

## Papel do Magnésio no Manejo de Cardiopatias

Ricardo A. Ramos, Sílvia Regina R. Vieira, Jorge Pinto Ribeiro

Porto Alegre, RS

O uso do magnésio (Mg++) em cardiologia data do início deste século, quando foram obtidos resultados favoráveis no tratamento das arritmias ventriculares associadas ao uso de digoxina<sup>1</sup>. Porém, foi somente na década de 90, com o surgimento de grandes ensaios clínicos, que estudos como o *Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT 2)*<sup>2</sup> trouxeram base farmacológico-clínica para utilização rotineira do Mg++ em doenças cardiovasculares. Juntamente com este ensaio, outros estudos também indicam que a suplementação com Mg++ possa alterar a morbidade de determinadas doenças cardíacas<sup>3-10</sup>. Todavia, trabalhos com populações de pacientes maiores e mais heterogêneas, como PROMISE<sup>11</sup> e ISIS IV (dados preliminares apresentados na Reunião anual de 1993 da *American Heart Association*) não encontraram resultados tão favoráveis. Estes últimos estudos arrefeceram a euforia inicial em torno do uso rotineiro do Mg++.

Este trabalho objetiva apresentar os aspectos metabólicos, laboratoriais e clínicos deste cátion, bem como o seu uso em condições clínicas como infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), prolapso da válvula mitral (PVM) e arritmias.

### Metabolismo

O Mg++ é um elemento ubíquo na natureza, desempenhando papel fundamental desde a fotossíntese até a fosforilação oxidativa. No homem, corresponde ao 4º cátion total mais abundante e ao 2º cátion intracelular mais prevalente.

Dentre os cátions mais relevantes, é o que menor raio iônico possui, proporcionando a este elemento maior energia de ligação e maior tendência à formação de compostos complexos. Esta última característica é uma das principais funções deste íon. A elevada concentração e as características físico-químicas deste cátion são os responsáveis por sua participação num número elevado de reações metabólicas. De fato, participa de aproximadamente 300 reações enzimáticas no organismo humano<sup>12-14</sup>.

É absorvido em todos os trato intestinal, mas é no íleo

e jejuno que este processo é mais intenso. O transporte transmembrana nestes locais é provavelmente facilitado, já que a percentagem absorvida é dependente da concentração apresentada aos sítios de absorção. A ingesta mínima recomendada para manutenção de níveis adequados é de 300 a 350mg por dia. Esta encontra-se reduzida nos países ocidentais, provavelmente pelo aumento na ingesta de cereais e glicídios processados e pela filtração da água potável, fatores que diminuem a concentração de Mg++ de suas principais fontes. Os alimentos mais ricos em íon são as nozes, cereais, chocolate, moluscos, legumes, vegetais de folha verde e carnes. A biodisponibilidade deste cátion é de 30 a 65%. Esta pode ser alterada na presença de grande quantidade de substâncias como ácidos graxos, oxalato, fosfato e fibras, que se ligam ao Mg++ no trato intestinal, impedindo sua absorção.

A sua concentração no organismo é de 22 a 35mEq/kg de peso bruto tecidual. Cerca de 50-60% deste total encontra-se no osso, 20-30% nos músculos esqueléticos e cardíaco e apenas 1% no fluido extracelular. A concentração é dependente do grau de metabolismo, sendo o coração, o encéfalo e os rins, os órgãos de maior concentração. No compartimento intravascular, aproximadamente 25-35% estão ligados de maneira inespecífica à albumina e o restante na forma ionizada ou quelante (compostos organometálicos). A normomagnesemia encontra-se em torno de 1,8 - 3,0mg/dl e parece obedecer a um ritmo circadiano, sendo maior entre 23h a 4h. A magessemia parece variar de acordo com a idade, sexo e raça, sendo maior na criança que no adulto, no homem que na mulher e em caucasianos que negros. A fração intercambiável (meio intracelular - meio extracelular) encontra-se primariamente no tecido conjuntivo, pele e tecidos moles da cavidade abdominal. O Mg++ existente no osso, músculo e eritrócitos é também transportado de um meio para outro, porém mais lentamente.

Os rins são os principais órgãos responsáveis pela regulação e sua concentração nos fluidos orgânicos. O túbulo contorcido proximal é responsável por 10-20% da reabsorção renal do mesmo, a porção espessa da alça de Henle por 60-75% e o túbulo contorcido distal reabsorve cerca de 5 - 10%. No túbulo proximal, a reabsorção encontra-se na dependência do sódio e do fluxo de filtrado contendo Mg++. Já na porção espessa da alça de Henle, a reabsorção de Mg++ depende fundamentalmente do cloreto de sódio. O cálcio também influi neste processo e verifica-se uma diminuição na reabsorção de Mg++ na

vigência de hipercalcemia. O mesmo ocorre com o aumento do próprio  $Mg^{++}$  sérico, ou seja, há uma diminuição na sua reabsorção. Torna-se evidente, portanto, a manutenção de uma normomagnesemia quando na presença da função renal normal. Os fatores que levam a uma excreção anormal de  $Mg^{++}$  devem, portanto, atuar na sua reabsorção.

Parece não haver um fator ou hormônio capaz de regular a absorção do  $Mg^{++}$ . Porém, vários hormônios parecem influenciar o seu metabolismo. O paratormônio, quando administrado em *bolus*, diminui a excreção renal de  $Mg^{++}$  e cálcio. Todavia, este efeito não parece ser fisiologicamente importante, já que não altera o transporte máximo renal do  $Mg^{++}$ . Outros hormônios, como vitamina D, aldosterona, calcitonina, hormônio antidiurético e insulina podem afetar o seu metabolismo, porém nestes casos também a importância fisiológica não está ainda bem esclarecida. A epinefrina parece causar uma redução importante na sua concentração sérica, podendo explicar a hipomagnesemia na vigência de estresse.

### Dosagem

A hipomagnesemia é provavelmente a deficiência eletrolítica menos diagnosticada na prática médica<sup>1</sup>. Isto se deve principalmente à dificuldade na determinação da concentração deste íon no organismo. É possível determinar a sua concentração de três formas:  $Mg^{++}$  total sérico, ultrafiltrado e mononuclear. O 1º tem alta sensibilidade, mas uma baixa especificidade<sup>3</sup>. Já o  $Mg^{++}$  mononuclear e o ultrafiltrado, por se correlacionarem melhor com o  $Mg^{++}$  iônico (fisiologicamente ativo), possuem especificidade mais elevada, salvo nos casos em que há aumento de quelantes (transfusões múltiplas, insuficiência hepática ou renal)<sup>15</sup>. A magnesúria de 24h é um método importante de investigação do  $Mg^{++}$  no organismo, embora possa trazer transtornos ao paciente. Este teste é bastante sensível para o diagnóstico de hipomagnesemia, mas requer função renal normal<sup>13</sup>.

### Hipomagnesemia

Esta deficiência eletrolítica tem cada vez mais chamado a atenção dos clínicos, já que métodos novos de determinação da concentração no organismo têm surgido<sup>1</sup>. De fato, aproximadamente 10% dos pacientes admitidos em hospitais urbanos têm hipomagnesemia<sup>13</sup>. Esta prevalência pode chegar a 65% em pacientes internados em unidade de tratamento intensivo<sup>16,17</sup>. As principais causas de hipomagnesemia são a perda gastrointestinal, a perda renal (situações que afetam a reabsorção de sódio e fluidos no túbulo contorcido proximal, hipercalcemia, glicosúria e diuréticos), endocrinopatias, hipotermia, queimadura e ingestão deficiente do mesmo<sup>3,12-14</sup>.

A administração de: aminoglicosídeos, ciclosporina, cisplatina, diuréticos - furosemida e diuréticos de alça são os que mais depletam o organismo de  $Mg^{++}$ , amilorida e triantereno são os diuréticos que mais preservam este íon; digital - a digoxina parece inibir a sua reabsorção renal; anfotericina e catecolaminas também são importantes causas desta deficiência eletrolítica<sup>3,13</sup>. Alguns pacientes são mais propensos, como os portadores de doença de Crohn, diabete e, talvez, o idoso<sup>13</sup>.

### Manifestações clínicas de hipomagnesemia

A deficiência de  $Mg^{++}$  é geralmente secundária a outra doença ou processo terapêutico, as quais podem mascarar a hipomagnesemia. As manifestações clínicas podem ser divididas em: neuromuscular, arritmias cardíacas, hipocalcemia, hipocalemia e outras (disfagia e anemia)<sup>13</sup>.

A hipocalemia é achado laboratorial comum na deficiência de  $Mg^{++}$ <sup>18</sup>. Foi demonstrado experimentalmente que a sua deficiência leva a subsequente hipopotassemia intracelular. Ademais, há uma deficiência do rim em conservar o potássio ( $K^+$ ). De fato, durante a hipomagnesemia há aumento do sódio e cálcio intracelular a uma diminuição dos níveis de  $Mg^{++}$  e  $K^+$  intracelulares<sup>18</sup>. O  $Mg^{++}$  parece ser também importante na regulação dos canais cardíacos de  $K^+$  de células que possuem canais retificadores de  $K^+$ <sup>13</sup>.

A hipomagnesemia é causa reconhecida de hipocalcemia. Este processo parece envolver o paratormônio, quando haveria uma diminuição na secreção deste na ausência do  $Mg^{++}$ <sup>3</sup>. A hiperexcitabilidade neuromuscular pode ser a queixa principal. A tetania latente desencadeada pelos sinais de Chevestek e Trousseau ou pelo espasmo carpo pedal podem estar presentes. Convulsões generalizadas também podem ocorrer. Outros sinais neurológicos que podem estar presentes incluem vertigem, ataxia, nistagmo, movimentos atetóicos e coreiformes, tremores musculares, fasciculações e astenia. Aberrações psiquiátricas podem também fazer parte do quadro. Sabe-se que o  $Mg^{++}$  estabiliza a membrana do axônio e uma diminuição do  $Mg^{++}$  sérico reduzirá o limiar de estimulação axonal, aumentando a velocidade de condução nervosa. Outro mecanismo é um aumento na liberação de neurotransmissores na junção neuronal em situações de hipomagnesemia.

Estudos experimentais verificaram que uma diminuição nas concentrações de  $Mg^{++}$  resulta em alterações eletrocardiográficas, na velocidade de condução do sistema elétrico do coração e na automaticidade das células cardíacas<sup>4,19-22</sup>. A hipomagnesemia torna o coração mais susceptível a arritmias na presença de isoproterenol e glicosídeos cardíacos<sup>6</sup>. Algumas têm sido tratadas de maneira eficiente com a administração de  $Mg^{++}$ . Estas arritmias incluem as atriais, as juncionais AV e as ventriculares<sup>4,5,20</sup>. Todavia, não está claro se o efeito

antiarrítmico do  $Mg^{++}$  é farmacológico ou de reposição. Devido a este importante papel do  $Mg^{++}$  nas arritmias, a infusão deste íon deve ser sempre considerada no tratamento de arritmias cardíacas.

### Magnésio e coração

Nos últimos anos, o  $Mg^{++}$  vem sendo considerado por alguns o cátion cardiovascular mais importante<sup>1</sup>. Parece ter efeito importante na aterogênese, já que aumenta a relação HDL/LDL; atua também na coagulabilidade sanguínea; e é um importante íon na manutenção do tônus vascular<sup>1,12-14,16</sup>. Tem atraído a atenção de pesquisadores nas áreas de IAM<sup>2,7</sup>, ICC<sup>8,9,23</sup>, PVM<sup>11,24,25</sup>, mas principalmente na área de arritmias<sup>4,5,19-22</sup>.

### Infarto agudo do miocárdio

Estudos epidemiológicos demonstram ser a incidência de IAM e morte súbita mais elevada em áreas de baixo consumo de  $Mg^{++}$ <sup>3,25</sup>. A sua concentração no organismo também foi encontrada baixa em pacientes vítimas de infarto<sup>7</sup>. Porém, não se sabe se o mesmo já se encontrava reduzido ou se houve decréscimo após o evento<sup>14</sup>. Diversos estudos demonstraram redução da concentração de  $Mg^{++}$  após 24 a 48h do início do infarto<sup>12</sup>. O mecanismo parece ser o aumento sérico de catecolaminas e ACTH, já que a administração destes hormônios modifica a concentração de  $Mg^{++}$  no organismo<sup>3,14</sup>.

Existem achados epidemiológicos, fundamentação teórica e diversos estudos demonstrando o importante papel da suplementação com  $Mg^{++}$  na diminuição da área de infarto, da incidência de arritmias e, inclusive, redução na taxa de mortalidade no IAM<sup>7</sup>. Particularmente importante foi o resultado do estudo LIMIT 2<sup>2</sup>, ensaio prospectivo e randomizado que demonstrou redução da mortalidade de pacientes que receberam suplementação parenteral de  $Mg^{++}$  nas primeiras 24h do infarto. Entretanto, o ISIS IV (dados preliminares apresentados na Reunião Anual de 1993 da *American Heart Association*), um estudo multicêntrico, que utilizou o mesmo protocolo de estudos anteriores, e randomizou aproximadamente 50.000 pacientes, não confirmou o papel do  $Mg^{++}$  no IAM. Portanto, baseado neste estudo com grande poder estatístico, a sua suplementação rotineira durante o IAM não se justifica, porém poderá ser considerada em pacientes com risco de hipomagnesemia.

### Insuficiência cardíaca

Pacientes com IC desenvolvem uma série de distúrbios eletrolíticos que estão relacionados e fisiopatologia e ao tratamento da síndrome<sup>9,24</sup>. De fato, a prevalência de hipomagnesemia em pacientes com IC tem

sido descrita em 7 a 37%<sup>17,23,24</sup>. Gottlieb e col<sup>9</sup> demonstraram que estes pacientes tem frequência de extra-sístoles e taquicardia ventricular significativamente maior que os pacientes normomagnesêmicos, e sugerem que a magnesemia seja sempre avaliada nestes pacientes. Eichlorn e col<sup>11</sup>, utilizando dados do PROMISE, investigaram o papel do  $Mg^{++}$  em pacientes com IC congestiva classe funcional (CF) III e IV, na vigência de diurético e digoxina, e demonstraram que o  $Mg^{++}$  não é um fator de risco independente para a morte súbita nesses pacientes. Porém afirmam não estar claro o papel da reposição deste íon na sobrevida de pacientes com IC CF III e IV. Portanto, em pacientes com IC a literatura suporta a monitorização da magnesemia, sem justificar a suplementação rotineira.

### Prolapso da valva mitral

Gallant<sup>26</sup>, Cohen e col<sup>27</sup> e Gérard e col<sup>28</sup> verificaram níveis reduzidos de  $Mg^{++}$  intracelular em portadores de PVM. Estes autores também encontraram prevalência semelhante entre os sintomas descritos na hipomagnesemia e na síndrome do PVM. Observaram ainda associação entre espasmofilia (síndrome caracterizada pela deficiência de  $Mg^{++}$  e alterações eletromiográficas compatíveis com tetania) e PVM<sup>8</sup> e redução da síndrome de PVM com suplementação de  $Mg^{++}$  em pacientes hipomagnesêmicos<sup>26</sup>. Portanto, a magnesemia deve ser avaliada também nestes pacientes.

### Arritmias

Estudos experimentais em humanos e animais têm verificado que a deficiência de  $Mg^{++}$  leva a alterações eletrofisiológicas na velocidade de condução, na automaticidade e na amplitude e duração do potencial de ação da fibrocélula cardíaca<sup>11,20,22</sup>. As alterações eletrocardiográficas mais frequentemente associadas à depleção de  $Mg^{++}$  são os intervalos P-R e Q-T e o complexo QRS prolongados<sup>20</sup>. As arritmias encontradas são extra-sístolia supraventricular, fibrilação atrial e arritmia juncional. Extra-sístolia ventricular, taquicardia e fibrilação ventricular também ocorrem e são complicações mais sérias. É importante salientar que a taquicardia supraventricular multifocal e a arritmia ventricular *Torsade de Pointes* respondem muito bem a suplementação de  $Mg^{++}$ . O mecanismo de ação ainda não é claro. Provavelmente estas alterações eletrofisiológicas ocorram devido aos efeitos na enzima sódio-potássio ATPase dependente, nos canais lentos de cálcio ( $Ca^{++}$ ) e nos canais retificadores de  $K^+$ <sup>4,12-14,20</sup>. O potencial de repouso é mantido através de um gradiente eletroquímico de sódio ( $Na^+$ ) e  $K^+$ , com aumento do  $Na^+$  intracelular e conseqüente aumento da excitabilidade celular<sup>11,20</sup>. Outro efeito descrito é a inibição dos canais lentos de  $Ca^{++}$  devido a um aumento no  $Mg^{++}$

intracelular. Esta alteração eletrolítica leva a encurtamento do potencial de ação<sup>20,22</sup>. Já o efeito da hipomagnesemia nos canais retificadores de K<sup>+</sup> é uma inibição de saída de K<sup>+</sup> intracelular com prolongamento do potencial de ação. Acredita-se que este seja o mecanismo eletrofisiológico que predispõe o miocárdio às arritmias associadas aos pós-potenciais precoces<sup>20</sup>.

A intoxicação digitalica associada à hipomagnesemia é conhecida desde há 6 décadas. Acredita-se que haja ação sinérgica entre os digitálicos e a hipomagnesemia sobre a bomba de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>. Vários trabalhos na literatura citam o papel terapêutico do Mg<sup>++</sup> na intoxicação digitalica em pacientes com hipomagnesemia.

A hipomagnesemia freqüentemente vem acompanhada de outras deficiências eletrolíticas, como hipocalcemia<sup>3</sup> e hipocalcemia<sup>1</sup>. Estas alterações eletrolíticas agem sinergicamente nas arritmias da intoxicação digitalica, IC, IAM, PVM e morte súbita<sup>20,23,26,29,30</sup>. Entretanto, os estudos da literatura não têm demonstrado que a suplementação de Mg<sup>++</sup> possa prevenir arritmias em pacientes com níveis normais de Mg<sup>++</sup> plasmático.

## Administração

Pode ser por via oral ou endovenosa (EV). A 1ª é recomendada para os casos de hipomagnesemia leve ou crônica. Nestes, a posologia recomendada é 240mg do elemento Mg<sup>++</sup> uma ou duas vezes ao dia. O Mg<sup>++</sup> pode ser utilizado na forma de óxido, cloreto, aspartato, gluconato ou lactato. No Brasil, nas farmácias de manipulação, encontra-se Mg<sup>++</sup> glicina quelado ou Mg<sup>++</sup> aspartato quelado na forma de cápsula ou, na forma de suspensão, cloreto de magnésio. Estes podem ser formulados na dosagem supra citada nas farmácias de manipulação. O principal efeito adverso desta via é a diarreia. A via EV é utilizada nos casos urgentes, como as taquiarritmias ou quando a hipomagnesemia é sintomática. A correção desta deficiência é feita mais comumente com sulfato de magnésio. Este é encontrado nas farmácias dos hospitais ou comerciais em ampolas de 5 a 10ml e na concentração de 10 ou 50%. Utiliza-se sulfato de magnésio a 50% (4mEq/ml), 2-4ml nos primeiros 15min, seguido por 48mEq em um ou mais litros de solução por 24h. Como o Mg<sup>++</sup> é um íon

eminente intracelular, deve-se permanecer com esta infusão por 3-7 dias e monitorizar a magneemia a cada 12 ou 24h a fim de manter nível sérico em torno de 2,5mEq/l. é importante salientar que pacientes com insuficiência renal devem ter suas dosagens reduzidas. Os sinais e sintomas da intoxicação por magnésio são a hipotensão, bradicardia, hipotermia com possível insuficiência respiratória. Este quadro pode ser revertido com a administração de Ca<sup>++</sup>.

## Conclusão

As alterações nas concentrações de Mg<sup>++</sup> parecem ser um fator de risco importante em determinados grupos de pacientes com doença cardíaca. Embora o estudo ISIS IV não tenha demonstrado uma redução na mortalidade em pacientes pós-IAM com a suplementação rotineira de Mg<sup>++</sup>, a possibilidade de haver um grupo de pacientes pós-IAM que se beneficia deste cátion não pode ser descartada. Estudos epidemiológicos e pesquisas experimentais fundamentaram esta afirmação<sup>1,2,4,7,8,12,14,20</sup>. Na IC, os níveis alterados de Mg<sup>++</sup> parecem não ser valores preditivos de morte súbita<sup>11</sup>. Porém, a redução na mortalidade com a sua suplementação em pacientes com IC deve ainda ser investigada. O Mg<sup>++</sup> neste caso poderia ter um papel não fisiológico, mas sim farmacológico. Na síndrome do PVM, a deficiência de Mg<sup>++</sup> parece exacerbar os sintomas, já que a sua deficiência é prevalente e a suplementação parece diminuir os sintomas<sup>26</sup>. Porém, ainda faltam ensaios clínicos comprovatórios destes achados. A deficiência de Mg<sup>++</sup> está relacionada a diversas arritmias, principalmente as supraventriculares. A sua suplementação também parece ser importante, já que determinadas arritmias, como taquicardia supraventricular multifocal e arritmia ventricular *Torsade de Pointes* respondem a infusão de Mg<sup>++</sup>.

Em resumo, a análise atenta da literatura revela que o Mg<sup>++</sup> tem papel importante em várias cardiopatias e síndromes cardiovasculares. Na falta de ensaios conclusivos sobre a sua suplementação rotineira ao cardiopata, o cardiologista deve lembrar de fazer dosagens séricas para identificar os pacientes com hipomagnesemia e tratá-los adequadamente.

## Referências

1. Camm AJ - Magnesium and the myocardium. *Br Heart J* 1992; 68: 441-2.
2. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y - Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT - 2). *Lancet* 1992; 339: 1553-8.
3. Seelig M - Magnesium and chloride loss in refractory potassium repletion. In: A Symposium: Cardiovascular Consequences of Magnesium Deficiency and Loss: Pathogenesis, Prevalence and Manifestations. *Am J Cardiol* 1989; 63: 4G-22G.
4. Tzivoni D, Keren A - Suppression of ventricular arrhythmias by magnesium. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1297-9.
5. Iseri LT - Role of magnesium in cardiac tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1990; 65: 47-50.
6. Roden DM - Magnesium treatment of ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1989; 63: 43-6.
7. Schechter S, Eliesser K, Rabinowitz B - The rationale of magnesium supplementation in acute myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2189-96.
8. Sheehan J - Importance of magnesium chloride repletion after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 63: 35-8.
9. Gottlieb SS - Prognostic importance of the serum magnesium concentration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 827-31.
10. Rasmussen HS, Gronbaek M, Cinton C et al - One-year death rate in 270 patients with suspected acute myocardial infarction, initially treated with intravenous mag-

- nesium or placebo. Clin Cardiol 1988; 11: 377-81.
- Eichhorn EJ, Tandon PK, Robert DiBianco R et al - Clinical and prognostic significance of serum magnesium concentration in patients with severe chronic congestive heart failure: the PROMISE Study. J Am coll Cardiol 1993; 21: 634-40.
  - Reinhart RA - Magnesium metabolism: a review with special reference to the relationship between intracellular content and serum levels. Arch Intern Med 1988; 148: 2415-20.
  - Rude PK, Oldham SB - Disorders of magnesium metabolism. In: Cohen L - The Metabolic and Molecular Basis of Acute Disease. London: Tindall 1990; 1124-47.
  - Arsenian MA - Magnesium and cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis 1993; 125: 271-310.
  - Zaloga GP, Wilkens R, Tourville DW, Klyme M - A simple methods for determining physiologically active calcium and magnesium concentrations in critically ill patients. Crit Care Med 1987; 15: 813-16.
  - Ryzen E, Wagers PW, Singer FR, Rude RK - Magnesium deficiency in a medical ICU population. Crit Care Med 1985; 13: 19-21.
  - Reihart RA - Hypomagnesemia in patients entering the ICU. Crit Care Med 1985; 13: 506-7.
  - Rude R - Physiology of magnesium metabolism and the important role of magnesium in potassium deficiency. Am J Cardiol 1989; 63: 31G-34G.
  - Rude KR - Magnesium metabolism and deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22: 377-93.
  - Dicarlo LA - Effects of magnesium sulfate on cardiac conduction and refractoriness in humans. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 1356-62.
  - Keller PK, Aronson RS - The role of magnesium in cardiac arrhythmias. Prog Cardiol Dis 1990; 22: 433-48.
  - Keren A, Tzivoni D - Magnesium therapy in ventricular arrhythmias. PACE 1990; 13: 937-45.
  - Faming WJ, Thomas CS, Roach A, Tomichic R, Alford WS - Prophylaxis of atrial fibrillation with magnesium sulfate after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1991; 52: 529-33.
  - Whang R, Tjien OO, Watanabe A - Frequency of hypomagnesemia in hospitalized patients receiving digitalis. Arch Intern Med 1985; 145: 655-6.
  - Wester PO - Electrolyte balance in heart failure and the role for magnesium ions. Am J Cardiol 1992; 70: 44-9.
  - Galland LD - Magnesium deficiency in the pathogenesis of mitral valve prolapse. Magnesium 1986; 5: 165-74.
  - Cohen L, Bitterman H, Grenadier E et al - Idiopathic magnesium deficiency in mitral valve prolapse. Am J Cardiol 1986; 57: 486-7.
  - Gérard R, Luccioni R, Gateau JP et al - Prolapsus valvulaire mitral et spasmophilie chez l'adulte. Arch Mal Coeur 1972; 7: 715-20.
  - Iseri LT, Freed J, Bures A - Magnesium deficiency and cardiac disorders. Am J Med 1995; 58: 837-45.
  - Eisenberg M - Magnesium deficiency and sudden death. Am Heart J 1992; 124: 544-9.



**BREVE SUMÁRIO DE INFORMES PARA  
PRESCRIÇÃO CAPOTEN 12,5 mg OU 25 mg  
OU 50 mg COMPRIMIDOS**

**PRECAUÇÕES:** Insuficiência Renal - Alguns pacientes com doença renal, principalmente com grave estenose de artéria renal, apresentaram aumentos da uréia e creatinina séricas, após a redução da pressão sanguínea com captopril. A redução da dosagem de captopril e/ou descontinuação do diurético podem ser necessárias.

**Cirurgia/Anestesia** - Durante grandes cirurgias ou durante a anestesia com agentes que produzem hipotensão, o captopril irá bloquear a formação de angiotensina II secundária à liberação compensatória de renina. Se a hipotensão ocorrer por este mecanismo, poderá ser corrigida pela expansão de volume. **Gravidez** - Quando usados durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez, pode causar danos ao desenvolvimento e mesmo morte fetal. Quando a gravidez for constatada, CAPOTEN deve ser descontinuado o quanto antes. **Lactantes** - Devido ao potencial do captopril em causar reações adversas severas nos lactentes, deve-se tomar uma decisão entre se descontinuar a amamentação ou suspender o medicamento, levando-se em conta a importância do CAPOTEN para a mãe.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** **Pacientes em terapia com diuréticos** - Pacientes tomando diuréticos e principalmente aqueles nos quais a terapia com diuréticos foi instituída recentemente, bem como aqueles com intensas restrições dietéticas de sal ou em diálise, poderão apresentar, ocasionalmente, uma redução brusca da pressão sanguínea, geralmente na primeira hora após terem recebido a dose inicial de captopril. Agentes que aumentam o Potássio Sérico - Agentes poupadores de potássio, tais como a espironolactona, triantereno ou a amilorida, ou suplementos de potássio, deverão ser administrados apenas para hipocalemia documentada e, então, com cautela, já que podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. Os substitutos do sal contendo potássio deverão ser também usados com cautela. **Inibidores da Síntese Endógena de Prostaglandinas** - Há relatos de que a indometacina pode reduzir o efeito anti-hipertensivo do captopril, principalmente em casos de hipertensão com renina baixa. Outros agentes anti-inflamatórios não-esteróides também podem apresentar este efeito.

**REAÇÕES ADVERSAS:** Erupções cutâneas, hipotensão, digeusia, neutropenia/agranulocitose, tosse.

Para maiores informações sobre indicações, contra-indicações, advertências, precauções, reações adversas e dosagem, consulte a bula do produto ou a Divisão Médica. Av. João Dias, 1084 - São Paulo - SP, CEP 04724-901 Tel.: (011) 522-8111 (R.115 ou 147).

**CONTRA-INDICAÇÕES:** História de hipersensibilidade prévia ao captopril ou qualquer outro inibidor da enzima conversora da angiotensina.

**ADVERTÊNCIAS:** Angioedema - Observou-se angioedema em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo-se o captopril. Se o angioedema envolver a língua, glote ou laringe, poderá ocorrer a obstrução das vias aéreas e ser fatal. A terapia de emergência deverá ser instituída imediatamente.

O inchaço confinado à face, membranas mucosas da boca, lábios e extremidades, geralmente desaparece com a descontinuação de captopril; alguns casos necessitam de terapia médica. **Neutropenia/Agranulocitose** - A Neutropenia é muito rara (<0,02%) em pacientes hipertensos com função renal normal. O uso concomitante de alopurinol e captopril foi associado à neutropenia. Em pacientes com doenças vasculares de colágeno (p. ex., Lúpus Eritematoso Sistêmico, Escleroderma) e insuficiência renal, a neutropenia ocorreu em 3,7% dos pacientes em estudos clínicos.

Relata-se Neutropenia geralmente após 3 meses do início da administração de captopril. Se o captopril for utilizado em pacientes com insuficiência renal, deve-se realizar contagem de leucócitos e contagens diferenciais antes do início do tratamento e a intervalos aproximados de duas semanas durante cerca de 3 meses, e periodicamente depois disso. Em pacientes com doença vascular de colágeno ou que estejam expostos a outras drogas que conhecidamente afetam os leucócitos ou a resposta imunológica, principalmente quando há insuficiência renal, o captopril deverá ser empregado, com cuidado, somente após uma avaliação do risco e benefício.

Já que a interrupção da administração de captopril e de outras drogas geralmente levam ao pronto restabelecimento da contagem leucocitária a valores normais, quando da confirmação da neutropenia (contagem de neutrófilos < 1000/mm<sup>3</sup>), o médico deverá suspender o medicamento e acompanhar cuidadosamente o paciente. **Hipotensão** - Pode ocorrer em indivíduos vigorosamente com diuréticos, pacientes com insuficiência cardíaca ou naqueles pacientes que estão sendo submetidos a diálise renal.

Na hipertensão, a chance de ocorrer efeitos hipotensores com as doses iniciais de captopril podem ser minimizadas pela descontinuação do diurético ou pelo aumento da ingestão de sal aproximadamente 1 semana antes do início do tratamento com captopril ou iniciando-se a terapia com doses pequenas (6,25 ou 12,5 mg). Pode ser aconselhável um acompanhamento médico por pelo menos 1 hora após a dose inicial. Uma resposta hipotensora transitória não é contra-indicação para dose subsequentes, que podem ser administradas sem dificuldade uma vez que a pressão se eleve.

**Proteinúria** - Proteína urinária total superior a 1g/dia foi observada em cerca de 0,7% dos pacientes tomando captopril. Cerca de 90% dos pacientes afetados apresentaram evidências de doença renal anterior ou receberam doses relativamente elevadas (acima de 150 mg/dia), ou ambos.



**SQUIBB**  
Bristol-Myers Squibb Brasil