

Correlação Anatomoclínica

Caso 2/03 - Paciente do sexo feminino, 73 anos, portadora de diabetes mellitus, com dor torácica há 2 dias (PUC/Campinas - Faculdade de Ciências Médicas)

Tiago Pugliese Branco, Carlos Osvaldo Teixeira, Maria Aparecida Barone Teixeira

Campinas, SP

Mulher de 73 anos, negra, natural de Caldas (MG), procedente de Campinas, empregada doméstica aposentada, procurou atendimento médico com os seguintes antecedentes: diabetes mellitus tipo II, diagnosticado há 12 anos; em uso de hipoglicemiante oral, sem controle preciso dos níveis glicêmicos, que variavam entre 100 e 300mg/dl; insuficiência cardíaca congestiva, referida há “muitos anos”, secundária a uma doença valvar; negava hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia.

Na primeira consulta ambulatorial, há seis anos, apresentava ao exame físico PA = 120 x 80mmHg, pulso de 108bpm e artéria radial endurecida ++. À ausculta cardíaca, o ritmo era de fibrilação atrial e as bulhas normofonéticas, com regurgitação aórtica e disfunção da valva mitral, com predomínio de insuficiência. O eletrocardiograma, além do distúrbio do ritmo, não demonstrava outras alterações. Realizou ecocardiograma que mostrou átrio esquerdo aumentado (55 mm de diâmetro); espessuras das paredes do ventrículo esquerdo normais (9mm); fração de ejeção de 71%; dimensão das cavidades normal; além de estenose mitral leve (2,2 cm² de área). A sorologia para doença de Chagas foi negativa.

Há 3 anos passou a apresentar sintomas de insuficiência cardíaca congestiva classe III e foi internada duas vezes por esse motivo.

Durante esse período, em acompanhamento ambulatorial, apresentou-se sempre em ritmo de fibrilação atrial, com frequência cardíaca entre 80 e 100bpm, pressão arterial sistólica variando entre 100 e 120mmHg e pressão arterial diastólica entre 60 e 80mmHg. Não apresentou alterações eletrocardiográficas em relação à primeira consulta. O último ecocardiograma, há 3 anos, mostrou fração de ejeção de 46%,

hipocontratibilidade difusa do ventrículo esquerdo e estenose mitral evoluindo para 1,44cm². O átrio esquerdo, o volume das câmaras, a espessura das paredes ventriculares e demais alterações valvares mantiveram-se com os mesmos padrões.

Em cateterismo realizado no mesmo período, havia aumento de pressão em câmaras direitas, com variação pressórica em ventrículo direito de 16 - 60mmHg e pressão capilar pulmonar de 27mmHg, sugerindo hipertensão pulmonar leve (sem correspondente eletrocardiográfico). A ventriculografia confirmou as alterações valvares já descritas e revelou fração de ejeção de 56%.

A arteriografia mostrou: coronária direita: dominante, com 70% de obstrução em terço médio; coronária esquerda: 95% de obstrução no óstio, 80% em terço médio da artéria descendente anterior e artéria circunflexa esquerda pérvia (tortuosa e bem desenvolvida).

Foi encaminhada a outro serviço, com indicação de revascularização e possível troca valvar, porém os procedimentos não foram realizados.

Há dois anos e meio, foi internada referindo dor precordial há 10h, associada a dispnéia intensa. Não apresentou elevação das enzimas CK e CK-MB, porém teve aumento de LDH, com um pico de 800mg/dl (normal entre 240 e 480mg/dl) no 2º dia de internação. O eletrocardiograma não apresentou alterações.

Foi internada novamente há um ano com queixa de dor precordial há três dias, com irradiação para pescoço e membro superior esquerdo, associada à dispnéia. A dosagem de enzimas revelou aumento de LDH desde a 1ª coleta de sangue (956mg/dl), apresentando pico de 1.066mg/dl na 2ª coleta (12h depois), regredindo a partir do 2º dia de internação. Mais uma vez, não ocorreram alterações eletrocardiográficas e nos níveis de CK e CK-MB.

Na última internação, chegou ao Pronto Socorro com precordialgia há dois dias, com características semelhantes aos episódios anteriores, porém com intensificação nas últimas horas. Negou dispnéia, taquicardia e perda de consciência.

Ao exame físico, apresentou-se em satisfatório estado geral. A ausculta pulmonar revelou estertores crepitantes

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores associados: Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br),

Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

Correspondência: Maria Aparecida Barone Teixeira – Rua Carlos Araujo Gobbi, 444/41 – Edifício Canadá – 13034-070 – Campinas, SP.

em bases e campos médios. O ictus não era palpável. A ausculta cardíaca revelou 2 bulhas normofonéticas em focos mitral e tricúspide, com sopro sistólico de ++ e protodiastólico + em ruflar, localizados em foco mitral. Em focos da base, apresentava hipofonese das bulhas. Encontrava-se em ritmo de fibrilação atrial com frequência cardíaca variando entre 50 e 60bpm e pressão arterial de 80 x 65mmHg. Não havia sinais de insuficiência cardíaca direita ao exame físico.

O eletrocardiograma revelou inversão simétrica da onda T em II, III e aVF (fig. 1). Apresentou enzimas aumentadas, com a curva já em situação descendente. A 1ª dosagem foi de 320,00mg/dl para a CK (normal até 145mg/dl), 32,00 para a fração MB (normal até 24mg/dl) e 1.308,00mg/dl para a LDH. Houve queda nos três dias subsequentes, sem contudo atingir níveis normais, até que no 4º dia de internação houve novo pico de CK e CK-MB (1.825,00 e 41,00mg/dl, respectivamente), acompanhado no 5º dia por pico de LDH (1.292,00mg/dl). Esse novo aumento enzimático não esteve relacionado com episódio de dor precordial e não se mostrou associado a alteração eletrocardiográfica.

Dados obtidos na última internação em 27/05/01

	27/5	28/5	28/5	28/5	30/5	31/05	01/06
CK (mg/dl)	320	249	210	243	1825	1292	962
CK-MB (mg/dl)	32	22	18	20	41	30	43
LDH (mg/dl)	1308	1268	1109	1025	-	990	1243

Permaneceu 4 dias internada na UTI e outros 7 dias na enfermaria, com frequência cardíaca média de 50-60bpm, pressão arterial sistólica variando de 80 a 100mmHg e pressão arterial diastólica entre 50 e 70mmHg. No 14º dia de internação, foi encontrada em parada cardiorrespiratória, sem resposta às manobras de reanimação.

(Acadêmico Tiago Pugliese Branco)

Aspectos Clínicos

A insuficiência cardíaca de “muitos anos” foi atribuída, principalmente, a uma repercussão da grave alteração valvar observada pelo exame físico e confirmada pelo ecocardiograma. Apesar do grave acometimento aterosclerótico das artérias coronarianas, detectado pela cineangiogramia, até a última internação, os episódios de dor precordial não foram acompanhados de manifestações típicas de isquemia miocárdica e, também, não desencadearam alterações no equilíbrio hemodinâmico da paciente.

Na última internação, quando a necrose miocárdica pôde ser atestada pela elevação expressiva de enzimas séricas, o diagnóstico de infarto tornou-se mais plausível, porém sem alterações eletrocardiográficas específicas.

O tempo detectado entre o início do sintoma de dor precordial, referido pela paciente em três internações, e a procura por um serviço médico sempre foi superior ao normalmente observado em pacientes com isquemia miocárdica¹. Por isso, a hipótese de evento isquêmico nas duas

primeiras internações ficou enfraquecida. Mesmo na última internação, quando o infarto do miocárdio apresentou substrato clínico mais consistente, a procura por um serviço médico foi tardia (dois dias).

Essa demora inviabilizou a utilização de enzimas séricas específicas para infarto do miocárdio (CK e CK-MB) como critério diagnóstico, já que a concentração das mesmas volta ao normal em 24h¹. Apenas a LDH auxiliou no diagnóstico, mostrando-se elevada em todos os episódios de angina, já que possui pico de concentração sérica tardio, de dois a três dias².

Apesar da ausência de substrato clínico para afirmar a ocorrência de infarto do miocárdio nas duas primeiras internações por dor torácica, essa hipótese não pode ser afastada, já que, em pacientes com diabetes mellitus, a necrose miocárdica pode se manifestar com uma precordialgia de leve intensidade, o que explica o fato da paciente ter demorado tanto para se dirigir ao hospital³.

A manifestação frustra da dor precordial em pacientes com diabetes mellitus é descrita em literatura juntamente com a isquemia miocárdica silenciosa, fenômenos que não têm mecanismo plenamente conhecido, podendo estar relacionados à neuropatia autonômica^{3,4}. Estudos apontam que a prevalência de isquemia miocárdica silenciosa em pacientes com diabetes mellitus varia de 10 a 20%, enquanto nos demais esta variação é de 1 a 4%⁵.

Diagnósticos clínicos - Insuficiência cardíaca congestiva por valvopatia reumática mitral e aórtica; insuficiência coronariana; infarto do miocárdio.

(Dr. Carlos Osvaldo Teixeira)

Necropsia

O exame macroscópico do coração revelou infarto transmural com halo hiperemiado em parede diafragmática do

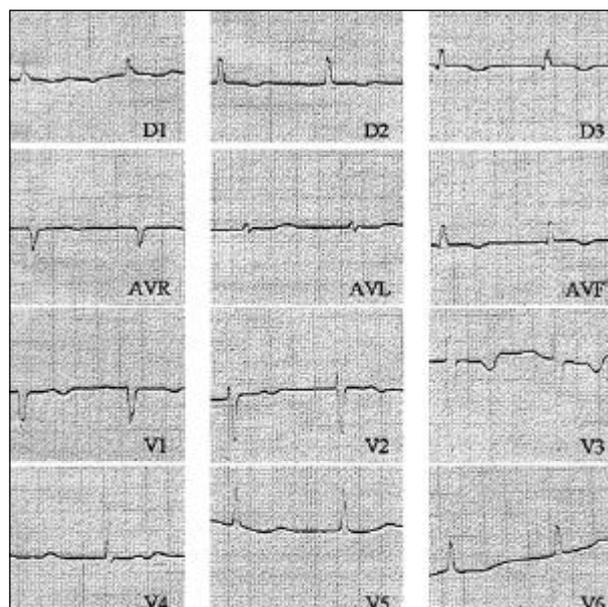


Fig. 1 - Eletrocardiograma da última internação.

ventrículo esquerdo e múltiplas áreas de fibrose em parede lateral (fig. 2). O estudo histológico mostrou pequenos infartos cicatrizados em parede lateral e infartos de várias idades em parede diafragmática: células miocárdicas “mumificadas”, células com degeneração hidrópica e infiltrado inflamatório polimorfonuclear (poucas horas); tecido de granulação (sete dias) (fig. 3); e fibrose densa (antigo).

A coronária direita apresentou 80% de obstrução no óstio, 50% na ventricular anterior direita e 60% na descendente posterior, e a coronária esquerda 20% de obstrução em seu ramo circunflexo, 50% na *diagonalis* e descendente anterior.

A seqüela de doença reumática foi evidenciada no exame anatomopatológico da valva mitral pelo espessamento das cúspides e moderada fusão de cordoalhas, além de uma discreta fusão comissural (fig. 4). A valva aórtica apresentou discreta fusão de comissuras.

O pericárdio parietal apresentou intenso espessamento, havendo múltiplas sinéquias de aderência entre o folhetos (fig. 5), com 160ml de líquido pericárdico sero-hemorrágico. A microscopia do pericárdio demonstrou um intenso infiltrado linfocítico, grande quantidade de fibrina, deposição de colágeno aumentada e a presença de células histiocitárias agrupadas, algumas binucleadas.

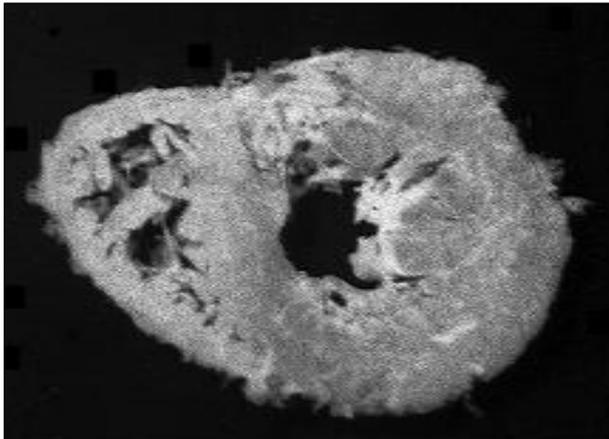


Fig. 2 - Seção transversa do coração, mostrando infarto transmural com halo hiperemiado em parede diafragmática (setas), além de áreas de fibrose em parede lateral.

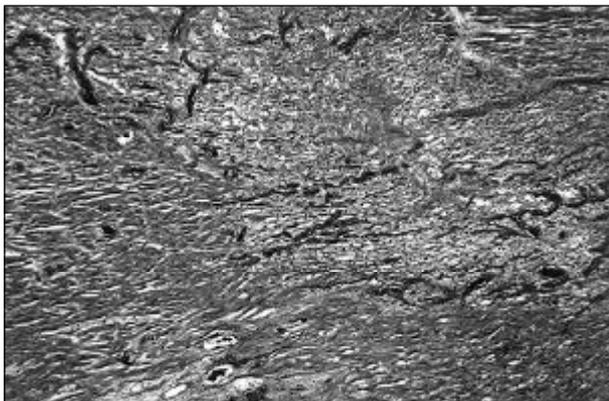


Fig. 3 - Fotomicrografia de infarto recente mostrando tecido de granulação em canto superior direito (40 X, coloração HE).

As artérias de pequeno calibre intramiocárdicas evidenciaram intenso espessamento das camadas íntima e média por deposição de material de aspecto hialino, semelhante a arteriosclerose hialina encontrada em pacientes com diabetes mellitus (fig. 6). Aspecto também encontrado em artérias de pequeno calibre no fígado. O rim não apresentou alterações em artérias e glomérulos.

Os pulmões mostraram-se congestos, sem alterações vasculares à microscopia típicas da hipertensão pulmonar secundária à valvopatia reumática.

Diagnósticos anatomopatológicos - Valvopatia crônica reumatismal: lesão mitral moderada e aórtica leve; aterosclerose coronariana triarterial; arteriosclerose hialina no miocárdio; infarto do miocárdio em diferentes fases de evolução; pericardite fibrinosa em organização.

(Dra. Maria Aparecida Barone Teixeira)

Comentários

O infarto do miocárdio é a causa de 30% dos óbitos de pacientes com diabetes mellitus⁶. O risco se mostra especialmente elevado quando em pacientes idosos e do sexo feminino, sendo usual também o acometimento triarterial da circulação coronariana⁷.



Fig. 4 - Vista da valva mitral aberta demonstrando espessamento moderado de cordas tendíneas e cúspides, além de fusão discreta de comissuras.

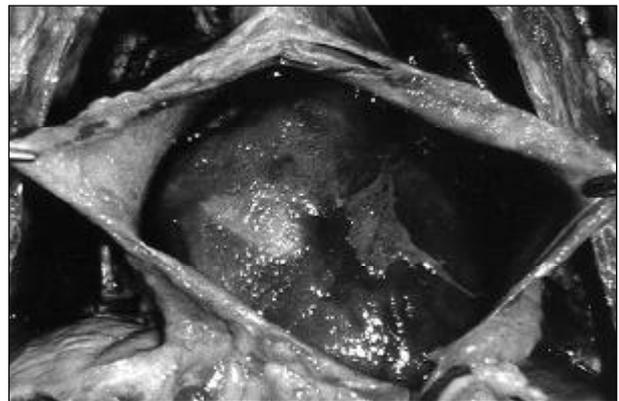


Fig. 5 - Panorâmica do tórax com saco pericárdico aberto, evidenciando deposição de fibrina e hiperemia em pericárdio visceral, além de espessamento de pericárdio parietal.

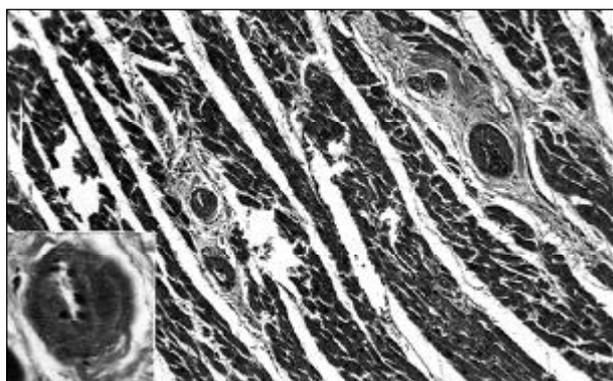


Fig. 6 – Fotomicrografia do miocárdio com fibrose intersticial perivascular e artérias de pequeno calibre com diminuição da relação parede-luz por deposição de material de aspecto hialino. (100X, coloração HE) Pormenor no canto superior direito de artéria de pequeno calibre, evidenciando material hialino depositado nas camadas íntima e média. (400X, coloração HE).

A fisiopatologia do infarto do miocárdio, quando em associação com o diabetes mellitus, apresenta uma série de particularidades: a aterosclerose tende a ser mais acentuada em decorrência de uma dislipidemia exacerbada; a tendência de ruptura da placa é maior por deposição de LDL glicosilada; anormalidades hematológicas favorecem a formação de trombos; a vasodilatação coronariana endógena se mostra deficitária pela ação diminuída do óxido nítrico; a formação de complexos pela união de produtos da glicosilação não enzimática (AGEs) plasmáticos com receptores específicos endoteliais (RAGEs) facilita a formação de placas de ateroma; dentre outros fatores^{3,4}. Dessa forma, apesar do diabetes mellitus apresentar freqüente associação com outros fatores de risco para infarto do miocárdio, pode ser considerado fator independente⁴.

Além disso, alterações na microcirculação miocárdica, caracterizadas neste caso pela deposição de material hialino nas camadas íntima e média das artérias (típicas do diabetes mellitus), também podem interferir na perfusão tecidual. Este achado pode explicar casos descritos em literatura nos quais é observada isquemia miocárdica silenciosa através de propedêutica complementar (cicloergometria de esforço ou cintilografia miocárdica com tâlio) e a coronariografia não demonstra obstrução arterial significativa⁷.

A discussão em torno da etiologia da insuficiência cardíaca de “muitos anos” pôde ser complementada após a realização do exame necropsóptico. A cardiopatia isquêmica passou a ter maior relevância no quadro da paciente, pois o acometimento mitral e aórtico demonstrou menor intensidade em relação ao diagnóstico ecocardiográfico. As áreas de fibrose em parede lateral e diafragmática desempenhavam maior papel no desequilíbrio hemodinâmico, apresentado anteriormente ao último evento isquêmico, em relação ao inferido clinicamente. Contudo, é difícil avaliar a influência de cada um dos dois componentes (isquêmico e reumático) durante os anos de evolução da doença, pois além de ambos terem destaque no estudo anatomopatológico, não foi possível estabelecer a idade das cicatrizes de infarto através de correlação com os dados clínicos. É certo, porém, que o

óbito decorreu de episódios recorrentes de isquemia miocárdica, responsáveis pelo infarto transmural em parede diafragmática e fibrilação ventricular.

Segundo dados de literatura retirados de estudos necropsópicos, 6 a 70,5% dos casos de infarto do miocárdio não demonstraram alterações no eletrocardiograma, o que pode ser explicado pela presença de distúrbios de condução, localização da lesão em parede lateral e septo, infartos cicatrizados, infartos de pequena extensão e infartos subendocárdicos⁸. Neste relato, o falso negativo ao eletrocardiograma pode ser explicado pela pequena extensão das cicatrizes em parede lateral e pela localização das lesões em parede posterior e lateral, onde as manifestações elétricas são mais dificilmente detectadas⁹. A hipertrofia miocárdica adjacente também é um fator que deve ser considerado.

As alterações miocárdicas encontradas no exame histopatológico também não podem afastar a hipótese de uma influência da cardiomiopatia diabética na insuficiência cardíaca desta paciente. Este diagnóstico é dificilmente realizado clinicamente, pois na maioria das vezes, como apresentado neste relato, existem doenças cardíacas concomitantes. Na descrição em literatura desta entidade, há uma insuficiência cardíaca diastólica por redução da complacência ventricular secundária à deposição de colágeno intersticial, decorrente de um desequilíbrio entre a síntese e degradação de matriz extracelular. Alterações sistólicas e hipertrofia ventricular também estão descritas como consequência do diabetes mellitus, porém com menor freqüência^{10,11}.

A presença de fibrina entre os folhetos pericárdicos caracteriza uma resposta precoce à lesão miocárdica, seja ela de qualquer origem. A prevalência da pericardite pós-infarto, quando não é utilizada terapia trombolítica (não empregada nesse caso em decorrência do longo tempo entre o início do sintoma e o atendimento), é de aproximadamente 11,5%¹² e, em apenas 10 a 20% dos casos, ocorre envolvimento total do coração¹³. O evento recente, porém, não explica o intenso espessamento do pericárdio parietal encontrado, indicando uma possível influência da necrose miocárdica assintomática ocorrida durante as semanas que antecederam o óbito.

Perante à constatação de valvopatia reumática, a hipótese de seqüela pericárdica da mesma doença não pode ser descartada, descrita com maior freqüência em pacientes que tiveram surtos recorrentes da febre reumática. Essa possibilidade foi reforçada após o exame histopatológico, que revelou a presença de células histiocitárias semelhantes às de Anitschkow. Porém, para o diagnóstico de certeza de febre reumática seria necessária a identificação de nódulos de Aschoff típicos, incomuns em pacientes idosos¹⁴.

**(Dra. Maria Aparecida Barone Teixeira
e Acadêmico Tiago Pugliese Branco)**

Agradecimentos

Agradecemos ao Serviço de Anatomia Patológica do InCor-FMUSP pela consultoria.

Referências

- Bennett JC, Plum F. Cecil. Tratado de Medicina Interna. Rio de Janeiro, 2001.
- Pagana KD, Pagana TJ. Manual de Testes Diagnósticos e Laboratoriais. Rio de Janeiro, 2001.
- Hyde T, Timmis AD. Diabetes and the heart. Hosp Med 1999; 60: 90-4.
- Serrano Jr CV, Heinisch RH, Nicolau JC. Diabete mellitus e infarto agudo do miocárdio. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1998; 8: 996-1005.
- Janad-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassman-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes. Diabetes Care 1999; 22: 1396-400.
- Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 736-44.
- Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali Jr. Impairment of coronary vascular reserve and Ach-induced coronary vasodilatation in diabetes patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. Diabetes 1993; 42: 1017-1025.
- Teixeira MAB. A onda Q do eletrocardiograma no diagnóstico do infarto do miocárdio. Confronto anátomo-eletrocardiográfico em 140 casos com necropsia. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, 1994.
- Roberts WC, Gardin JM. Location of myocardial infarcts: a confusion of terms and definitions. Am J Cardiol 1978; 42: 868-72.
- Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. Clin Cardiol 1995; 18: 301-05.
- Gutierrez PS, Higuchi ML. Alterações cardíacas e vasculares no diabete: aspectos anátomopatológicos. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1998; 8: 1020-24.
- Correale E, Maggioni AP, Romano S, Ricciardiello V, Batista R, Santoro E. Pericardial involvement in acute myocardial infarction in the post-thrombolytic era: clinical meaning and value. Clin Cardiol 1997; 20: 327-31.
- Wartman SB, Hallerstein HK. The incidence of heart disease in 2000 consecutive autopsies. Ann Intern Med 1948; 28: 41-9.
- Décourt, LV. Doença Reumática. São Paulo: Servier: São Paulo, 1972.

Bula resumida – MICARDIS® Telmisartam - **Uso adulto - Forma farmacêutica e apresentações:** Comprimidos de 40 mg: embalagens com 14 e 28 comprimidos. Comprimidos de 80 mg: embalagens com 14 e 28 comprimidos. **Composição:** Cada comprimido contém 40 mg ou 80 mg de telmisartam. Excipientes q.s.p. 1 comprimido. **Indicações:** Tratamento da hipertensão arterial, como monoterapia ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade ao ingrediente ativo ou aos excipientes. Gravidez e lactação. Obstrução biliar. Disfunção hepática ou renal grave. Intolerância hereditária à frutose. **Precauções:** **Hipertensão renovascular:** pacientes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria com um único rim funcionando: risco aumentado de hipertensão grave e insuficiência renal. **Disfunção renal ou transplante hepático:** monitoração periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência em pacientes com transplante renal recente. **Desidratação:** hipertensão sintomática, especialmente após a primeira dose, pode ocorrer em pacientes que têm volemia e/ou sódio depletado, o que deve ser corrigido antes do início da terapêutica com MICARDIS. **Outras condições de estimulação do SRAA e condições dependentes da atividade SRAA (insuficiência cardíaca congestiva grave):** hipertensão aguda, hiperazotemia, oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda. **Hiperaldosteronismo primário:** não se recomenda o uso de MICARDIS. **Estenose valvar aórtica e mitral e cardiomiopatia hipertrofica obstrutiva:** Recomenda-se precaução especial. **Hipercalcemia:** recomenda-se monitoração adequada dos níveis séricos de potássio em pacientes de risco. **Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, sais de potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio, como a heparina:** podem levar a um aumento da potassemia. Portanto, nestas situações MICARDIS deve ser administrado com cautela. **Distúrbios hepatobiliares:** pode-se esperar redução da depuração em pacientes com disfunções obstrutivas do sistema biliar ou insuficiência hepática, pois a eliminação da droga é principalmente biliar. **Intolerância à frutose:** os comprimidos de MICARDIS contém sorbitol; portanto, é inadequado para pacientes com intolerância hereditária à frutose. **Outros:** menor eficácia na redução da pressão arterial na população negra do que na população não-negra. Cardiopatia isquêmica ou doença cardiovascular isquêmica pode resultar em infarto do miocárdio. **Interações medicamentosas:** MICARDIS pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensivos. Observou-se um aumento de 20% da concentração plasmática média de digoxina. Relataram-se aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e de toxicidade; portanto, recomenda-se cuidadosa monitoração do uso concomitante com lítio. **Gravidez e lactação:** Contra-indicado. **Reações adversas:** As reações adversas à droga obtidas a partir de todos os estudos clínicos com telmisartam foram: Infecções do trato urinário, infecções do trato respiratório superior, ansiedade, visão anormal, vertigem, dor abdominal, diarreia, boca seca, dispesia, flatulência, dor de estômago, eczema, aumento de suor, artralgia, dor nas costas, câibras nas pernas ou dores nas pernas, mialgia, sintomas de tendinite, dor no peito, sintomas de gripe. Além disso, desde a introdução de telmisartam no mercado, relataram-se casos raros de eritema, prurido, desmaio, insônia, depressão, vômito, hipotensão, bradicardia, taquicardia, dispnéia, eosinofilia, trombocitopenia, fraqueza e perda de eficácia. Relataram-se casos isolados de angioedema, urticária e outros eventos relacionados. **Investigações:** Raramente, observaram-se diminuição na hemoglobina ou aumento no ácido úrico. Observaram-se aumentos na creatinina ou nas enzimas hepáticas. **Efeitos na habilidade de dirigir e utilizar máquinas:** Ainda não se realizaram estudos específicos. Contudo, ao dirigir ou operar máquinas, pode ocasionalmente ocorrer tontura ou sonolência. **Posologia:** A dose recomendada é de 40 mg uma vez ao dia. Alguns pacientes podem apresentar benefício com dose diária de 20 mg. Em casos em que a pressão arterial pretendida não seja atingida, a dose de MICARDIS pode ser aumentada para no máximo 80 mg uma vez ao dia. Alternativamente, MICARDIS pode ser usado em combinação com diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, para se obter uma redução maior da pressão arterial. Quando se considerar um aumento da dose, deve-se levar em conta que o máximo efeito anti-hipertensivo é geralmente atingido quatro a oito semanas após o início do tratamento. MICARDIS pode ser administrado com ou sem alimento. **Insuficiência renal:** Não há necessidade de ajustes de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Telmisartam não é removido do sangue por hemodifusão. **Insuficiência hepática:** Nos pacientes portadores de insuficiência hepática leve a moderada, não se deve exceder a dose diária de 40 mg. **Pacientes idosos:** Não são necessários ajustes de doses. **Crianças e adolescentes:** Não há dados de segurança e eficácia de MICARDIS em crianças e adolescentes. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - MS - 1.0367.0110 - Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Bula resumida – MICARDIS® HCT – Telmisartam/Hidroclorotiazida - **Uso adulto - Composição:** Cada comprimido de MICARDIS HCT contém 40 mg/12,5 mg ou 80 mg/12,5 mg de telmisartam/hidroclorotiazida. Embalagens com 14 e 28 comprimidos. Excipientes q.s.p. 1 comprimido. **Indicações:** Tratamento da hipertensão arterial. MICARDIS HCT, como associação de dose fixa, é indicado em pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com telmisartam ou hidroclorotiazida isoladamente. **Posologia:** MICARDIS HCT deve ser administrado uma vez ao dia. A dose de MICARDIS pode ser aumentada gradativamente antes de substituí-lo pelo MICARDIS HCT. A substituição direta da monoterapia pelas combinações fixas pode ser considerada. MICARDIS HCT 40/12,5 mg pode ser administrado em pacientes cujas pressões sanguíneas não sejam adequadamente controladas por MICARDIS 40 mg ou hidroclorotiazida. MICARDIS HCT 80/12,5 mg pode ser administrado em pacientes cujas pressões arteriais não sejam adequadamente controladas por MICARDIS 80 mg ou por MICARDIS HCT 40/12,5 mg. O máximo efeito anti-hipertensivo é obtido após 4 a 8 semanas de tratamento. Quando necessário, MICARDIS HCT pode ser administrado com outros anti-hipertensivos. MICARDIS HCT pode ser administrado com ou sem alimento. Devido ao componente hidroclorotiazida, MICARDIS HCT não deve ser usado em pacientes com disfunção renal grave. Nos casos leves a moderados, não se observaram efeitos adversos renais e não é necessário ajuste de dose. Recomenda-se monitoração periódica da função renal. Nos casos de insuficiência hepática leve a moderada, não se deve exceder a dose de 40/12,5 mg uma vez ao dia. MICARDIS HCT não é indicado em pacientes com insuficiência hepática grave. Não são necessários ajustes de dose conforme a idade. Ainda não se estabeleceram a segurança e a eficácia de MICARDIS HCT em pacientes menores de 18 anos. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade aos componentes ativos, excipientes ou substâncias derivadas de sulfonamidas (como HCT). Gravidez e lactação. Colestase e distúrbios obstrutivos biliares. Insuficiência hepática ou renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min). Hipotensão refratária e hipercalcemia. **Precauções:** Não utilizar nos casos de colestase, distúrbios biliares obstrutivos ou insuficiência hepática grave. Usar com cautela nos casos de função hepática alterada ou doença hepática progressiva, pois pode ocorrer coma hepático. Há maior risco em pacientes com estenose arterial renal bilateral ou estenose com um único rim funcionando. Micardis HCT não deve ser administrado em pacientes portadores de disfunção renal grave. Não há experiência quanto à administração de MICARDIS HCT em pacientes com grave insuficiência renal ou com um rim transplantado recentemente. Recomenda-se a monitoração periódica dos níveis séricos de potássio, creatinina e ácido úrico. A azotemia associada a diuréticos tiazídicos pode ocorrer em pacientes com função renal alterada. Pode ocorrer hipotensão sintomática em pacientes que têm volemia e/ou sódio depletado. Insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal, estenose da artéria renal tratada concomitantemente com drogas que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona foram associados com hipertensão aguda, hiperazotemia, oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda. Aldosteronismo primário: não se recomenda o uso de telmisartam, precaução especial em estenose valvar aórtica e mitral e cardiomiopatia hipertrofica obstrutiva. Como tiazidas podem prejudicar a tolerância à glicose, pode ser necessário ajuste no tratamento em diabéticos e pode ocorrer manifestação de diabetes latente. A hidroclorotiazida aumenta os níveis de colesterol e triglicérides; contudo, nenhum ou poucos efeitos adversos foram relatados na dose de 12,5 mg contida em MICARDIS HCT. Pode ocorrer hiperuricemia ou precipitação de gota devido a hidroclorotiazida. Pode ser necessária monitoração periódica dos níveis séricos de eletrólitos, uma vez que a hidroclorotiazida pode causar desequilíbrio eletrolítico ou de fluidos (hipotensão, hiponatremia e alcalose hipoclorêmica). O tratamento concomitante com telmisartam pode reduzir a hipotensão induzida por diuréticos, devido aos efeitos antagonísticos. Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio e substitutos do sal contendo potássio devem ser utilizados concomitantemente com cautela. Não há evidências de que MICARDIS HCT reduza ou previna hiponatremia induzida por diuréticos. A deficiência de cloreto é geralmente leve. Tiazidas podem causar elevação dos níveis séricos de cálcio e magnésio. Interromper o uso antes dos testes de função da paratireóide. Não utilizar em intolerância hereditária à frutose. A redução excessiva da pressão arterial no caso de doença cardiovascular isquêmica pode ser prejudicial. Relatou-se exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistêmico com o uso de hidroclorotiazida. Recomenda-se cautela no uso de anti-hipertensivos ao dirigir e operar máquinas. **Interações medicamentosas:** Relataram-se aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio durante administração concomitante com inibidores da enzima conversora de angiotensina. Relataram-se casos de interação com antagonistas dos receptores da angiotensina II. O risco de toxicidade por lítio pode ser aumentado com o uso de MICARDIS HCT. Recomenda-se a monitoração dos níveis séricos de lítio durante o uso concomitante. O efeito de depleção de potássio da hidroclorotiazida é atenuado pelo efeito poupador de potássio do telmisartam, mas é potencializado por outros diuréticos caluréticos, laxantes, corticosteróides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico e derivados. Por outro lado, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos/sais de potássio ou outras drogas podem aumentar os níveis séricos de potássio. Nesses casos, recomenda-se a monitoração dos níveis plasmáticos de potássio. Recomenda-se monitoração periódica de potássio na administração de MICARDIS HCT com digitálicos, antiarrítmicos e drogas que são conhecidamente indutoras de torsades de pointes. Telmisartam pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensivos. Observou-se um aumento de 20% da concentração plasmática média de digoxina. Não se identificaram outras interações de importância clínica. Interações com a hidroclorotiazida: álcool, barbitúricos ou narcóticos (potencialização da hipotensão ortostática); drogas antiácidas (ajustes de dose podem ser necessários); morfina (risco de acidose láctica); colestiramina e resina colestipal (absorção de hidroclorotiazida é prejudicada); corticosteróides, ACTH (depleção eletrolítica, principalmente aumento de hipopotassemia); glicosídeos digitálicos (hipotensão ou hipomagnesemia induzida por tiazídicos favorece o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos); drogas antiinflamatórias não-esteróides (a administração de droga antiinflamatória não-esteroidal pode reduzir o efeito diurético, natriurético e anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos em alguns pacientes). Os efeitos das aminas hipertensoras podem ser levemente diminuídos. Os relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes são potencializados pela hidroclorotiazida. Medicamentos uricosúricos podem requerer ajustes. Verificou-se aumento da incidência de reações de hipersensibilidade ao alporinol. Os efeitos hiperglicêmicos dos beta-bloqueadores e diazóxido podem ser aumentados pelas tiazidas. Os agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno) podem aumentar a biodisponibilidade das tiazidas. As tiazidas podem aumentar os eventos adversos da amantadina. As tiazidas podem reduzir a excreção renal de drogas citotóxicas (por exemplo, ciclofosfamida, metotrexato). **Gravidez e lactação:** É contra-indicado. Se ocorrer gravidez, telmisartam deve ser descontinuado o mais breve possível. As tiazidas atravessam a barreira placentária e podem causar distúrbios eletrolíticos no feto e é possível que ocorram outras reações. Relataram-se casos de trombocitopenia ou icterícia neonatal com o tratamento tiazídico materno. Tiazidas são excretadas no leite humano e podem inibir a lactação. **Reações adversas:** Foram relatadas as seguintes reações adversas: Bronquite, faringite, sinusite, infecções do trato respiratório superior, infecções do trato urinário, sialadenite, eosinofilia, anemia aplástica, anemia hemolítica, depressão da medula óssea, leucopenia, neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia, alergia, reações anafiláticas, perda do controle da diabetes, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hipotensão, causa ou aumento da depleção de volume, desequilíbrio eletrolítico, hiponatremia, anorexia, perda de apetite, hiperglicemia, ansiedade, depressão, inquietação, tontura, desmaio, insônia, escotomas, parestesia, distúrbios do sono, visão alterada, visão borrada temporariamente, xantopsia, vertigem, bradicardia, taquicardia, arritmias cardíacas, hipotensão, hipotensão postural, angite necrotizante (vasculite), dispnéia, sofrimento respiratório (incluindo pneumonite e edema pulmonar), dor abdominal, diarreia, dispesia, gastrite, dor de estômago, boca seca, flatulência, vômito, constipação, pancreatite, icterícia (icterícia hepatocelular ou colestática), eczema, aumento do suor, eritema, prurido, reações cutâneas do tipo lúpus eritematoso, vasculite cutânea, reações de fotossensibilidade, erupções cutâneas, reativação do lúpus eritematoso cutâneo, necrose epidérmica tóxica, artralgia, artrose, dor nas costas, dor nas pernas, mialgia, câibras nas pernas, sintomas de tendinite, fraqueza, espasmo muscular, nefrite intersticial, disfunção renal, glicosúria, impotência, sintomas de gripe, dor, dor no peito, perda da eficácia, febre. **Investigações:** Diminuição da hemoglobina, aumento do ácido úrico, aumento na creatinina, aumento das enzimas hepáticas, aumento dos triglicérides. Assim como ocorre com outros antagonistas da angiotensina II, relataram-se casos isolados de angioedema, urticária e outras reações relacionadas. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - MS - 1.0367.0134 Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.