

Remodelação Miocárdica Após Infarto Agudo do Miocárdio Experimental em Ratos. Efeito do Bloqueio do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

Hindalis Ballesteros Epifanio, Leonardo Antonio Mamede Zornoff, Beatriz Bojikian Matsubara, Sergio Alberto Rupp de Paiva, Roberto Minoru Tani Inoue, Luiz Shiguero Matsubara Botucatu, SP

Objetivo

Verificar a ação do lisinopril e do losartan sobre a remodelação miocárdica no infarto experimental em ratos.

Métodos

Ratos machos Wistar foram submetidos a infarto e tratados com lisinopril 20 mg/kg/dia (LIS, n=13) ou losartan 20 mg/kg/dia (LOS, n=11), ou mantidos sem tratamento (NT, n=11), por três meses e os resultados comparados com grupo controle (CONT, n=11) de ratos sem infarto. Após a eutanásia, o ventrículo esquerdo foi separado e pesado. Foram medidas a área seccional dos miócitos (AC), fração de colágeno intersticial (CVF) e a hidroxiprolina (HOP) miocárdica. As variáveis foram comparadas pela ANOVA de uma via, para nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados

O infarto agudo promoveu a hipertrofia do ventrículo esquerdo e os tratamentos com lisinopril e losartan preveniram a hipertrofia quantificada pelo peso do ventrículo esquerdo (LOS=1,06±0,12g, LIS=0,97±0,18g, NT=1,26±0,17g, CONT=1,02±0,09g; $p < 0,05$), pelo peso de ventrículo esquerdo corrigido pelo peso corporal VE/PC (LOS=2,37±0,21mg/g, LIS=2,41±0,38mg/g, NT=2,82±0,37mg/g, CONT=2,27±0,15mg/g) e pela medida da AC do ventrículo esquerdo (LOS=210±39μ², LIS=217±35μ², NT=256±35μ², CONT=158±06μ²; $p < 0,05$). O CVF foi significativamente maior no ventrículo esquerdo do grupo infartado e houve prevenção do aumento com os tratamentos (LOS=1,16±0,4%, LIS=1,27±0,5%, NT=1,8±0,4%, CONT=0,7±0,5%). A HOP foi maior no grupo infartado (NT=6,91±2,98mg/g vs. CONT=2,81±1,21mg/g) e não alterou com o tratamento.

Conclusão

A remodelação miocárdica pós-infarto é caracterizada por aumento da massa ventricular remanescente e aumento de colágeno intersticial. O bloqueador da enzima conversora da angiotensina e o antagonista seletivo AT1 da angiotensina II previnem a hipertrofia do miócito e a fibrose intersticial.

Palavras-chave

remodelação miocárdica, infarto agudo do miocárdio experimental, sistema renina angiotensina aldosterona

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Endereço para correspondência: Dr. Luiz Shiguero Matsubara
Depto. de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu,
UNESP. Rubião Júnior s/n - 18618-000 Botucatu - SP
E-mail: lsmtsu@cardiol.br

Recebido para publicação em 16/4/03

Aceito em 9/3/04

A remodelação ventricular é uma resposta adaptativa, do coração, a estímulos hemodinâmicos, neuro-hormonais e fatores genéticos, associados à modificação da forma, tamanho, composição e função do coração¹. Dentre as etiologias, o infarto agudo do miocárdio é, atualmente, uma das mais importantes causas de remodelação cardíaca, e contribui, significativamente, para a dilatação ventricular, fibrose miocárdica, disfunção ventricular e desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. A remodelação pós-infarto é um fenômeno que se inicia logo após a oclusão coronariana. Nessa fase, ocorre necrose miocítica, seguida por alongamento da área infartada, constituindo a expansão do infarto, que, eventualmente, resulta na ruptura muscular ou a formação do aneurisma ventricular. Em torno de 72h após o evento agudo, a remodelação envolve o coração como um todo. Nesse período, é evidente a dilatação ventricular, modificação na geometria e hipertrofia da musculatura remanescente. A incapacidade do coração em normalizar o estresse de parede resulta na dilatação progressiva, recrutamento do miocárdio peri-cicatricial e deterioração da função contrátil¹.

Embora a remodelação miocárdica seja fenômeno complexo, envolvendo vários estímulos, o papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona ganhou especial evidência na última década. Do ponto de vista terapêutico, são inúmeras as evidências dos benefícios dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e dos bloqueadores dos receptores AT1²⁻⁴. No entanto, não está bem definido se os efeitos das duas classes de drogas são comparáveis no que se refere à hipertrofia ventricular, propriamente dita, e à fibrose intersticial no miocárdio viável, após a oclusão coronariana aguda.

O lisinopril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina amplamente utilizado na prática clínica no tratamento da hipertensão arterial, bem como droga coadjuvante no tratamento do infarto agudo do miocárdio⁵⁻⁸. Atua inibindo a formação de angiotensina II e da aldosterona. Esta droga tem efeito hemodinâmico direto nos vasos diminuindo a pós-carga, com efeito benéfico na remodelação ventricular.

O bloqueio da atividade da angiotensina II também pode ser obtido com a utilização de drogas antagonistas dos receptores tipo 1 (AT1) da angiotensina. Trabalhos recentes têm demonstrado efeitos benéficos dos antagonistas AT1 na remodelação miocárdica pós-infarto do miocárdio, com melhora da função cardíaca, bem como aumento na sobrevida⁹. O losartan é um antagonista dos receptores da angiotensina II. Atua pela competição direta com a angiotensina II para apenas uma



classe de receptores (AT1) e possui atuação significativa na redução do processo de fibrose intersticial³ e redução da mortalidade e morbidade associado à insuficiência cardíaca após infarto agudo do miocárdio¹⁰.

O objetivo deste trabalho é verificar a ação dos inibidores das enzimas conversoras da angiotensina (lisinopril) e do bloqueador de AT1 (losartan) na remodelação miocárdica em coração de ratos submetidos a infarto experimental.

Métodos

Todos os procedimentos foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal, estando em conformidade com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

Foram utilizados ratos Wistar machos provenientes do biotério central, pesando entre 200 e 250g. Os animais foram anestesiados com injeção intraperitoneal de pentobarbital sódico (50 mg/kg) e submetidos à toracotomia lateral esquerda. Após exteriorização do coração, o átrio esquerdo foi afastado e a artéria coronária esquerda ligada com fio mono-náilon 5.00 entre a saída da artéria pulmonar e o átrio esquerdo. Em seguida, o coração foi retornado ao tórax, os pulmões inflados com pressão positiva e a parede torácica suturada com fio de algodão 10. Após a recuperação da anestesia, os animais foram mantidos em gaiolas, alimentados com ração comercial padrão e livre acesso à água. Foram colocados 3 animais por gaiola, com controle de luz - ciclos de 12h, temperatura de aproximadamente 25° C e umidade controlada.

Os 35 animais sobreviventes foram divididos em 3 grupos: grupo NT (n= 11), composto por animais infartados que não receberam nenhuma medicação; grupo LIS (n= 13), formado por animais infartados que receberam, lisinopril (20 mg/kg/dia, dissolvidos em água de beber); grupo LOS (n=11), constituído por animais infartados que receberam losartan (20 mg/Kg/dia, dissolvidos em água de beber). O tratamento foi iniciado 12h após a cirurgia e mantidos por 3 meses. Animais não infartados da mesma raça, sexo e idade, submetidos às mesmas condições ambientais foram utilizados como controle (CONT, n=11). Após 3 meses, os animais foram pesados (PC), anestesiados com injeção intraperitoneal de pentobarbital sódico (50 mg/kg) e submetidos à eutanásia. Os corações foram retirados, dissecados e os ventrículos direito e o esquerdo, incluindo o septo interventricular foram separados e pesados.

Amostras de tecido cardíaco foram fixadas em solução de formol a 10% por um período de 48h. Após fixação, o tecido foi incluso em blocos de parafina, obtendo-se, a seguir, cortes histológicos coronais de 4 micras. Os cortes histológicos foram corados em lâmina com solução hematoxilina - eosina ou Masson para aferição de áreas da secção transversa dos miócitos (AC). Lâminas com cortes histológicos coronais de 6 micras e corados pela técnica de *Picro Sirius red*, específica para visualização de colágeno, foram preparadas para avaliação do interstício do miocárdio.

Os cortes histológicos corados pelo hematoxilina-eosina ou Masson foram utilizados para aferição das áreas de secção transversa dos miócitos, empregando-se microscópio LEICA DM LS acoplado a câmera de vídeo que envia imagem digital a computador dotado de programa de análise de imagens *Image Pro-plus*

(Media Cybernetics, Silver Spring, Maryland, USA). Foram mensuradas 50 a 70 células por ventrículo analisado. Os miócitos selecionados estavam seccionados transversalmente, apresentavam forma redonda, núcleo visível no centro da célula e localizavam-se na camada subendocárdica da parede muscular dos ventrículos direito e esquerdo. Este cuidado visou uniformizar ao máximo o conjunto de miócitos dos diferentes grupos. As áreas médias obtidas para cada grupo foram utilizadas como indicador do tamanho celular.

Os cortes histológicos corados pelo *Picro Sirius red* foram utilizados para aferições das frações de colágeno (CVF) presentes nos interstícios dos tecidos cardíacos dos ventrículos direito e esquerdo. A leitura foi feita utilizando-se luz polarizada no microscópio LEICA DM LS acoplado a câmera de vídeo que envia imagem digital a computador dotado de programa de análise de imagens *Image Pro-plus* (Media Cybernetics, Silver Spring, Maryland, USA). Foram analisados 30 a 40 campos por ventrículo, utilizando objetiva de 40X. Os campos escolhidos estavam localizados longe da área infartada e afastados da região perivascular.

A quantificação bioquímica da hidroxiprolina (HOP) foi efetuada em segmento de tecido miocárdico distante da área de infarto, de acordo com método anteriormente descrito¹¹. O método baseia-se na oxidação de hidrolisado de tecido cardíaco em HCl 6N, por solução de cloramina T, seguido de obtenção de cor por reação com solução de Ehrlich's e leitura em densidade óptica em comprimento de onda de 565 nm.

As variáveis estudadas foram apresentadas pelas médias e respectivos desvios-padrão e as comparações entre os grupos foi realizada pela análise de variância de uma via (ANOVA), seguida pelo teste de Tukey, considerando-se nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados

Os valores médios e seus respectivos desvios-padrão dos pesos corporais, pesos dos ventrículos, pesos dos ventrículos corrigidos pelos pesos corporais, áreas seccionais dos miócitos e concentrações miocárdicas de HOP encontram-se na tabela I.

Não houve diferença estatística de peso corporal médio (PC) entre os grupos de ratos infartados, após 3 meses de tratamento, e o grupo controle. Não houve diferença na área de infarto entre os grupos experimentais (CONT: $36 \pm 7\%$; LIS: $36 \pm 6\%$; LOS: $39 \pm 6\%$). A análise estatística mostrou que os pesos médios dos ventrículos e os pesos dos ventrículos esquerdos corrigidos pelos pesos corporais (VE/PC), foram menores nos grupos LIS, LOS e CONT quando comparados ao grupo NT. Não foi observada diferença estatisticamente significativa no peso do ventrículo esquerdo e na relação VE/PC entre os grupos LIS e LOS. O infarto agudo levou ao aumento da massa ventricular direita, prevenido pelo lisinopril e não pelo losartan.

A análise estatística mostrou que as áreas seccionais dos miócitos dos ventrículos esquerdos e direitos nos animais dos grupos NT, LIS e LOS, foram maiores que no grupo CONT ($p < 0,001$) e as áreas dos miócitos dos grupos LOS e LIS foram significativamente menores que o grupo NT ($p < 0,05$). Não houve diferença signifi-

cante na área seccional entre os grupos LOS e LIS, tanto no ventrículo esquerdo como no direito.

Houve aumento estatisticamente significativa da CVF do ventrículo esquerdo do grupo NT em relação aos grupos CONT, LIS e LOS. O grupo LIS apresentou CVF do ventrículo esquerdo significativamente maior que o grupo CONT e não houve diferença entre os grupos LIS e LOS. Não houve diferença estatisticamente significativa da fração de colágeno no ventrículo direito dos grupos analisados. O nível de hidroxiprolina do ventrículo esquerdo foi significativamente maior no grupo infartado em relação ao grupo controle, independente do tratamento recebido.

Discussão

O infarto agudo do miocárdio acompanhou-se de hipertrofia do ventrículo esquerdo e direito, conforme indicado pelos pesos dos ventrículos e pelas medidas das áreas celulares. Os resultados indicaram que o crescimento muscular foi altamente compensatório, isto é, os miócitos remanescentes apresentaram hipertrofia que sobrepujou a área perdida pela necrose miocárdica. Esse resultado sugere, em acordo com a literatura, que a hipertrofia não se deve apenas ao estímulo mecânico da elevação da pré-carga ou da pós-carga¹². Estímulos mecânicos locais, via estiramento e ativação de mecanotransdutores, associado à reação inflamatória decorrente de necrose dos miócitos, promovem a liberação de fatores de crescimento que estimulam a hipertrofia e fibrose^{13,14}.

O ventrículo direito não apresentou área de infarto detectada à microscopia óptica e a presença de hipertrofia do ventrículo direito poderia ser atribuída a dois fatores: a estimulação mecânica desencadeada pela hipertensão pulmonar e a ativação do sistema neuro hormonal sistêmica ou local¹⁵. Após o infarto agudo do miocárdio, frequentemente, ocorrem diferentes graus de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Em consequência dessa disfunção, ocorrem a vasoconstrição arterial pulmonar, sobrecarga e hipertrofia do ventrículo direito. Esta hipertrofia também poderia ser dependente da ação trófica dos mediadores neuro-hormonais liberados após o infarto agudo do miocárdio, como a própria angiotensina II, que ao acoplar aos receptores específicos, ativam os mediadores intracelulares que promovem a expressão de proto-oncogêneses promotores da síntese proteica^{16, 17}.

No presente trabalho, constatamos que os tratamentos dos ratos, após o infarto agudo do miocárdio, com lisinopril ou com

losartan, foram eficazes na prevenção do aumento da massa ventricular. As reduções dos pesos dos ventrículos esquerdo e direito e dos pesos corrigidos para os pesos corporais, foram significativos com ambas as medicações, em relação ao grupo infartado não tratado, sendo que os parâmetros foram reduzidos em níveis semelhantes ao grupo controle não infartado. Esses resultados foram semelhantes aos obtidos por outros autores^{18,19}, que observaram redução da massa ventricular em corações infartados de ratos tratados com inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou com antagonista de receptores AT1 da angiotensina. Nos grupos tratados, as medidas dos pesos ventriculares demonstraram a ausência do ganho de massa, no entanto, as medidas das áreas celulares dos miócitos mostraram a ocorrência de hipertrofia do miócito, em relação ao grupo controle não infartado. Portanto, as medidas do pesos dos ventrículos e dos pesos dos ventrículos corrigidos pelos pesos corporais não são bons parâmetros para a medida da hipertrofia do miocárdio na presença de infarto. Assim, dependendo do tamanho da área infartada, a medida do peso do ventrículo tende a subestimar a presença da hipertrofia ventricular. Pelos resultados obtidos, observamos que, em vigência de infarto do miocárdio, a medida da área celular do miócito é melhor índice de hipertrofia ventricular do que o parâmetro de peso do ventrículo.

A medida da fração de colágeno (CVF) do ventrículo esquerdo mostrou aumento de fibrose intersticial em áreas remotas ao infarto (tab. I, fig. 1). No presente trabalho, observamos menor CVF nos grupos infartados tratados com lisinopril e losartan. Estes resultados foram semelhantes aos achados por outros pesquisadores que observaram prevenção de fibrose intersticial em animais tratados com inibidores de enzima de conversão da angiotensina II ou com bloqueadores de receptores AT1 da angiotensina II^{3, 20-22}.

Observamos maiores níveis do CVF no ventrículo direito nos ratos infartados. No entanto, não foram detectadas diferenças significantes entre os grupos estudados. Ao nosso ver, a grande variabilidade deste dado, associado ao pequeno número de amostra pode ter contribuído para a não detecção de diferença estatística. Observamos, também, valores de CVF menores que os descritos pela literatura. A utilização de luz polarizada linear (fig. 1) parece subestimar a medida do CVF, sugerindo que o método ideal seria a utilização de filtro de luz polarizada circular²³. Como utilizamos a mesma metodologia em todos os grupos, foi possível estabelecer a comparação entre eles.

A HOP foi significativamente maior no grupo NT em relação

Tabela I - Médias e desvios-padrão das variáveis estudadas nos grupos de ratos não infartados (CONT) e ratos infartados não tratados (NT), ratos infartados tratados com lisinopril (LIS) e ratos infartados tratados com losartan (LOS).

	CONT (n=11)	NT (n=11)	LIS (n=13)	LOS (n=11)
PC (g)	448±42	448±48	404±44	446±47
VE (g)	1,02±0,09	1,26±0,17*	0,97±0,18#	1,06±0,12#
VE/PC (mg/g)	2,27±0,15	2,82±0,37*	2,41±0,38#	2,37±0,21#
VD (g)	0,29±0,05	0,58±0,17*	0,38±0,14#	0,53±0,18*§
VD/PC (mg/g)	0,65±0,08	1,30±0,41*	0,96±0,36#	1,17±0,37*
AC VE (μ²)	158±06	256±35*	217±35*#	210±39*#
AC VD (μ²)	154±11	266±34*	206±38*#	216±34*#
CVF VE (%)	0,71±0,49	1,80±0,40*	1,27±0,52*#	1,16±0,41#
CVF VD (%)	0,99±0,44	1,57±0,69	1,52±1,01	1,80±0,77
HOP VE (mg/g)	2,81±1,21	6,91±2,98*	5,63±1,79*	5,59±1,16*

PC: peso corporal; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; AC: área celular; CVF: fração de colágeno intersticial; HOP: hidroxiprolina; * p<0,05 vs. CONT; # p<0,05 vs. NT; §p<0,05 vs. LIS; teste ANOVA, seguido pelo teste de Tukey para comparação entre os grupos.

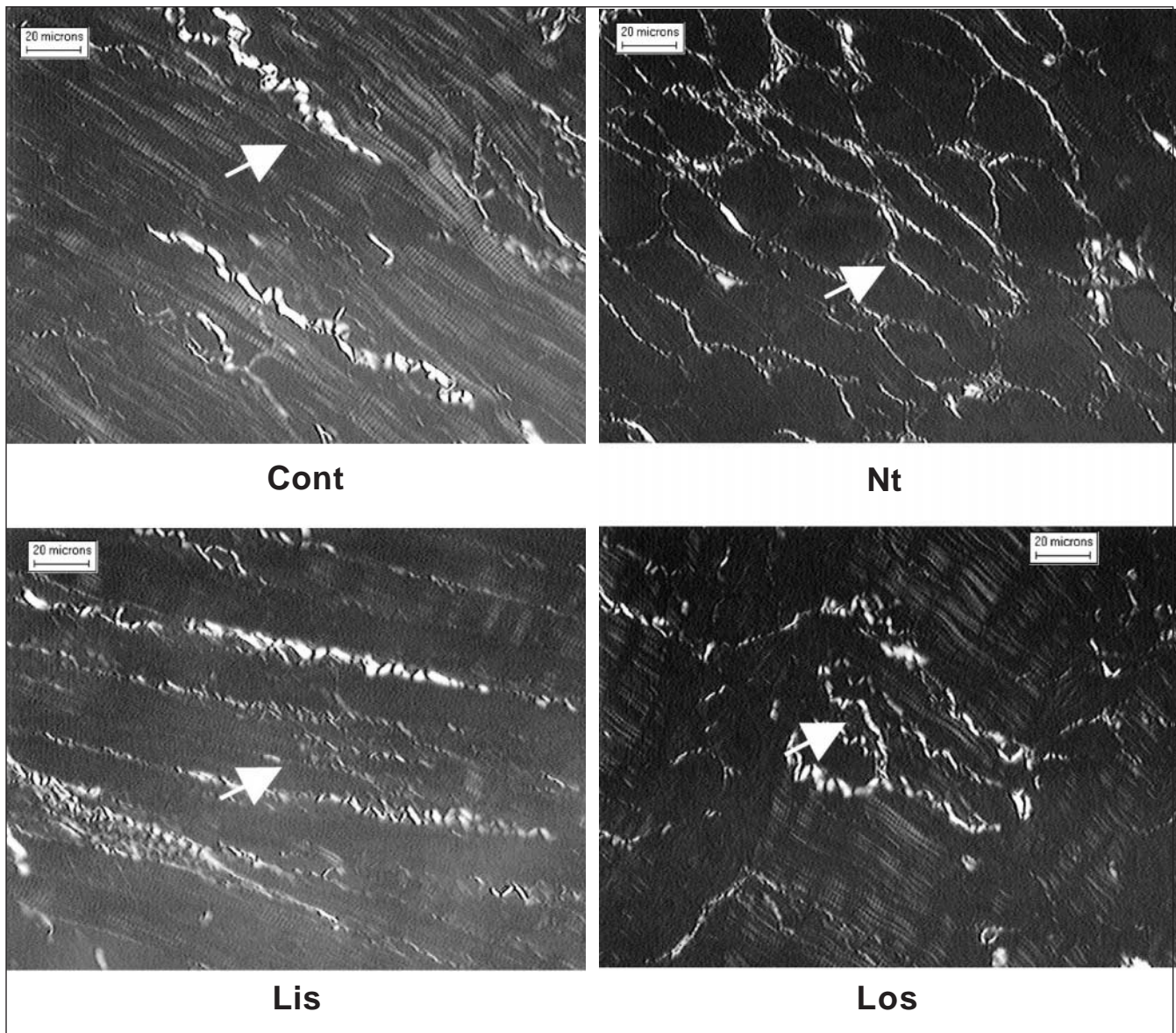


Figura 1 - Fotomicrografia de cortes histológicos de miocárdio de ratos (VE) corados pelo picrosirius red e observados em luz polarizada. As fibras colágenas apresentam-se coradas em amarelo brilhante (seta) e as fibras musculares em marrom.

aos grupos CONT, LIS e LOS. Diferentemente do CVF, a dosagem de HOP não foi suficientemente sensível para detectar as modificações na fibrose miocárdica decorrentes do tratamento. No entanto, não podemos excluir a possibilidade de inclusão de tecido peri-infarto na quantificação de HOP, o que poderia falsear o efeito do tratamento sobre fibrose intersticial. Assim, neste modelo de infarto experimental, podemos assumir que, para a análise de fibrose miocárdica, a medida da CVF é mais fidedigna que a quantificação de HOP, uma vez que a visão histológica direta permite a exclusão definitiva de área cicatricial.

Concluimos que a remodelação miocárdica pós-infarto agudo do miocárdio ocorre principalmente por meio da hipertrofia dos miócitos remanescentes e pela fibrose intersticial. A prevenção

da hipertrofia dos miócitos e da fibrose intersticial pós-infarto, ocorre tanto com o uso de inibidores das enzimas conversoras da angiotensina (lisinopril), como com o uso de antagonista receptores AT1 (losartan). Estudos serão necessários para estabelecer se a resposta dos tecidos na área infartada é diferente ao tecido da área não infartada, para os estímulos mecânicos e neuro-hormonais e se a reposta remodeladora é dependente do tipo de tratamento.

Agradecimentos

À Elenize Jamas Pereira, Jose Carlos Georgette, Vitor M. Souza e Rogerio A. Monteiro pela assistência técnica. A FAPESP, processo n1 00/13798, pelo auxílio financeiro.

Referências

- Sutton MGS, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction - Pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101: 2981-8.
- Dahlof B. Effect of Angiotensin-II Blockade On Cardiac-Hypertrophy and Remodeling - a Review. *J Hum Hypertens* 1995; 9: S37-S44.
- Frimm CD, Sun Y, Weber KT. Angiotensin II receptor blockade and myocardial fibrosis of the infarcted rat heart. *J Lab Clin Med* 1997; 129: 439-46.
- Mill JG, Milanez MD, de Resende MM, Gomes MDS, Leite CM. Spironolactone prevents cardiac collagen proliferation after myocardial infarction in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30: 739-44.
- Brilla CG, Matsubara L, Weber KT. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats - Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis. *Hypertension* 1996; 28: 269-75.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
- Zornoff LAM, Matsubara BB, Matsubara LS, Paiva SAR, Spadaro J. Early rather than delayed administration of lisinopril protects the heart after myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol* 2000; 95: 208-14.
- White CM. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in heart failure or after myocardial infarction. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57: S18-S25.
- Kots YI, Lebedyantsev LV, Saifutdinov RI, Bobylev VV. The use of angiotensin II receptor blockers for the treatment of left ventricular failure in acute period of myocardial infarction. *Kardiologiya* 2001; 41: 30-3.
- Sharma D, Buysse M, Pitt B, Rucinski EJ. Meta-analysis of observed mortality data from all-controlled, double-blind, multiple-dose studies of losartan in heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 85: 187-92.
- Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Cicogna AC, Janicki JS. Alterations in myocardial collagen content affect rat papillary muscle function. *Am J Physiol-Heart Circul Physiol* 2000; 279: H1534-H1539.
- Bolognese L, Cerisano G. Early predictors of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138: S79-S83.
- Sadoshima J, Izumo S. Mechanotransduction in Stretch-Induced Hypertrophy of Cardiac Myocytes. *J Recept Res* 1993; 13: 777-94.
- Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J. Inflammation and angiotensin II. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2003; 35: 881-900.
- Anversa P, Leri A, Li B, Liu Y, Di Somma S, Kajstura J. Ischemic cardiomyopathy and the cellular renin-angiotensin system. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: S1-S11.
- Unger T, Chung O, Csikos T et al. Angiotensin receptors. *J Hypertens* 1996; 14: S95-S103.
- Lorell BH. Role of angiotensin AT(1) and AT(2) receptors in cardiac hypertrophy and disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 48H-52H.
- Mulder P, Devaux B, Richard V et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition in experimental chronic heart failure - Effects on survival, hemodynamics, and cardiovascular remodeling. *Circulation* 1997; 95: 1314-9.
- Ambrose J, Pribnow DG, Giraud FD, Perkins KD, Muldoon L, Greenberg BH. Angiotensin type 1 receptor antagonism with irbesartan inhibits ventricular hypertrophy and improves diastolic function in the remodeling post-myocardial infarction ventricle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 433-9.
- Thai HM, Van HT, Gaballa MA, Goldman S, Raya TE. Effects of AT₁ receptor blockade after myocardial infarction on myocardial fibrosis, stiffness, and contractility. *Am J Physiol-Heart Circul Physiol* 1999; 45: H873-H880.
- Richer C, Gervais M, Fornes P, Giudicelli JF. Combined selective angiotensin II AT(1)-receptor blockade and angiotensin I-converting enzyme inhibition on coronary flow reserve in postischemic heart failure in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: 772-81.
- Cavasin MA, Yang XP, Liu YH et al. Effects of ACE inhibitor, AT(1) antagonist, and combined treatment in mice with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 472-80.
- Whittaker P, Kloner RA, Boughner DR, Pickering JG. Quantitative Assessment of Myocardial Collagen With Picrosirius Red Staining and Circularly-Polarized Light. *Basic Res Cardiol* 1994; 89: 397-410.

Citalor® (atorvastatina cálcica) é um agente hipolipemiante que diminui os níveis plasmáticos de colesterol e lipoproteínas através da inibição da HMG-CoA redutase e da síntese de colesterol no fígado, ampliando o número de receptores de LDL hepáticos na superfície da célula, o que aumenta a absorção e o catabolismo do LDL. **Indicações:** para a redução de níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B e triglicérides em pacientes com hipercolesterolemia primária e hiperlipidemia combinada (mista); para o tratamento de pacientes com níveis elevados de triglicérides séricos e de pacientes com disbetilipoproteinemia que não respondem de forma adequada à dieta; também é indicado para a redução do colesterol total e do LDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia familiar homocigótica, quando a resposta à dieta e outras medidas não-farmacológicas forem inadequadas; em paciente com doença cardiovascular e/ou dislipidemia, está indicado na Síndrome Coronária Aguda, para a prevenção secundária do risco combinado de morte, infarto do miocárdio não-fatal, parada cardíaca e re-hospitalização de paciente com angina do peito (estudo MIRACL – *Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*). **Contra-indicações:** hipersensibilidade a qualquer componente de sua fórmula; doença hepática ativa ou elevações persistentes inesperadas das transaminases séricas que excedam em 3 vezes o limite superior da normalidade; durante a gravidez ou a lactação; mulheres em idade fértil que não estejam utilizando medidas contraceptivas eficazes. **Advertências e precauções:** os pacientes devem ser aconselhados a relatar imediatamente a ocorrência inexplicável de dor muscular, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular, principalmente se forem acompanhadas de malestar ou febre. Testes de função hepática devem ser realizados antes do início do tratamento e, periodicamente, durante o tratamento. Pacientes que desenvolverem quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de danos hepáticos devem ser monitorados até que a anormalidade se resolva. Se um aumento de AST e ALT (TGO e TGP) maior que 3 vezes o limite superior da normalidade persistir, recomenda-se a redução da dose ou a descontinuação do tratamento. Citalor® deve ser utilizado com precaução por pacientes que consomem quantidades apreciáveis de álcool e/ou apresentam história de doença hepática. O tratamento deve ser descontinuado no caso de ocorrência de níveis consideravelmente elevados de CPK ou de diagnóstico ou suspeita de miopatia. O tratamento deve ser interrompido temporariamente ou descontinuado em qualquer paciente com uma condição séria e aguda sugestiva de miopatia ou que apresente um fator de risco que o predisponha ao desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rhabdomiólise. **Interações medicamentosas:** antiácidos (com hidróxido de magnésio e de alumínio), colestipol, digoxina, eritromicina/claritromicina, contraceptivos orais e inibidores da protease. **Reações adversas:** constipação, flatulência, dispepsia, dor abdominal, cefaléia, náusea, mialgia, astenia, diarreia e insônia. **Posologia:** as doses podem variar de 10 a 80 mg, em dose única diária, que pode ser administrada a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos. As doses inicial e de manutenção devem ser individualizadas de acordo com os níveis basais de LDL-colesterol, o objetivo do tratamento e a resposta do paciente. Após o início do tratamento e/ou durante o ajuste de dose de atorvastatina, os níveis lipídicos devem ser analisados dentro de 2 a 4 semanas e a dose deve ser ajustada adequadamente. **Hipercolesterolemia primária e hiperlipidemia combinada (mista):** a maioria dos pacientes é controlada com 10 mg de atorvastatina em dose única diária. **Hipercolesterolemia familiar homocigótica:** a maioria dos pacientes respondeu a 80 mg de atorvastatina com uma redução maior que 15% no LDL-colesterol (18%-45%). A experiência no tratamento de pacientes pediátricos (com doses de atorvastatina de até 80 mg/dia) é limitada. **Superdosagem:** o paciente deve receber tratamento sintomático e, conforme a necessidade, devem ser instituídas medidas de suporte. Devido à alta ligação às proteínas plasmáticas, a hemodiálise não deve aumentar a depuração da atorvastatina significativamente. **Apresentações:** comprimidos revestidos de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg em embalagens com 30 unidades. **USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto (cit08a). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Laboratórios Pfizer Ltda., Rua Alexandre Dumas, 1860 – Chácara Santo Antônio, São Paulo, SP – CEP 04717-904. Tel.: 0800-16-7575 – Internet: www.pfizer.com.br. **Citalor® Reg. MS - 1. 0216.0062**