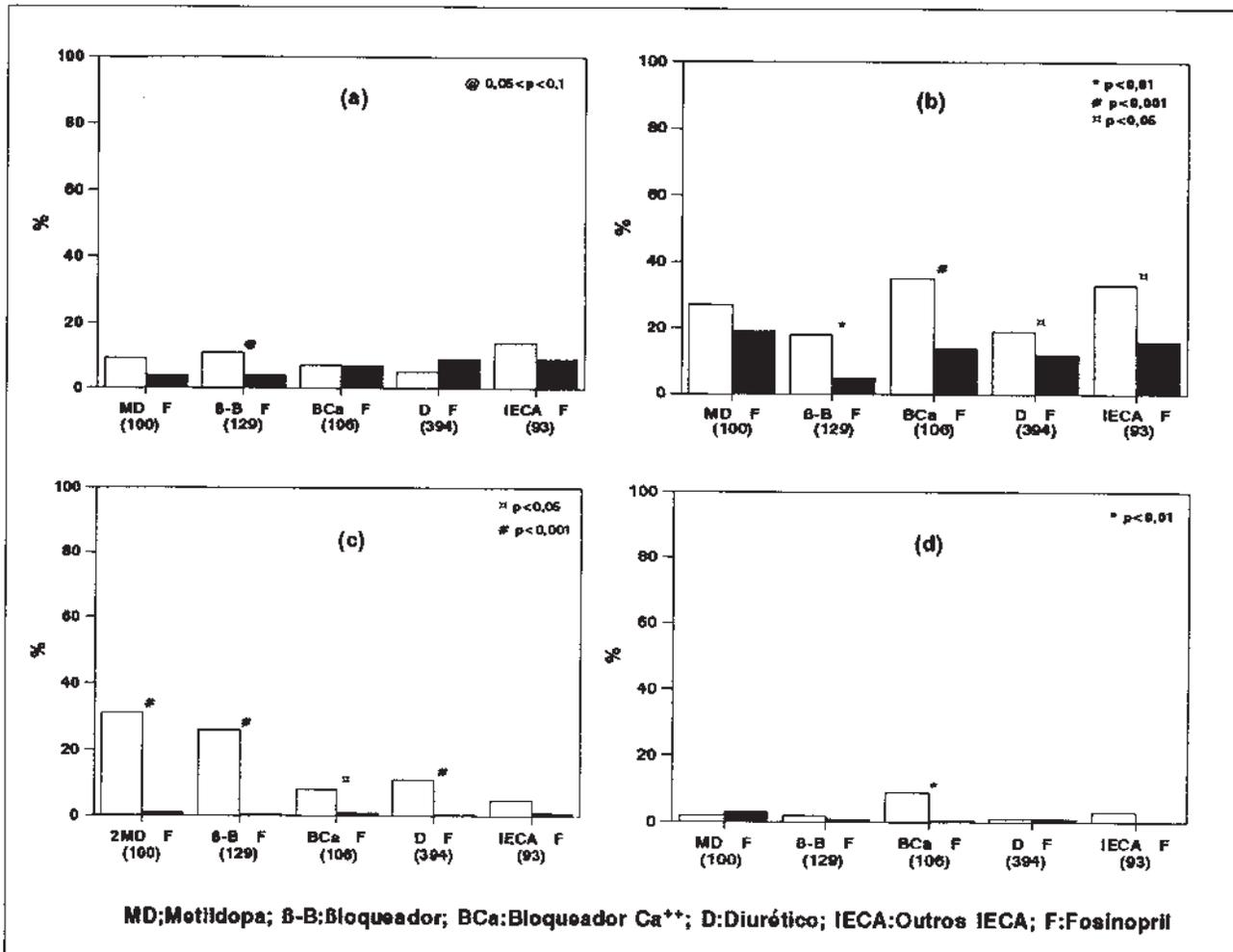


Fig. 2 - Comparação entre fosinopril e outros anti-hipertensivos em esquema de monoterapia quanto a reações adversas do tipo a) gastrointestinal, b) neurológica, c) geniturinária; d) dermatológica

Discussão

Este estudo multicêntrico mostrou que após 12 semanas de tratamento, F foi eficaz para redução da PA em portadores de hipertensão leve e moderada, apresentando baixa incidência de reações adversas, menos da metade (24%) dos pacientes, quando comparada a 56% que receberam medicação anti-hipertensiva prévia. A ausência de qualquer efeito colateral foi a diferença marcante em relação a pacientes tratados anteriormente com monoterapia, mesmo quando a comparação envolveu outros IECA. Trabalho multicêntrico anterior¹¹, realizado com população menor de doentes, teve resultado semelhante, observando-se apenas 12% de pacientes com reações adversas contra 37% com tratamento, que antecedeu F. Neste estudo, com 119 pacientes, a relação total dos efeitos colaterais que antecederam F foram agrupadas em musculares 47% contra 31,3% no presente trabalho; neurológicas 27,5% vs 20,5%; cardiovasculares 15,7% vs 16,4%; geniturinárias 5,9% vs 16,6%; gastrintestinais 2% vs 7,7% e tosse 2% vs 7%. Durante o tratamento com fosinopril as reações adversas neurológicas no estudo anterior foi de 34,6% contra 36% no atual; musculares 34,6% vs 9,4%; tosse 23% vs 27%; cardiovasculares 4% vs 6%; gastrintestinais 4% vs 20,5%; geniturinárias 0% vs 0,7%. Portanto, salvo pequenas diferenças, os resultados do presente trabalho foram comparáveis ao anterior, reforçando sua validade, embora fosse obtido por número maior de pesquisadores sob o risco da influência de maiores variações, embora representando melhor a realidade.

Quando a comparação foi feita com anti-hipertensivos sob forma de monoterapia, a maior diferença encontrada foi exatamente a ausência de efeitos adversos, com porcentagens acima de 70% para cada droga comparada. A baixa incidência de efeito colateral, associada a eficácia anti-hipertensiva, é uma das principais características dos IECA. Foi descrito que pacientes tratados com captopril comparados a tratados com propranolol e ametildopa tiveram poucos efeitos colaterais, disfunções sexuais, melhora da qualidade de vida e sensação de bem-estar¹². Comparação entre F, enalapril e nifedipina SR não mostrou diferenças quanto à ocorrência de reações adversas^{13,14}, inclusive com melhores resultados de tolerabilidade de F que nifedipina em idosos¹³. Em se tratando de hipertensão arterial, doença com baixa frequência de sintomas, a medicação anti-hipertensiva pode acarretar efeitos colaterais piores que os da própria enfermidade, resultando em baixa adesão ao tratamento e ineficácia da terapêutica a longo prazo.

A presença de tosse foi significativamente mais frequente com F do que com a-metildopa e diurético e tendência significativa comparada aos bloqueadores de cálcio. A tosse que aparece geralmente nas primeiras sema-

nas da terapêutica com IECA tem característica de ser seca, não responder à antitussígenos, ter caráter paroxístico e piora no período noturno¹⁵. A prevalência varia de acordo com os relatos entre 8 a 25%, porém parece estar havendo diminuição no decorrer do tempo, apesar do consumo de IECA estar aumentando¹⁶. Os mecanismos fisiopatológicos para explicar a sua ocorrência envolvem o sistema renina-angiotensina local, o neurotransmissor substância P e acúmulo de cininas, ambos degradados pela enzima conversora¹⁷. Por outro lado, quando F foi comparado a b-bloqueador não houve diferença estatisticamente significativa, muito provavelmente porque esta droga pode piorar sintomas pulmonares pelo bloqueio dos receptores β_2 , indutores de broncodilatação em nível pulmonar¹⁸. Interessante foi a menor frequência de tosse entre F e outros IECA. Relato semelhante¹⁹ foi descrito entre captopril e enalapril, observando-se frequência de 1,1% com o primeiro, estatisticamente inferior a 2,8% com o segundo. Com F foi referido frequência menor e quadro menos grave¹⁷. A explicação para estes achados pode estar relacionada ao menor acúmulo do captopril no organismo, por ser IECA de vida média mais curta que enalapril e para F por apresentar a dupla via de excreção compensatória, não permitindo acúmulo. Em pacientes com insuficiência renal ocorre maior incidência de tosse devido ao maior acúmulo da droga²⁰. Portanto, o presente trabalho demonstra eficácia terapêutica de F com baixa ocorrência de reações adversas comparada aos anti-hipertensivos utilizados previamente.

Referências

1. Mackness GB - The future of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7(suppl 1): S30-4.
2. Pebrillo Jr EW, Powell JR, Cushman DW et al - Angiotensin-converting-enzyme inhibitors: accomplishments and challenges. *Clinical and experimental hypertension, part A. Theory and Practice* 1987; 9: 235-41.
3. Frolich ED - Angiotensin converting enzyme inhibitors. Present and future. *Hypertension* 1989;13(suppl 1):1-125-30.
4. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure - The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-83.
5. Duchin KL - Clinical Pharmacology of fosinopril Drug 1991; 3(suppl 4): 12-7.
6. Sioghvi SM, Duchin KL, Morrison RA, Willard DA, Everett DW, Frantz M -Disposition of fosinopril sodium in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25: 9-15.
7. Hui KK, Duchin KL, Kripalani KJ, Chan D, Kramer PK, Yanagawa N -Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degree of renal function. *Clinical Pharmacol Therap* 1991; 49: 457-67.
8. MacLeod CM, Bartley EA, Kripalani KJ, Marino MR - Effects of hepatic function on disposition of fosinopril in humans. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 839.
9. Levinson B, Sugarman AA, Couchman T, Nichola P, Tu J - Advanced age per se has no influence on the kinetics of active diacid of fosinopril. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 555.
10. Almeida FA, Velasco-Cornejo IF, Martin LC, Franco RJS - Tratamento da hipertensão arterial leve e moderada com fosinopril. Estudo multicêntrico. *Arq Bras Med* 1993; 67: 397-406.
11. Mion Jr D, Lima Jr E, Almeida FA - Fosinopril em dose única diária na hiper-

- tensão leve e moderada. Estudo multicêntrico brasileiro. Arq Bras Cardiol 1993; 60: 203-8.
12. Crooq SH, Levine S, Testa MA et al - The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. N Engl J Med 1986; 314: 1657-64.
 13. Clementy J - Double-blind, randomized study of fosinopril vs nifedipine SR in the treatment of mild-to-moderate hypertension in elderly patients. Drug 1991; 3(suppl 4): 45-53
 14. Goldstem RJ - A multicentre, randomized, double-blind, parallel comparison of fosinopril sodium and enalapril maleato for the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. Drug 1991; 3(suppl 4): 3 8-44.
 15. Israili ZH, Hall WD - Cough and angineurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. Ann Intern Med 1992; 117: 234-42.
 16. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O et al - Dyspnoea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. Br Med J 1994; 304: 18-21.
 17. Punzi HA - Safety update: Focus on cough. Am J Cardiol 1993; 72: 45H-8H.
 18. Frishman WH, Silvermann R, Strom JA, Elkayam U, Sonnenblick E - Clinical pharmacology of the new b-adrenergic blocking drugs. IV Adverse effects: choosing a b-adrenoceptor blocker. Am Heart J 1979; 98: 256-62.
 19. Coulter DM, Edwards IR - Cough associated with captopril and enalapril. Br Med J 1987; 294: 1521-3.
 20. Sorooshian M, Eynon CA, Webb DJ, Eastwood JB - Cough associated with ACE inhibitors: increased frequency in renal failure. Eur J Intern Med 1991; 2:15
-