

Fenoldopam: Novo Antihipertensivo Parenteral; Alternativa ao Nitroprussiato? *

Fenoldopan: A New Parenteral Anti-hypertensive; an Alternative to Nitroprusside?

Daniel Sousa César¹, Erika Miyoshi, TSA², Hélio Halpern, TSA³, José Otávio Costa Auler Junior, TSA⁴

RESUMO

César DS, Miyoshi E, Halpern H, Auler Jr JOC - Fenoldopam: Novo Antihipertensivo Parenteral; Alternativa ao Nitroprussiato?

Justificativa e Objetivos - O fenoldopam é um agonista dopaminérgico seletivo para os receptores dopaminérgicos tipo 1 (DA-1) que causa vasodilatação periférica e o objetivo deste artigo é reunir as informações clínicas sobre este fármaco.

Conteúdo - Neste artigo foram revisadas as experiências em urgências e emergências hipertensivas, mostrando que o fenoldopam apresenta vantagens sobre o nitroprussiato de sódio (NPS) no tratamento das mesmas. Ao contrário do NPS, o fenoldopam causa vasodilatação periférica, ao mesmo tempo que induz diurese e natriurese em pacientes com hipertensão grave sem causar os efeitos deletérios pelo tiocianato.

Conclusões - O fenoldopam parenteral, pelos seus efeitos renais e menor impacto de efeitos colaterais, pode ser considerado uma boa alternativa ao nitroprussiato de sódio no tratamento de emergências hipertensivas.

UNITERMOS - ANTIHIPERTENSIVO: fenoldopam

SUMMARY

César DS, Miyoshi E, Halpern H, Auler Jr JOC - Fenoldopan: A New Parenteral Anti-hypertensive; an Alternative to Nitroprusside?

Background and Objectives - Fenoldopan is a selective dopaminergic agonist for dopaminergic receptors type 1 (DA-1), which induces peripheral vasodilation. This review aimed at collecting clinical information about this drug.

Contents - This study reviewed experiences in hypertensive urgencies and emergencies and has shown the advantages of fenoldopan as compared to sodium nitroprusside. As opposed to sodium nitroprusside, fenoldopan induces peripheral vasodilation at the same time that induces diuresis and natriuresis in severely hypertensive patients without the harmful effects of thiocyanate.

Conclusions - Parenteral fenoldopan, for its renal effects and less adverse effects, is an interesting alternative to sodium nitroprusside in treating hypertensive emergencies.

KEY WORDS - ANTI-HYPERTENSIVE: fenoldopan

INTRODUÇÃO

Nos EUA, são observadas crises hipertensivas em 2,4% a 5,2% dos pacientes com hipertensão. A crise hipertensiva geralmente está associada à pressão arterial (PA) diastólica maior que 115 mmHg, necessitando de intervenção imediata para prevenir lesão de órgãos-alvo ou mesmo a morte¹.

Dessa forma, urgências hipertensivas podem ser definidas como condições em que há pressão arterial (PA) elevada (diastólica maior que 120 mmHg) sem lesão de órgãos-alvo². Em sua maioria, têm sido tratadas com medicação oral. No entanto, em certas ocasiões, incluindo hipertensão peri-operatória, sangramento nasal de difícil tratamento e hipertensão associada a aumento sérico de catecolaminas, o tratamento é feito com medicação parenteral^{1,3}.

As emergências hipertensivas são condições em que há elevação de PA sistólica e diastólica com comprometimento agudo e progressivo de órgãos-alvo². Estas devem ser tratadas imediatamente com cuidados intensivos, antihipertensivos parenterais e monitorização invasiva da PA. Tradicionalmente, o fármaco de escolha é o NPS, potente vasodilatador, com rápido início de ação, meia-vida curta, baixo índice de tolerância e alta taxa de resposta. Apresenta algumas desvantagens, incluindo toxicidade por tiocianato, possível deterioração da função renal e má perfusão coronariana devido ao seu potente efeito vasodilatador tanto em território arterial quanto venoso². O fenoldopam e outros agonistas dopaminérgicos seletivos para os receptores do tipo 1 (DA-1) podem ser uma alternativa ao nitroprussiato de sódio (NPS) em emergências hipertensivas com efeitos colaterais potencialmente menores e ainda algumas vantagens, as quais serão relatadas a seguir, sendo efetivo no tratamento de hipertensão grave após cirurgia não cardíaca e após revascularização do miocárdio¹.

* Recebido da (**Received from**) Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP

1. Aluno de Graduação da FMUSP

2. Médica Assistente da Divisão de Anestesia do HC-FMUSP

3. Doutor em Medicina pela FMUSP

4. Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da FMUSP

Apresentado (**Submitted**) em 02 de fevereiro de 2001

Aceito (**Accepted**) para publicação em 02 de maio de 2001

Correspondência para (**Mail to**):

Dr. José Otávio Costa Auler Junior

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP

Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 44

05403-000 São Paulo, SP

E-mail: auler@hcnet.usp.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2001

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

O fenoldopam ou 6-cloro-2,3,4,5-tetrahydro-4-hidroxi-1H-3-benzazepino-7,8-diol metanossul-fonato⁴, contém um carbono assimétrico, sendo constituído por dois enantiômeros ativos, SK&F R-82526 e SK&F S-82526 (Figura 1). O efeito farmacológico estudado em ratos mostrou que praticamente toda a atividade nos receptores DA-1 é produzida pelos enantiômeros R. Padrão similar foi encontrado em artéria esplênica de coelho, mas com estereosseletividade muito menor nos vasos, sendo o enantiômero R 10 vezes mais potente que o S¹.

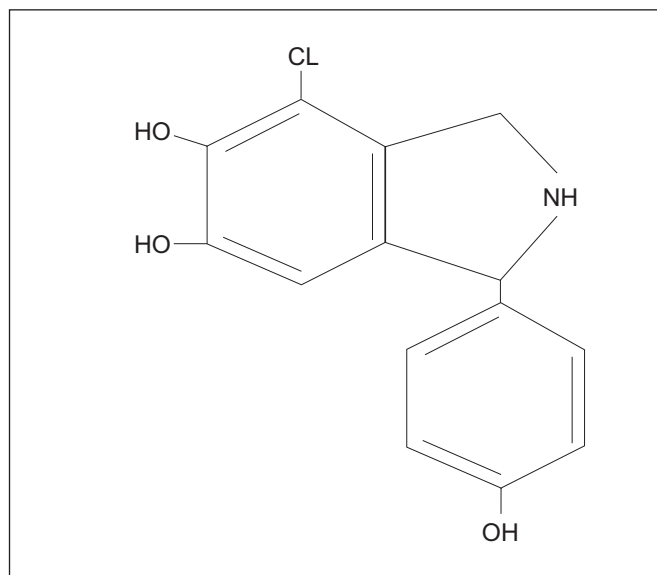


Figura 1 - Estrutura Química do Fenoldopam

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

O fenoldopam é um agonista seletivo para receptores dopaminérgicos do tipo DA-1, que, dentre outros efeitos, demonstrados em estudos *in vitro*^{6,7} e *in vivo*⁸⁻¹⁰, causa vasodilatação⁵.

Em cães, a administração intracoronariana de fenoldopam de 20 nmol/L aumentou o fluxo sanguíneo coronariano, principalmente por vasodilatação. Entretanto, em altas doses (>500 nmol/L), o aumento do fluxo sanguíneo coronariano foi principalmente devido ao efeito inotrópico positivo^{11,12}. A resistência vascular mesentérica diminuiu e o fluxo sanguíneo aumentou para um máximo de 69%, após a administração venosa de fenoldopam 30 µg.kg⁻¹ em ratos espontaneamente hipertensos¹³.

As doses de fenoldopam que reduziram significativamente a PA em cães tiveram pouco efeito no fluxo sanguíneo renal, enquanto doses de NPS, que reduziram em magnitude semelhante a PA, provocaram diminuição significativa no flu-

xo sanguíneo renal¹⁴. Baixas doses de fenoldopam, que não reduziram a PA em cães, produziram vasodilatação renal relacionada à dose mediada por receptores DA-1, diurese e natriurese, quando administrado diretamente na artéria renal¹⁵.

A infusão de fenoldopam de 0,025 a 0,5 µg.kg⁻¹.min⁻¹ gerou modestas diminuições na pressão arterial diastólica (PAD) em voluntários saudáveis e aumento da frequência cardíaca sem alterar a pressão arterial sistólica (PAS)¹⁶. Em pacientes com hipertensão grave, no entanto, ritmo menor ou igual a 0,8 µg.kg⁻¹.min⁻¹ mostrou diminuição da PA compatível com a dose¹⁷. Nestes pacientes, a infusão de 0,1 a 0,9 µg.kg⁻¹.min⁻¹ diminuiu a PAS (valor inicial maior que 180 mmHg) e a PAD (valor inicial maior que 120 mmHg) de 18,5 a 28% e de 22 a 31,5%, respectivamente^{18,19}. Em estudo posterior, diminuição de cerca de 30% da PA foi acompanhada por redução de 35,6% na resistência periférica total e de 33% na pressão capilar pulmonar, e aumento de 6% no índice cardíaco²⁰.

A infusão venosa de doses terapêuticas, tanto em voluntários saudáveis quanto em pacientes hipertensos, aumentou de forma significativa o fluxo sanguíneo renal e diminuiu a resistência vascular renal, sem alterar o ritmo de filtração glomerular^{21,22}. Durante a redução de PA extremamente elevada, o fenoldopam aumentou a depuração de creatinina, o fluxo urinário e a excreção de sódio e potássio. Ao contrário, o NPS diminuiu a depuração de creatinina e teve pouco efeito nos outros parâmetros da função renal²¹.

Proporcionalmente à dose administrada, a infusão de fenoldopam aumentou a atividade da renina plasmática e os níveis de angiotensina II em voluntários saudáveis²³, mas não aumentou a atividade da renina plasmática nem os níveis de aldosterona e prolactina em pacientes com hipertensão grave^{24,25}. Como a administração concomitante de enalapril gerou efeito antihipertensivo aditivo, mas não sinérgico, aparentemente a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona não antagoniza de forma significativa o efeito do fenoldopam²⁶.

Além dessas características, o fenoldopam mostrou também importância na proteção renal em pacientes submetidos à ventilação mecânica com PEEP (*positive end-expiratory pressure*). Nesses pacientes, promoveu diminuição da resistência vascular renal, e aumento do fluxo plasmático renal, da diurese e da natriurese²⁷.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Após administração oral

O fenoldopam é rapidamente absorvido após administração oral²⁸ e sofre extenso metabolismo pré-sistêmico para formar conjugados de sulfato, metil e glucuronito¹⁶. Clancy e col. estudaram o efeito do alimento na disponibilidade sistêmica da droga em voluntários saudáveis e observaram que este reduz significativamente a área sob a curva de concentração plasmática e a concentração plasmática máxima, en-

quanto aumenta, também de forma significativa, o tempo para atingir a concentração plasmática máxima. Além disso, cerca de 1% da dose administrada por via oral é excretada pelos rins sem sofrer qualquer alteração²⁹.

Embora a administração oral de fenoldopam em pacientes hipertensos produza redução mensurável na PA, o efeito é curto devido à rápida eliminação metabólica do fármaco. Assim, tornar-se-ia necessária a sua freqüente administração para que se obtivesse efeito farmacológico sustentado³⁰.

Após administração parenteral

Weber e col. observaram que o fenoldopam tem rápido pico de ação (15 min) em pacientes com hipertensão essencial. Além disso, mostraram volume de distribuição de 582 ml.kg⁻¹, depuração corporal total de 30,3 ml.kg⁻¹.min⁻¹ e meia-vida de eliminação de 9,8 minutos. A redução na PA estava linearmente relacionada ao logaritmo da concentração plasmática de fenoldopam e ao logaritmo da taxa de infusão³¹.

Alison e col. mostraram que uma aparente concentração plasmática de equilíbrio é atingida após 30 a 60 min e é mantida durante o tempo de infusão. Os níveis plasmáticos aparentam ser lineares em relação à taxa de infusão. Quando a infusão é interrompida, os níveis plasmáticos caem rapidamente, não sendo detectados traços do fármaco duas horas após o término da infusão¹⁶.

TOLERÂNCIA

Os efeitos adversos do fenoldopam no tratamento de urgências e emergências hipertensivas são relacionados à ação vasodilatadora da droga. Ocorrem, geralmente, nas primeiras 24 horas de infusão; em metade dos pacientes, esses efeitos se manifestaram nas primeiras 4 horas de infusão³².

Têm sido descritos cefaléia em 11 a 36% dos pacientes, rubor em 7 a 11%, náuseas em 20%, tontura em 10% e alterações de segmento ST assintomáticas em 6 a 33%^{2,33-35}. Além disso, a infusão de fenoldopam, ao contrário do NPS, produz modesto aumento da pressão intra-ocular em pacientes com hipertensão grave, variando de 14 ± 1 a 20 ± 2 mmHg³⁶.

Durante infusão contínua, a incidência de efeitos adversos tem aumentado com doses maiores ou iguais a 0,8 µg.kg⁻¹.min⁻¹. Outros efeitos adversos menos freqüentes (< 1%) incluem palpitações, hipotensão transitória, astenia e bradicardia sinusal³².

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração oral concomitante de doses únicas de 100 mg de fenoldopam e 1000 mg de paracetamol em 12 voluntários saudáveis resultou em 32% de aumento na concentração plasmática máxima de fenoldopam e de 50% na área sob a curva de concentração plasmática. Após pré-tratamento com paracetamol, 1000 mg cada 8 horas por sete dias, a ad-

ministração de dose única de fenoldopam aumentou a concentração plasmática máxima e a área sob a curva de concentração plasmática de 73 e 66%, respectivamente³⁰.

Em um estudo comparativo, Panacek e col. avaliaram a segurança do fenoldopam e do NPS (75 pacientes recebendo fenoldopam e 78 recebendo NPS) em estudo prospectivo, aleatório aberto e multicêntrico internacional. Fenoldopam foi administrado em dose inicial de 0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹ e com incrementos de até 0,2 µg.kg⁻¹.min⁻¹. Vinte e dois pacientes (10 usando fenoldopam e 12, NPS) foram excluídos devido a efeitos adversos. Nenhum destes pacientes desenvolveu dor torácica, síncope ou infarto. Vários pacientes dos dois grupos apresentaram efeitos colaterais menores, não sendo necessário excluí-los do estudo. Os efeitos adversos comuns em ambos os grupos foram cefaléia, tontura, rubor, hipotensão, náuseas e vômitos. Hiperhidrose foi observada em 2,2% dos pacientes em uso de fenoldopam e em 6,5% daqueles em uso de NPS, enquanto hipopotassemia ocorreu em 7,8% e 3,2% dos pacientes, respectivamente. As diferenças nos níveis séricos de potássio observados com fenoldopam não foram clinicamente relevantes³⁷.

Em 10 pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva submetidos a tratamento com digoxina, e que receberam nove dias de tratamento oral com fenoldopam 100 mg, cada 8 horas, não se evidenciou alteração significativa das propriedades farmacocinéticas da digoxina³⁸.

Foi descrita atenuação do aumento do fluxo plasmático renal induzido pelo fenoldopam após a administração concomitante de alopurinol venoso. No entanto, para avaliar se esta interação tem importância clínica, novos estudos devem ser realizados³⁹.

DOSE E ADMINISTRAÇÃO

Para o tratamento de pacientes com hipertensão grave ou hipertensão após cirurgia, nos quais a via oral é inapropriada, o fenoldopam deve ser administrado por infusão contínua venosa em dose inicial de 0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹, que deve ser ajustada para se atingir a redução desejada da PA. Os incrementos não devem exceder 0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹ e devem ser em intervalos de pelo menos 20 minutos. A dose máxima recomendada é de 1,7 µg.kg⁻¹.min⁻¹. Quando a resposta desejada é atingida, a infusão pode ser descontinuada gradualmente ou abruptamente, sem ter sido observada elevação rebote da PA. Antihipertensivos orais podem ser iniciados antes ou após a infusão de fenoldopam³².

O fenoldopam deve ser usado com cautela em pacientes com aumento da pressão intraocular ou glaucoma³².

EXPERIÊNCIA CLÍNICA EM HIPERTENSÃO ARTERIAL

O fenoldopam tem se mostrado bastante efetivo em reduzir a PA tanto em administração oral quanto parenteral. No entanto, devido à pequena biodisponibilidade da droga e à ausência de efeito sustentado após administração oral, as pesqui-

sas têm se voltado para uso parenteral no tratamento agudo de crises hipertensivas graves, sendo sua eficácia antihipertensiva observada em vários estudos^{18,25,33,34,37,40-43}.

Os modelos dos estudos foram similares. O fenoldopam foi infundido em doses crescentes até que a PAD atingisse 110 mmHg para pacientes com PAD inicial de 120 a 150 mmHg, ou diminuísse 40 mmHg para aqueles com PAD inicial entre 150 e 170 mmHg. Depois de atingida a PAD esperada, as infusões eram mantidas e gradualmente reduzidas, sendo administrados antihipertensivos orais quando necessário¹.

Em estudos comparativos relacionados a urgências hipertensivas, têm-se demonstrado que o fenoldopam e o NPS reduzem a PAD a níveis semelhantes e atingem a PAD-alvo para a maioria dos pacientes com hipertensão grave^{33-35,37}.

O tempo para atingir a PAD-alvo foi semelhante para ambos os fármacos, com valores variando de 81 a 90 minutos para o fenoldopam e de 59 a 120 minutos para o NPS^{33,34,37}. Nenhum dos agentes mostrou evidência de tolerância ao efeito antihipertensivo³⁷ ou evidência de efeito rebote após o término da infusão^{33,34,37}.

A hipertensão após cirurgia não cardíaca é geralmente classificada como urgência, sendo melhor tratada com agentes parenterais¹. A eficácia do fenoldopam nesse tipo de situação foi analisada em estudo aleatório, com grupo placebo de controle, duplamente encoberto, envolvendo 16 pacientes⁴⁴. O fenoldopam reduziu significativamente a PA para o alvo terapêutico em todos os oito pacientes, enquanto o placebo reduziu a PA em apenas quatro dos oito pacientes. Também mostrou-se eficaz em aumentar o índice cardíaco e o volume sistólico sem reduzir a diurese nem a depuração de potássio, ao contrário do que se observava com o NPS.

Por outro lado, em emergências hipertensivas, Elliott e col.¹⁸, comparando os efeitos hemodinâmicos do fenoldopam e do NPS em pacientes com hipertensão grave, observaram que ambos foram eficazes em atingir e manter a PAD-alvo (entre 100 e 110 mmHg) por pelo menos uma hora durante infusão contínua.

A hipertensão após cirurgia de revascularização do miocárdio é classificada como emergência hipertensiva. O fenoldopam foi analisado em estudo prospectivo e aleatório envolvendo 20 pacientes³⁶; tanto o fenoldopam quanto o NPS geraram diminuição rápida e significativa da PA e da resistência vascular periférica.

O fenoldopam pode substituir a dopamina em dose dopa de 1,5 a 3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, administrada em aproximadamente 25% das cirurgias não cardíacas e em pacientes com doença cardíaca, já que a dopamina, por interagir com múltiplos receptores, tem efeitos renais variáveis, não tendo o mesmo potencial de proteção renal do fenoldopam, que interage especificamente com receptores DA-1⁴⁵.

FENOLDOPAM *VERSUS* NITROPRUSSIATO DE SÓDIO NA TERAPÊUTICA ANTIHIPERTENSIVA

Baseado em todos esses estudos, o fenoldopam pode ser considerado um antihipertensivo parenteral seguro e efeti-

vo. Além disso, tem se mostrado tão efetivo quanto o nitroprussiato de sódio na diminuição aguda da PA em pacientes com hipertensão grave, com rápido pico de ação, boa correlação dose-resposta e curta duração de ação^{1,16,32,33,46,47}.

Outro aspecto importante está no fato do fenoldopam possuir a capacidade de induzir diurese e natriurese em pacientes com hipertensão grave, propriedade não demonstrada pelo NPS em estudos comparativos. Na realidade, a infusão de NPS está associada à diminuição no fluxo urinário e, em alguns casos, à deterioração da função renal³⁴. Os efeitos diurético e natriurético do fenoldopam podem ser extremamente úteis em emergências hipertensivas, quando há possível lesão renal, e em pacientes com hipertensão associada à sobrecarga volumétrica, como em insuficiência cardíaca congestiva ou insuficiência renal crônica¹.

Ainda, o NPS oferece uma série de outras desvantagens. Sua interação com grupos sulfidril em eritrócitos promove a formação de íons de cianeto e metahemoglobina, a qual se liga com um dos íons de cianeto, formando a cianometahemoglobina, que não é tóxica. O resto do cianeto é convertido em tiocianato no fígado, sendo excretado pelos rins. Em pacientes tratados com altas doses de NPS, o cianeto pode acumular-se e combinar-se com os citocromos da cadeia respiratória, interferindo no metabolismo aeróbico, podendo gerar acidose metabólica; também interfere na ação vasodilatadora do NPS, podendo eventualmente induzir taquifilaxia. O risco da toxicidade do tiocianato aumenta quando o NPS é infundido por longos períodos em altas doses, principalmente se já há lesão renal prévia, sendo sintomas de toxicidade: fadiga, náusea, cefaléia, desorientação, comportamento psicótico, *rash* cutâneo e anorexia. Portanto, o risco de toxicidade limita a duração do tratamento com NPS, necessitando de monitorização cuidadosa dos níveis de tiocianato. Ainda há a desvantagem adicional da fotossensibilidade do NPS, devendo este ser armazenado em embalagens opacas¹.

Além disso, o fenoldopam tem se mostrado uma boa alternativa ao NPS em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização de miocárdio, pois este último piora a isquemia miocárdica e aumenta o gradiente de oxigênio alvéolo-arterial e o curto-circuito intrapulmonar⁴⁸; além de, devido à potente vasodilatação de artérias e veias, poder levar à diminuição da pressão de perfusão coronariana, resultando em piora da isquemia miocárdica^{1,45}.

CONCLUSÕES

Pelos estudos já realizados, o fenoldopam parenteral, pelos seus efeitos renais e menor impacto de efeitos colaterais, pode ser considerado uma boa alternativa ao nitroprussiato de sódio no tratamento de emergências hipertensivas. Além disso, tem se mostrado também eficaz para a terapêutica antihipertensiva em pacientes que desenvolvem hipertensão após cirurgia de revascularização de miocárdio ou mesmo cirurgias não cardíacas, podendo futuramente assumir papel importante também nessas situações.

Fenoldopan: A New Parenteral Anti-hypertensive; an Alternative to Nitroprusside?

Daniel Sousa César, M.D., Erika Miyoshi, M.D., Hélio Halpern, M.D., José Otávio Costa Auler Junior, M.D.

INTRODUCTION

In the USA, 2.4% to 5.2% of hypertensive patients suffer from hypertensive crises. Hypertensive crises are generally associated to diastolic blood pressure (DBP) above 115 mmHg and require immediate intervention to prevent target-organ damage or even death¹.

So, hypertensive urgencies may be defined as high blood pressure (BP) (diastolic above 120 mmHg) without target-organ damage². In general, they are treated with oral medication, however, certain situations including perioperative hypertension, abnormal nose bleeding and hypertension associated to serum catecholamine increase require parenteral medication^{1,3}.

Hypertensive emergencies are defined as high diastolic and systolic blood pressure with acute and progressive involvement of the target-organ². These should be immediately treated with intensive care, parenteral hypertensive drugs and invasive BP monitoring. Traditionally, SNP is the drug of choice. Sodium nitroprusside is a potent vasodilator with fast onset, short half-life, low tolerance rate and high response rate. It has some disadvantages, including thiocyanate toxicity, potential renal function deterioration and poor coronary perfusion due to its potent arterial and venous vasodilating effect². Fenoldopan and other selective dopaminergic agonists for type 1 receptors (DA-1) may be an alternative for SNP in hypertensive emergencies with potentially less side-effects and some advantages. It is also effective in treating severe hypertension following non cardiac surgery and myocardial revascularization¹.

CHEMICAL CHARACTERISTICS

Fenoldopan, or 6-chlorine-2,3,4,5-tetrahydrate-4-hydroxyphenyl-1H-3-benzazepine-7,8-diolmetha-nosulphonate⁴, has an asymmetric carbon and is constituted of two active enantiomers, SK&F R-82526 and SK&F S-82526 (Figure 1). Its pharmacological effect in rats has shown that virtually all activity in DA-1 receptors is produced by R enantiomers. Similar pattern was found in the splenic artery of rabbits but with a much lower vessel stereoselectivity being enantiomer R 10 times more potent than S¹.

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

Fenoldopan is a selective agonist for DA-1 dopaminergic receptors which, among other effects shown *in vitro*^{6,7} and *in vivo*⁸⁻¹⁰, induces vasodilation⁵.

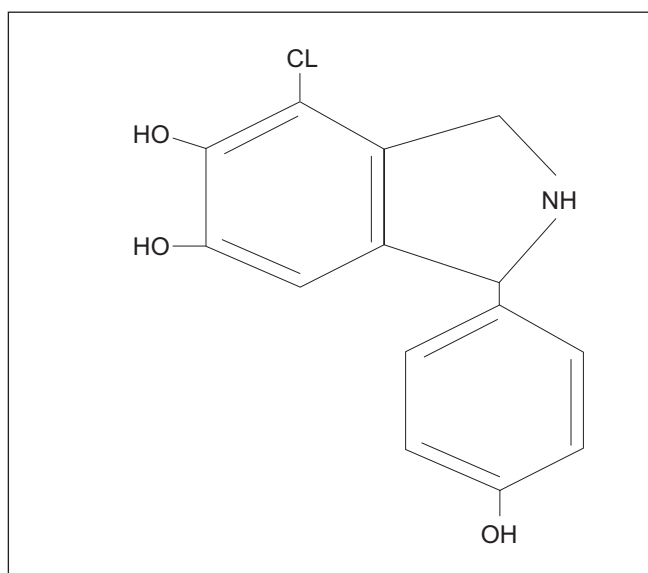


Figure 1 - Fenoldopan's Chemical Structure

The intracoronary administration of 20 nmol/L fenoldopan in dogs has increased coronary blood flow, mainly by vasodilation. However, in high doses (> 500 nmol/L), the increase in coronary blood flow was mainly due to its positive inotropic effect^{11,12}. Mesenteric vascular resistance decreased and blood flow increased to a maximum of 69% after intravenous 30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ fenoldopan in spontaneously hypertensive rats¹³.

Fenoldopan doses high enough to significantly reduce BP in dogs had minor effects on renal blood flow, while SNP doses similarly decreasing BP caused a significant decrease in renal blood flow¹⁴. Low fenoldopan doses not decreasing blood pressure in dogs produced renal vasodilation related to DA-1 receptor-mediated doses, diuresis and natriuresis when directly administered in the renal artery¹⁵.

The infusion of 0.025 to 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ fenoldopan in healthy volunteers has caused minor diastolic blood pressure (DBP) decrease and heart rate increase without affecting systolic blood pressure (SBP)¹⁶. In severely hypertensive patients, however, 0.8 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ or less has shown a dose-dependent BP decrease¹². In those patients, 0.1 to 0.9 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ has decreased SBP (baseline value above 180 mmHg) and DBP (baseline value above 120 mmHg), from 18.5% to 28% and from 22% to 31.5%, respectively^{18,19}. In a different study, an SBP decrease of approximately 30% was followed by a 35.6% decrease in total peripheral resistance and 33% in pulmonary pressure, with a 6% increase in heart rate²⁰.

Venous infusions of therapeutic doses, both in healthy volunteers and hypertensive patients, have significantly increased renal blood flow while decreasing renal vascular resistance without changing glomerular filtration rate^{21,22}. During extremely steep BP decrease, fenoldopan has increased creatinin clearance, urinary flow and sodium and potassium excretion. On the other hand, SNP has de-

creased creatinin clearance and had minor effects on remaining renal functions²¹.

In a dose-dependent manner, fenoldopan infusion has increased plasma renin activity and the levels of angiotensin II in healthy volunteers²³, but did not increase plasma renin activity or aldosterone and prolactin levels in severely hypertensive patients^{24,25}. Since the simultaneous administration of enalapril has caused an additive anti-hypertensive but not synergistic effect, it seems that the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system does not significantly antagonizes fenoldopan effects²⁶.

In addition to those characteristics, fenoldopan had also an important role in renal protection in patients submitted to mechanical ventilation with PEEP (positive-end expiratory pressure), promoting a decrease in renal vascular resistance and an increase in renal plasma flow, diuresis and natriuresis²⁷.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES

After Oral Administration

Fenoldopan is rapidly absorbed after oral administration²⁸ and undergoes extensive pre-systemic metabolism to produce sulfate, methyl and glucuronide conjugates¹⁶. Clancy et al. have studied the effects of food in the drug's systemic availability in healthy volunteers and have observed that it significantly decreases the area below the curve of plasma concentration and maximum plasma concentration while significantly increases the time to reach maximum plasma concentration. In addition, approximately 1% of the oral dose is excreted by the kidneys without undergoing any change²⁹.

Oral fenoldopan in hypertensive patients induces marked BP decrease, but the effect is brief due to drug's fast metabolic excretion. So, it would be necessary a frequent administration to obtain sustainable pharmacological effects³⁰.

After Parenteral Administration

Weber et al. have observed that fenoldopan has a fast peak of action (15 min.) in essential hypertension patients. In addition, they have shown distribution volume of 582 ml.kg⁻¹, total body clearance of 30.3 ml.kg⁻¹ and elimination half-life of 9.8 minutes. BP decrease was linearly related to fenoldopan's plasma concentration and infusion rate logarithms³¹.

Alison et al. have shown that an apparent balanced plasma concentration is reached after 30 to 60 minutes and is maintained during infusion. Plasma levels seem to be linear to infusion rate. When the infusion is interrupted, plasma levels decrease very rapidly and no trace of the drug is found two hours after infusion¹⁶.

TOLERANCE

Fenoldopan's adverse effects in treating hypertensive emergencies and urgencies are related to vasodilation. They are generally seen during the first 24 hours of infusion; in 50% pa-

tients, such effects are seen during the first 4 hours of infusion³².

Headache has been described in 11% to 36% of patients, rash in 7% to 11%, nausea in 20%, dizziness in 10% and asymptomatic ST segment changes in 6% to 33%^{2,33-35}. In addition, fenoldopan infusion, as opposed to SNP, produces mild intra-ocular pressure increase in severe hypertensive patients, varying from 14 ± 1 to 20 ± 2 mmHg³⁶.

During continuous infusion, the incidence of adverse effects increases with doses equal to or higher than 0.8 µg.kg⁻¹.min⁻¹. Other less frequent adverse effects (<1%) include palpitations, transient hypotension, asthenia and sinusoidal bradycardia³².

DRUG INTERACTIONS

The simultaneous administration of bolus doses of 100 mg fenoldopan and 1000 mg paracetamol in 12 healthy volunteers resulted in a 32% increase in maximum plasma concentration of fenoldopan and 50% in the area below the curve of plasma concentration. After premedication with 1000 mg paracetamol every 8 hours for 7 days, fenoldopan bolus increased maximum plasma concentration and the area below the curve of plasma concentration in 73% and 66%, respectively³⁰.

Panacek et al., in a comparative, prospective, randomized, open and multicentric international study have evaluated the safety of fenoldopan and SNP (75 patients receiving fenoldopan and 78 receiving SNP). Fenoldopan was administered in an initial dose of 0.1 µg.kg⁻¹.min⁻¹ with increments up to 0.2 µg.kg⁻¹.min⁻¹. Twenty-two patients (10 using fenoldopan and 12 SNP) were excluded due to adverse effects. No patient has developed chest pain, syncope or infarction. Several patients from both groups presented minor side-effects and there was no need to exclude them from the study. Adverse effects common to both groups were headache, dizziness, rash, hypotension, nausea and vomiting. Hyperhidrosis was seen in 2.2% of patients under fenoldopan and in 6.5% of those under SNP, while hypokalemia was seen in 7.8% and 3.2% of patients, respectively. Differences in potassium serum levels in the fenoldopan group were not clinically relevant³⁷.

In ten congestive heart failure patients submitted to treatment with digoxin and receiving 100 mg oral fenoldopan every 8 hours for 9 days, there were no significant changes in digoxin's pharmacokinetic properties³⁸.

An increase in renal plasma flow induced by fenoldopan has been described after the simultaneous administration of intravenous alopurinol. However, further studies are needed to evaluate whether this interaction is clinically important³⁹.

DOSE AND ADMINISTRATION

For treating severely hypertensive patients or postoperative hypertension when the oral route is not recommended, fenoldopan should be administered in intravenous continuous infusion, in an initial dose of 0.1 µg.kg⁻¹.min⁻¹ which

should be adjusted to reach the desired BP decrease. Increments should not exceed $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ in intervals of at least 20 minutes. Maximum recommended dose is $1.7 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. When the desired response is reached, infusion may be gradually or abruptly interrupted because no BP rebound has been observed. Oral anti-hypertensive agents may be indicated before or after fenoldopan infusion³².

CLINICAL EXPERIENCE IN ARTERIAL HYPERTENSION

Both oral and parenteral fenoldopan have shown to be very effective in decreasing BP. However, due to little drug bioavailability and the lack of a sustainable effect after oral administration, several studies are targeting and proving the efficacy of the parenteral route for acutely treating severe hypertensive crises^{18,25,33,34,37,40-43}.

Study models were similar. Fenoldopan was infused in increasing doses until DBP reached 110 mmHg for patients with baseline DBP of 120 to 150 mmHg, or decreased 40 mmHg for those with baseline DBP between 150 and 170 mmHg. After reaching the expected DBP, infusions were maintained and gradually decreased with the administration of oral anti-hypertensive agents, if necessary¹.

Comparative studies on hypertensive urgencies have shown that fenoldopan and SNP decrease BP to similar levels and reach target-BP for most severely hypertensive patients^{33-35,37}. Time elapsed for target-BP was similar for both drugs, with values varying from 81 to 90 minutes for fenoldopan and from 59 to 120 minutes for SNP^{33,34,37}. No agent has evidenced tolerance to the anti-hypertensive effect³⁷ or rebound effects after infusion^{33,34,37}.

Hypertension after non-cardiac surgery is, in general, considered an urgency and is better treated with parenteral agents¹. A randomized double-blind and controlled study evaluated the efficacy of fenoldopan in this type of situation and involved 16 patients⁴⁴. Fenoldopan has significantly decreased BP to the therapeutic target in all 8 patients, while placebo has decreased BP in only four out of 8 patients. It was also effective in increasing heart index and systolic volume without decreasing diuresis and potassium clearance, as opposed to SNP.

On the other hand, Elliott et al.¹⁸, in comparing hemodynamic effects of fenoldopan and SNP in hypertensive emergencies have observed that both were effective in reaching and maintaining target-BP (between 100 and 110 mmHg) for at least one hour during continuous infusion.

Hypertension after myocardial revascularization is considered a hypertensive emergency. Fenoldopan was evaluated in a prospective and randomized study involving 20 patients³⁶. Both fenoldopan and SNP have caused a fast and significant BP and peripheral vascular resistance decrease.

Fenoldopan may replace dopamine in a dopa dose of 1.5 to $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ administered in approximately 25% of non-cardiac surgeries in cardiac patients, since dopamine, for interacting with multiple receptors, has variable renal effects with less renal protection potential as compared to fenoldopan, which specifically interacts with DA-1 receptors⁴⁵.

FENOLDOPAN VERSUS SODIUM NITROPRUSSIDE IN ANTI-HYPERTENSIVE THERAPY

Based on all those studies, fenoldopan may be considered a safe and effective parenteral anti-hypertensive agent. In addition, it has proven to be as effective as sodium nitroprusside in acute BP decrease in severely hypertensive patients, with a fast peak of action, good dose-response correlation and short duration^{1,16,32,33,46,47}.

Another important fact is that, in comparative studies, fenoldopan has induced diuresis and natriuresis in severely hypertensive patients as opposed to SNP. Actually, SNP infusion is associated to a decrease in urinary flow and, in some cases, to renal function deterioration³⁴. Fenoldopan's diuretic and natriuretic effects may be extremely useful in hypertensive emergencies with possible renal damage and in patients with hypertension associated to volume overload, such as in congestive heart failure or chronic renal failure¹. Moreover, SNP has several disadvantages. Its interaction with sulfhydryl groups in erythrocytes promotes the formation of cyanide ions and methemoglobin which is bound to one cyanide ion forming cyanomethemoglobin, which is not toxic. The remaining cyanide is converted into thiocyanate in the liver being excreted by the kidneys. In patients receiving high SNP doses, cyanide may accumulate and combine with respiratory chain cytochromes, interfering in the aerobic metabolism and potentially causing metabolic acidosis; it also interferes in SNP vasodilating action and may lead to tachyphylaxis. The risk for thiocyanate toxicity is increased when SNP is administered in high doses for a long period, especially in the presence of previous renal damage. Toxicity symptoms are: fatigue, nausea, headache, disorientation, psychotic behavior, rash and anorexia. So, the risk for toxicity limits SNP treatment duration and requires a careful monitoring of thiocyanate levels. There is still the additional disadvantage of photosensitivity, which requires SNP to be stored in opaque packaging¹.

Moreover, fenoldopan has proven to be a good alternative to SNP in patients submitted to myocardial revascularization because the latter worsens myocardial ischemia and increases alveolar-arterial oxygen gradient and intrapulmonary short-circuit⁴⁸ in addition to, due to its potent venous and arterial vasodilation, leading to coronary perfusion pressure decrease resulting in worsening of myocardial ischemia^{1,45}.

CONCLUSIONS

For what has been said, parenteral fenoldopan, for its renal effects and less side-effects, may be considered a good alternative to sodium nitroprusside in the treatment of hypertensive emergencies. It has also shown to be effective in the treatment of hypertension after myocardial revascularization or even non-cardiac surgeries and may in the future play an important role in such situations.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Post J, Frishman W - Fenoldopam: a new dopamine agonist for the treatment of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Pharmacol*, 1998;38:2-13.
02. Abdelwahab W, Frishman W, Landau A - Management of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Pharmacol*, 1995;35:747-762.
03. Cooper Z, Mihm F - Blood pressure control with fenoldopam during excision of a Pheochromocytoma. *Anesthesiology*, 1999;91:558-560.
04. Holcslaw T, Beck T - Clinical experience with intravenous fenoldopam. *Am J Hypertens*, 1990;3:120S-125S.
05. Lokhandwala M, Steenberg M - Evaluation of the effects of SKF 82526 and LY 171555 on presynaptic (DA2) and post-synaptic (DA1) dopamine receptor on rat kidney. *J Auton Pharmacol*, 1984;4:273-277.
06. Ohlstein E, Zabko-Potapovich B, Berkowitz B - Studies on vascular dopamine receptors with the dopamine receptor agonist: SKF 82526. *J Pharmacol Exp Ther*, 1984;229:433-439.
07. Kohli J, Glock D, Goldberg L - Relative DA1-dopamine receptor agonist and α -adrenoceptor antagonist activity of fenoldopam in the anesthetized dog. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988;11:123-126.
08. Singer I, Epstein M - Potencial of dopamine A-1 agonists in the management of acute renal failure. *Am J Kidney Dis*, 1998;31:743-755.
09. Lokhandwala M, Watkins H, Sabouni M et al - Pharmacological analysis of the actions of SKF 82526 on cardiovascular dopamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 1985;234:337-344.
10. Dupont A, Lefebvre R, Vanderniepen P - Influence of the dopamine receptor agonists fenoldopam and quinpirole in the rat superior mesenteric vascular bed. *Br J Pharmacol*, 1987;91:493-501.
11. Zhao R, Fennel W, Abel F - Effects of dopamine D1 and dopamine D2 receptor agonists on coronary and peripheral hemodynamics. *Eur J Pharmacol*, 1990;190:193-202.
12. Zhao R, Wang P, Zhang W et al - Analysis of the effects of dopamine-1 and dopamine-2 receptor agonists on coronary flow. *Methods Find Exp. Clin Pharmacol*, 1992;14:5-11.
13. Lappe R, Todt J, Wendt R - Effects of fenoldopam on regional vascular resistance in conscious spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1986;236:187-191.
14. Aronson S, Goldberg L, Glock D et al - Effects of fenoldopam on renal blood flow and systemic hemodynamics during isoflurane anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1991;5:29-32.
15. Dlewati A, Lokhandwala F - Dose-response analysis of the effect of fenoldopam, a dopamine-1 receptor agonist, on renal function. *Drug Dev Res*, 1991;22:59-68.
16. Allison N, Dubb J, Ziemniak J et al - The effect of fenoldopam, a dopaminergic agonist, on renal hemodynamics. *Clin Pharmacol Ther*, 1987;41:282-288.
17. Taylor A, Luther R, Fellmann J et al - Pharmacodynamics of prolonged infusions of fenoldopam in patients with moderately severe hypertension. *J Clin Pharmacol*, 1995;35:932.
18. Elliott W, Weber R, Nelson K et al - Renal and hemodynamic effects of intravenous fenoldopam versus nitroprusside in severe hypertension. *Circulation*, 1990;81:970-977.
19. White W, Radford M, Gonzales F et al - Selective dopamine-1 agonist therapy in severe hypertension: effects of intravenous fenoldopam. *J Am Coll Cardiol*, 1988;11:1118-1123.
20. Bodmann K, Tröster S, Clemens R et al - Hemodynamic profile of intravenous fenoldopam in patient with hypertensive crisis. *Clin Investig*, 1993;72:60-64.
21. Shusterman N, Elliott W, White W - Fenoldopam, but not nitroprusside, improves renal function in severely hypertensive patients with impaired renal function. *Am J Med*, 1993;95:161-168.
22. Smit A - Dopamine in chronic renal failure. *Am J Hypertens*, 1990;3(Suppl):75-77.
23. Girbes A, Smit A, Meijer S et al - Renal and endocrine effects of fenoldopam and metoclopramide in normal man. *Nephron*, 1990;56:179-185.
24. Ruilope L, Robles R, Miranda B et al - Renal effects of fenoldopam in refractory hypertension. *J Hypertens*, 1988;6:665-669.
25. White W, Halley S - Comparative renal effects of intravenous fenoldopam mesylate and sodium nitroprusside in patients with severe hypertension. *Arch Intern Med*, 1989;149:870-874.
26. MacDonald T, Jeffrey R, Freestone S et al - A single dose study of the effects of fenoldopam and enalapril in mild hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*, 1991;40:231-236.
27. Poinot A, Romand J, Favre H et al - Fenoldopam improves renal hemodynamics impaired by positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology*, 1993;79:680-684.
28. Blanchett D, Green J, Nara A et al - The effect of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of fenoldopam in class III heart failure. *Clin Pharmacol Ther*, 1991;49:449-456.
29. Clancy A, Locke-Haydon J, Cregeen R et al - Effects of concomitant food intake on absorption kinetics of fenoldopam (SK&F 82526) in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 1987;32:103-106.
30. Ziemniak J, Allison N, Boppan V et al - The effect of acetaminophen on the disposition of fenoldopam: competition for sulfation. *Clin Pharmacol Ther*, 1987;41:275-281.
31. Weber R, McCoy C, Ziemniak J et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamic properties of intravenous fenoldopam. *Br J Clin Pharmacol*, 1988;25:17-21.
32. Brogden R, Markhan A - Fenoldopam: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and intravenous clinical potential in the management of hypertensive urgencies and emergencies. *Drugs*, 1997;54:634-650.
33. Bednarczyk E, White W, Munger M et al - Comparative acute blood pressure reduction from intravenous fenoldopam mesylate versus sodium nitroprusside in severe systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 1989;63:993-996.
34. Pilmer B, Green J, Panacek E et al - Fenoldopam mesylate versus sodium nitroprusside in the acute management of severe systemic hypertension. *J Clin Pharmacol*, 1993;33:549-553.
35. Reisin E, Huth M, Nguyen B - Intravenous fenoldopam versus sodium nitroprusside in patients with severe hypertension. *Hypertension*, 1990;15 (Suppl):59-62.
36. Elliott W, Karnezis T, Silverman R et al - Intraocular pressures increases with fenoldopam, but not nitroprusside, in hypertensive humans. *Clin Pharmacol Ther*, 1991;49:285-293.
37. Panacek E, Bednarczyk E, Dunbar L et al - Randomized, prospective trial of fenoldopam versus sodium nitroprusside in the treatment of acute severe hypertension. *Acad Emerg Med*, 1995;2:959-965.
38. Strocchi E, Tartagni F, Malini P et al - Interaction study of fenoldopam-digoxin in congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol*, 1989;37:395-397.
39. Shao Z, Pania S, Yaacoub A et al - Attenuation of the vascular effects of DA-1 receptor agonist, fenoldopam, by allopurinol. *Am J Hypertens*, 1992;5(Pt 2):121A.
40. Hughes J, Ragsdale N, Felder R et al - Diuresis and natriuresis during continuous dopamine-1 receptor stimulation. *Hypertension*, 1988;11(Pt 2, Suppl):169-174.

FENOLDOPAN: A NEW PARENTERAL ANTI-HYPERTENSIVE;
AN ALTERNATIVE TO NITROPRUSSIDE?

41. Murphy M, McCoy C, Weber R et al - Augmentation of renal blood flow and sodium excretion in hypertensive patients during blood pressure reduction by intravenous administration of dopamine-1 agonist fenoldopam. *Circulation*, 1987;76:1312-1318.
42. Goldberg M, Cantillo J, Nemirof M et al - Fenoldopam infusion for the treatment of postoperative hypertension. *J Clin Anesth*, 1993;5:386-391.
43. Hill A, Feneck R, Walesby R - Comparison of fenoldopam and nitroprusside in the control of hypertension following coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1993;7:279-284.
44. Karnesiz T, Murphy M, Weber R et al - Effect of selective dopamine-1 receptor activation on intraocular pressure in man. *Exp Eye Res*, 1988;47:689-697.
45. Oparil S, Chair, Aronson S et al - Fenoldopam: a new parenteral antihypertensive. Consensus roundtable on the management of perioperative hypertension and hypertensive crises. *Am J Hypertens*, 1999;12:653-664.
46. Frishman W, Hotchkiss H - Selective and nonselective dopamine receptor agonists: an innovative approach to cardiovascular disease treatment. *Am Heart J*, 1996;132:861-870.
47. Singh N, Goyal R - New classes of antihypertensive drugs: therapeutic potentials. *Clin Exp Hypertens*, 1999;21:137-143.
48. Yoshimura M, Ikegaki I, Nishimura M et al - Role of dopaminergic mechanisms in the kidney for the pathogenesis of hypertension. *Auton Pharmacol*, 1990;10(Suppl1):S67-S72.

RESUMEN

César DS, Miyoshi E, Halpern H, Auler Jr JOC - Fenoldopam: Nuevo Antihipertensivo Parenteral; Alternativa al Nitroprusiato?

Justificativa y Objetivos - *El fenoldopam es un agonista dopaminérgico selectivo para los receptores dopaminérgicos tipo 1 (DA-1) que causa vasodilatación periférica y el objetivo de este artículo es reunir las informaciones clínicas sobre este fármaco.*

Contenido - *En este artículo fueron revisadas las experiencias en urgencias y emergencias hipertensivas, mostrando que el fenoldopam presenta ventajas sobre el nitroprusiato de sodio (NPS) en el tratamiento de las mismas. Al contrario del NPS, el fenoldopam causa vasodilatación periférica, al mismo tiempo que induce diuresis y natriuresis en pacientes con hipertensión grave sin causar los efectos deletérios por el tiocianato.*

Conclusiones - *El fenoldopam parenteral, por sus efectos renales y menor impacto de efectos colaterales, puede ser considerado una buena alternativa al nitroprusiato de sodio en tratamiento de emergencias hipertensivas.*