

# Força e proteção

na raiz do tratamento<sup>1-9</sup>



Insuficiência Cardíaca

Prevenção de Eventos CV

Diabetes Mellitus

Hipertrofia Ventricular

HOPE x EUROPA

MICRO HOPE x PERSUADE

Prevenção do AVC

Doença Renal

Ramipril + Anlodipino

Método SOJA

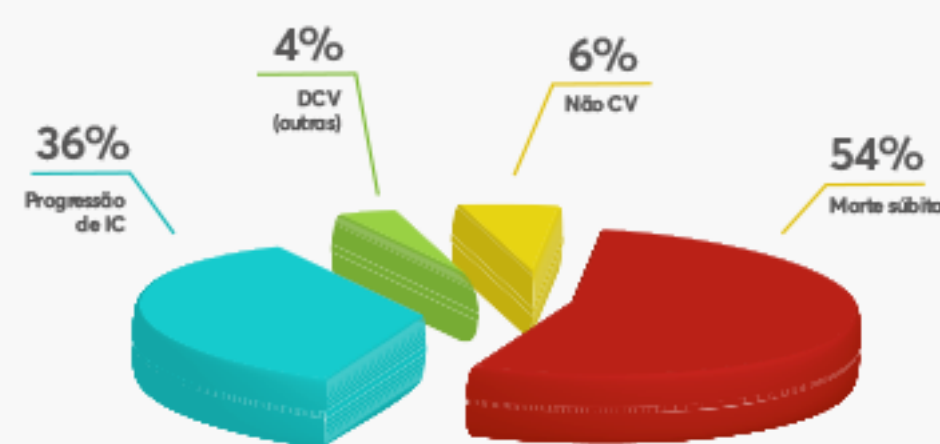
Estudo HEART

**Naprix**  
ramipril

**Naprix A**  
ramipril + besilato de anlodipino

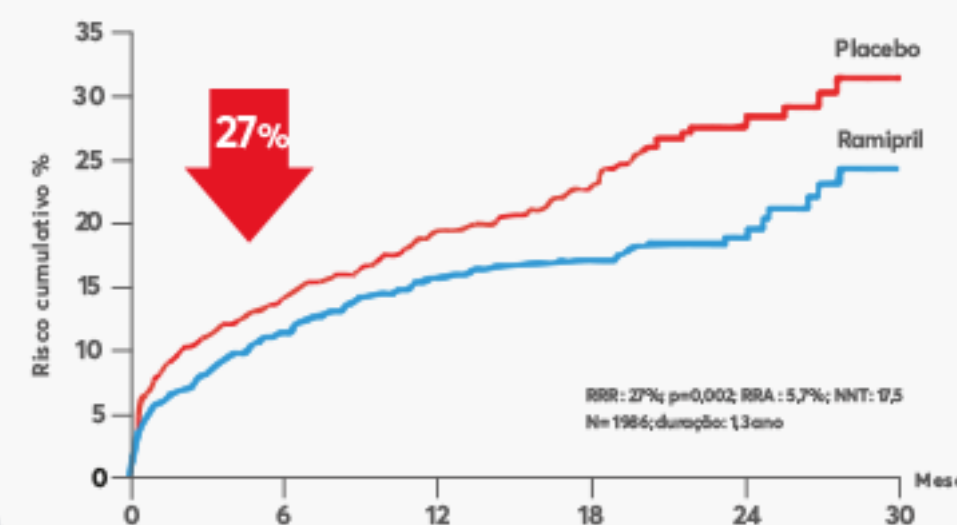
**Naprix D**  
ramipril + hidroclorotiazida





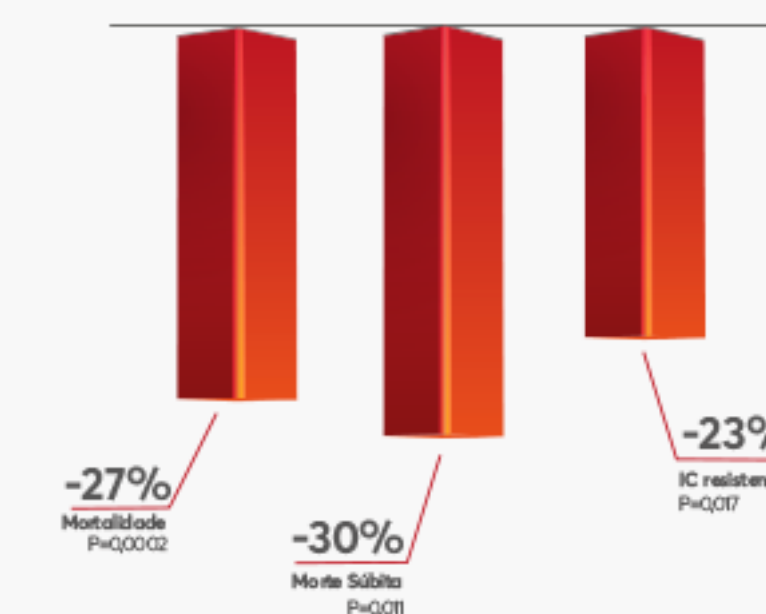
## ESTUDO AIRE<sup>10</sup>

Demonstrou que a maior causa *mortis* do paciente com IC secundária a um infarto agudo do miocárdio é morte súbita, atingindo mais da metade dos pacientes.



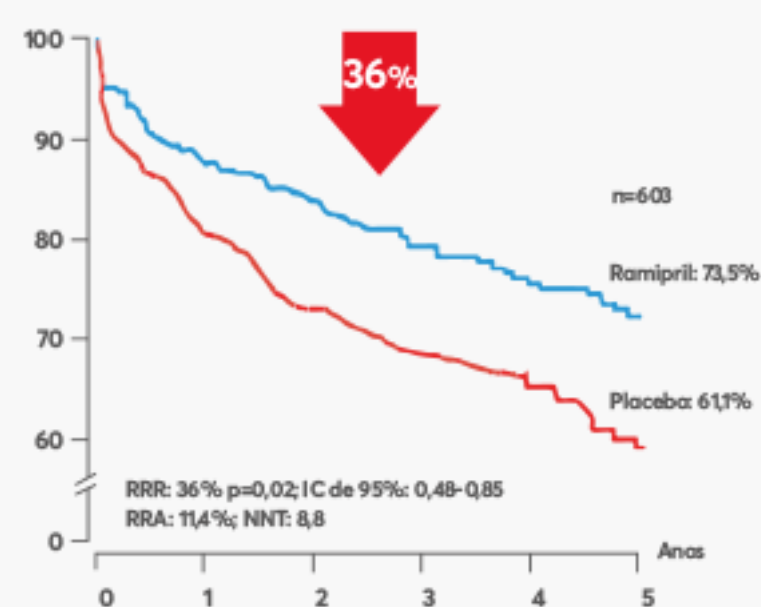
## ESTUDO AIRE<sup>11</sup>

O Ramipril reduziu o risco relativo (RRR) de mortalidade desse perfil de paciente em 27% em 1,3 ano, comparado ao placebo.



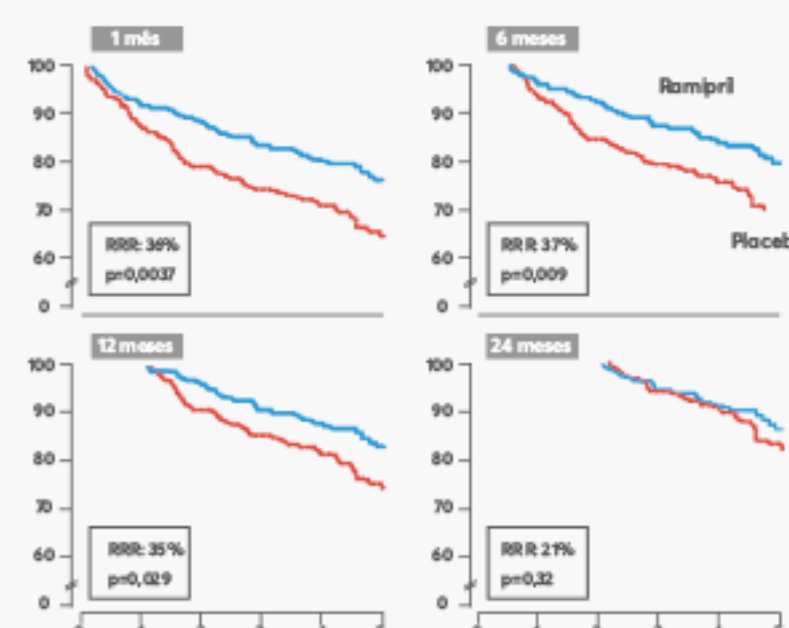
## ESTUDO AIRE<sup>10</sup>

Principais resultados (RRR) com o uso do Ramipril 10mg no tratamento do paciente com IC pós IAM.



## ESTUDO AIREX<sup>12</sup>

O AIREX foi uma extensão do AIRE no mesmo perfil de paciente. A manutenção do tratamento com Ramipril 10 mg reduziu adicionalmente a mortalidade total em 36% em 5 anos de seguimento.



## ESTUDO AIREX<sup>12</sup>

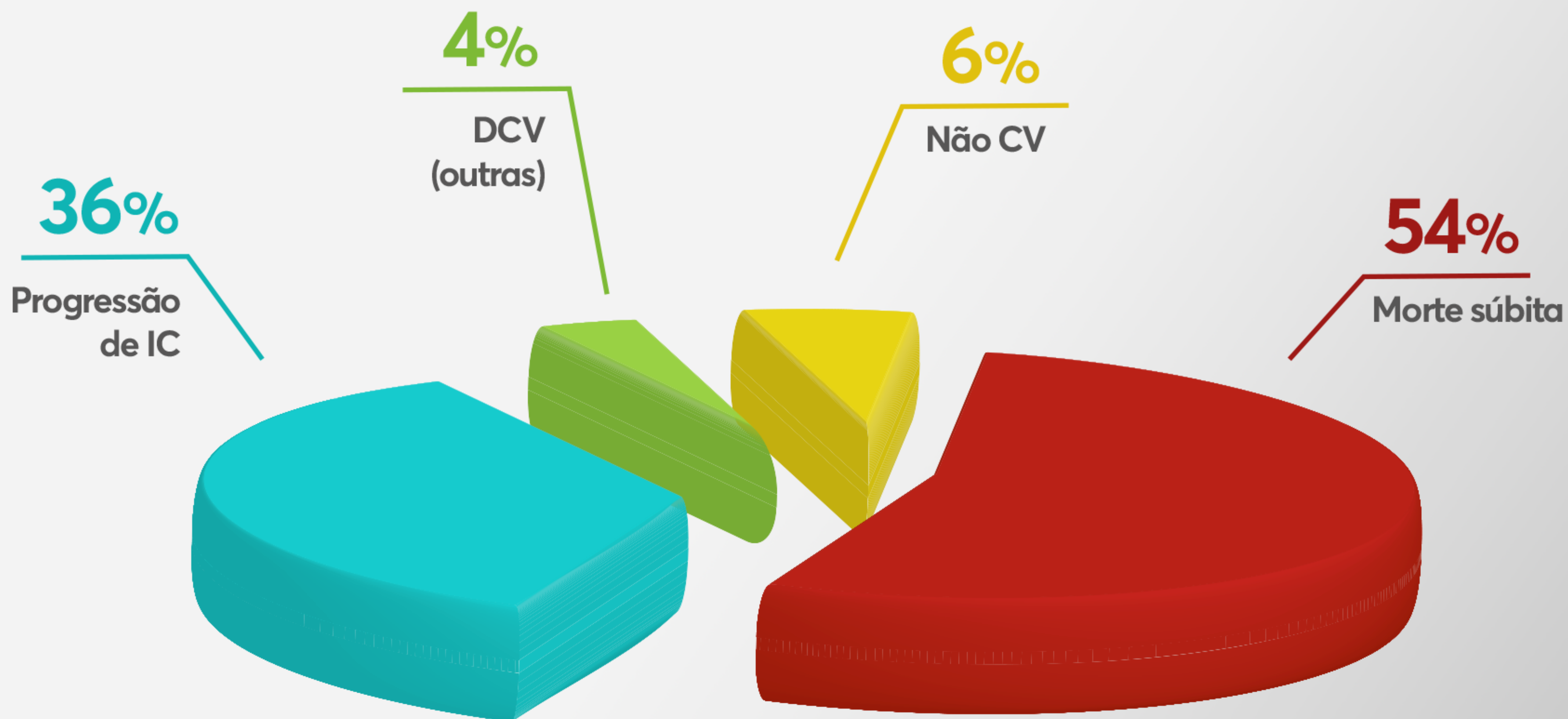
Análise da curva de sobrevivência em 2 anos de seguimento. Desde o início do tratamento, o Ramipril 10 mg conseguiu reduzir de forma expressiva a mortalidade.





## Estudo AIRE

Do que morrem pacientes com IC após IAM?<sup>10</sup>



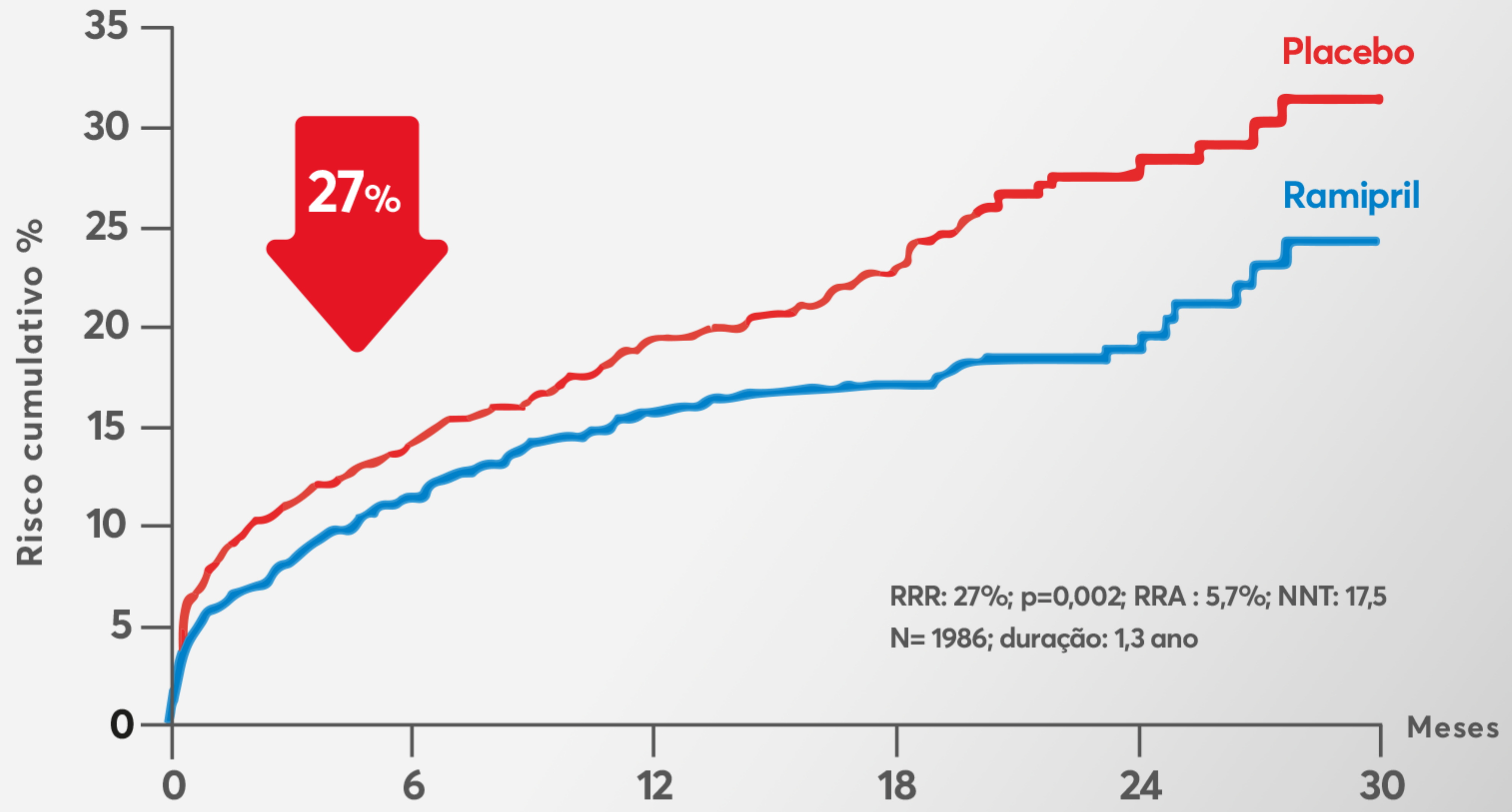
DCV: doença cardiovascular | CV: cardiovascular | IC: insuficiência cardíaca

Fonte: Adaptado de Cleland et al., 1997.





## Estudo AIRE Mortalidade em 1,3 ano<sup>11</sup>

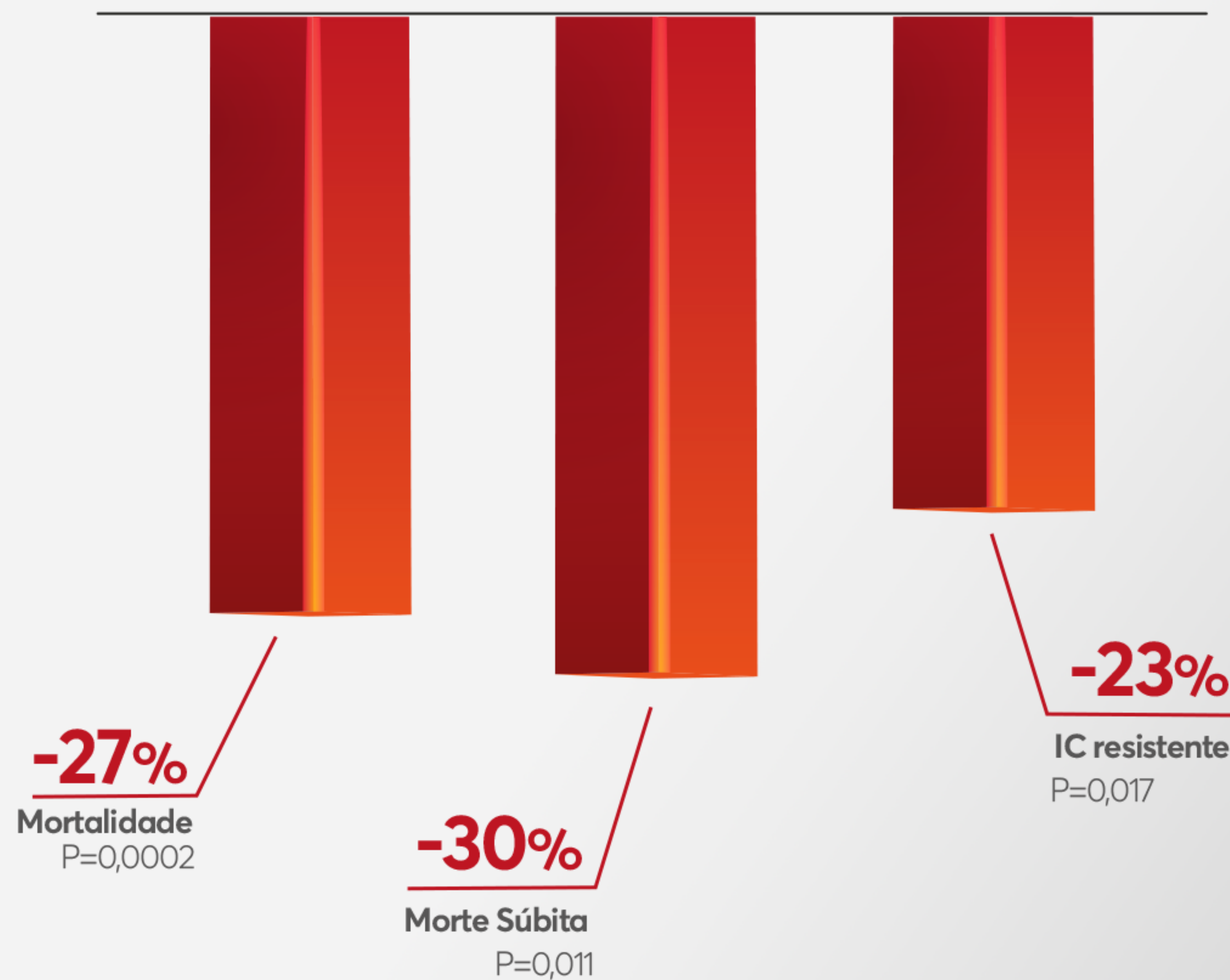


Fonte: Adaptado de AIRE Study Investigators, 1993.





## Estudo AIRE Redução de eventos pelo ramipril em pacientes com IC<sup>10</sup>



IC: Insuficiência cardíaca

Fonte: Adaptado de Cleland et al., 1997.

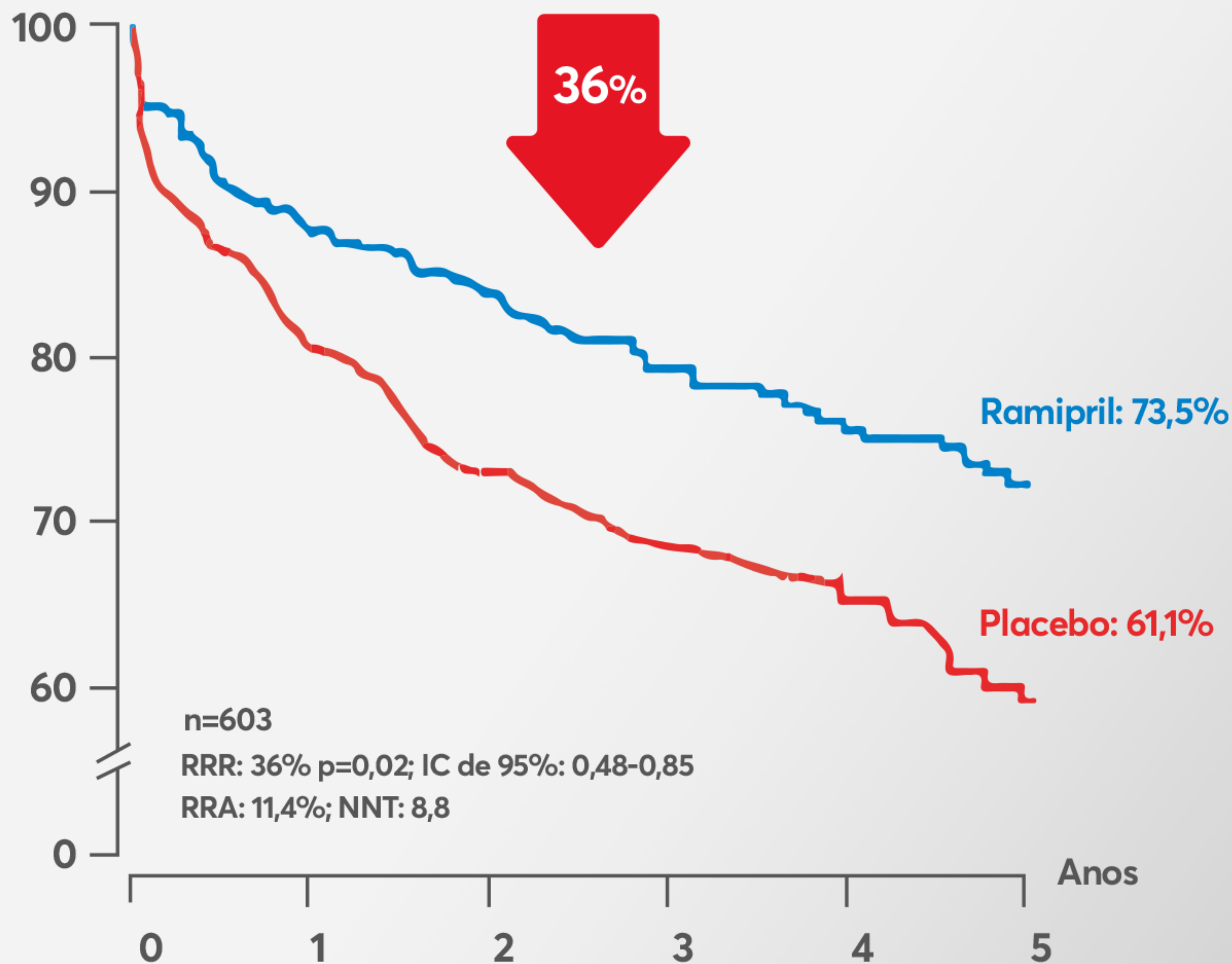




## Estudo AIREX

(Extensão do AIRE por 5 anos)

### Sobrevida % em 5 anos<sup>12</sup>



Fonte: Adaptado de Hall et al., 1997.

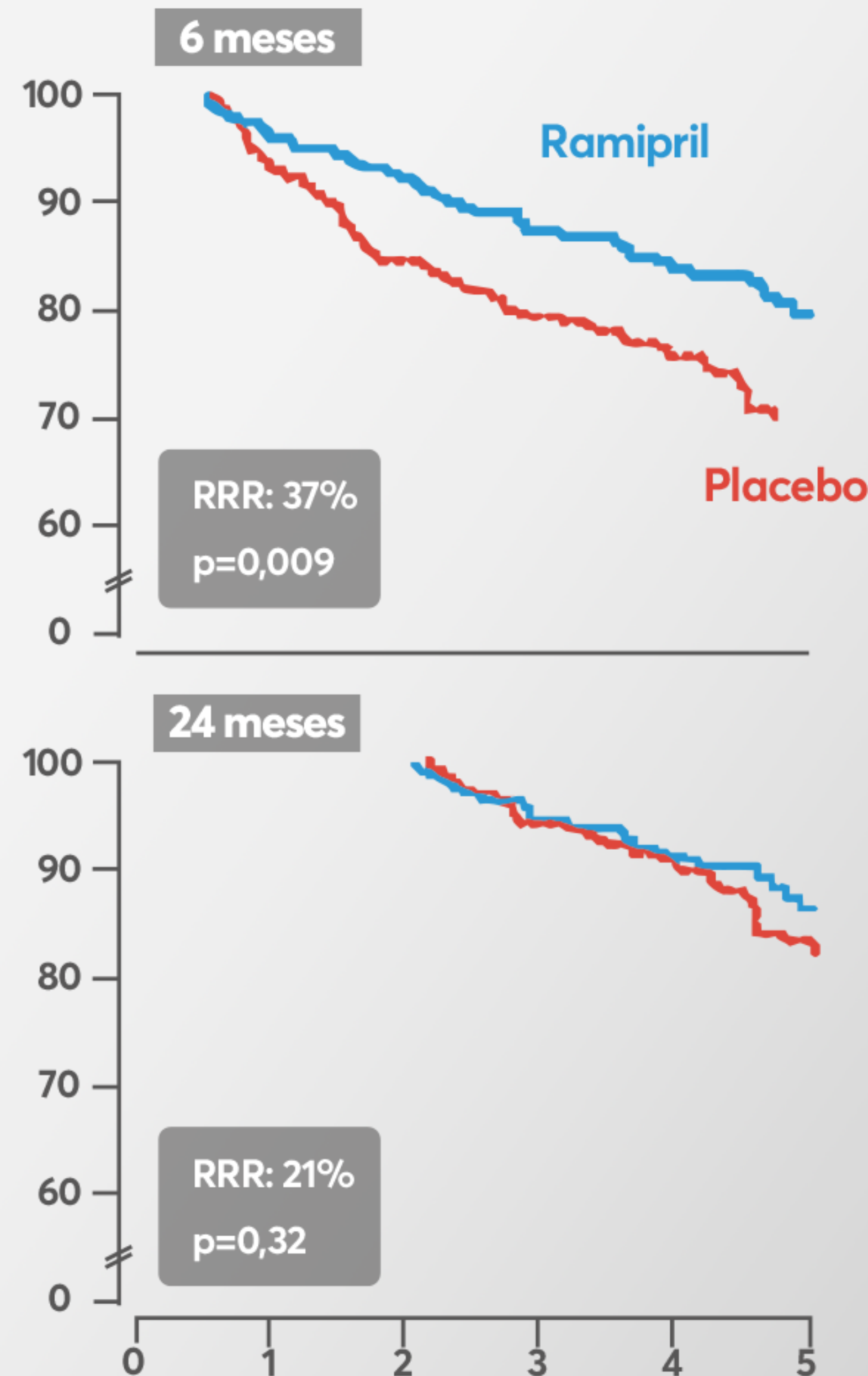
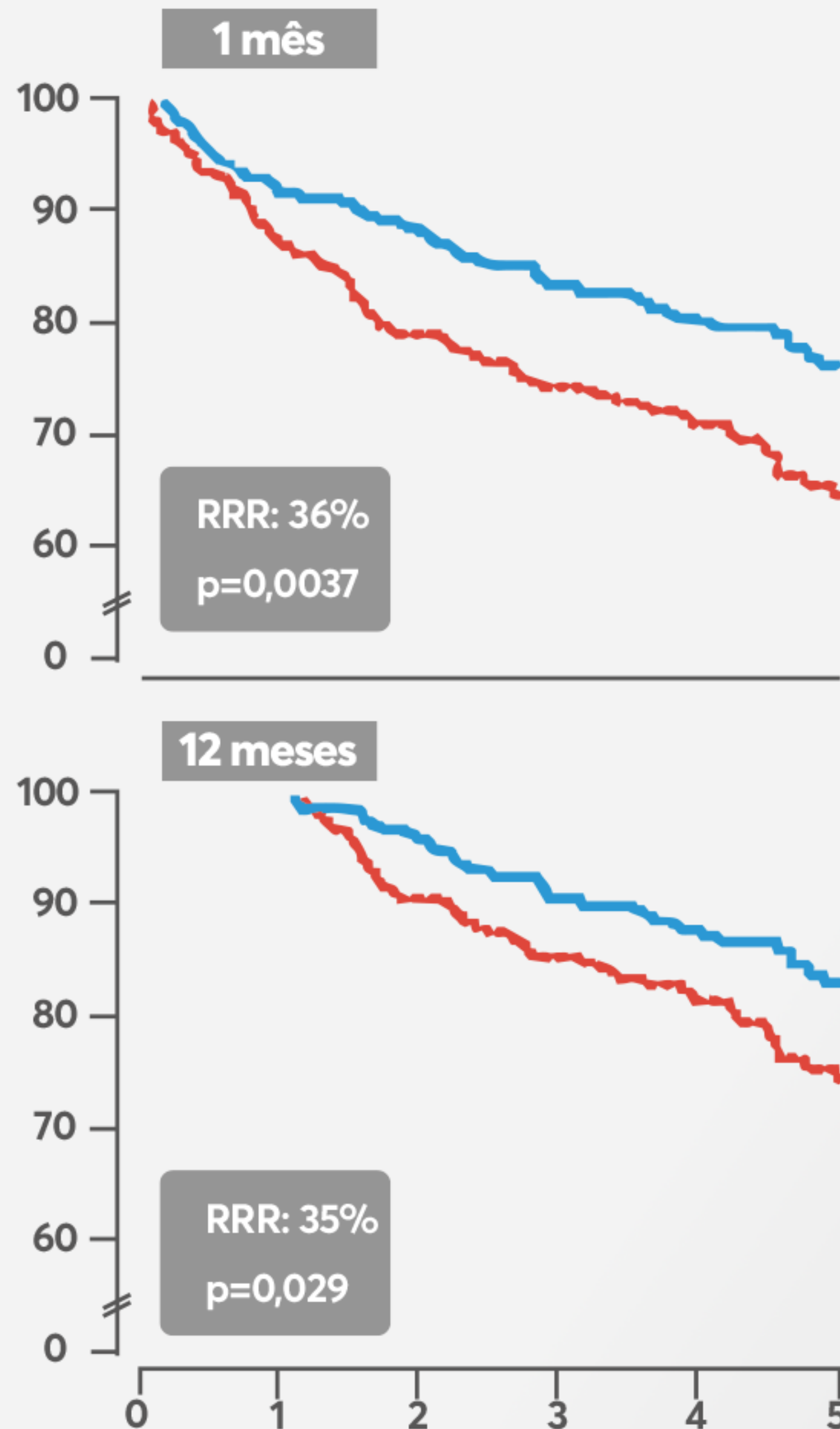




## Estudo AIREX

Sobrevida % em 2 anos<sup>12</sup>

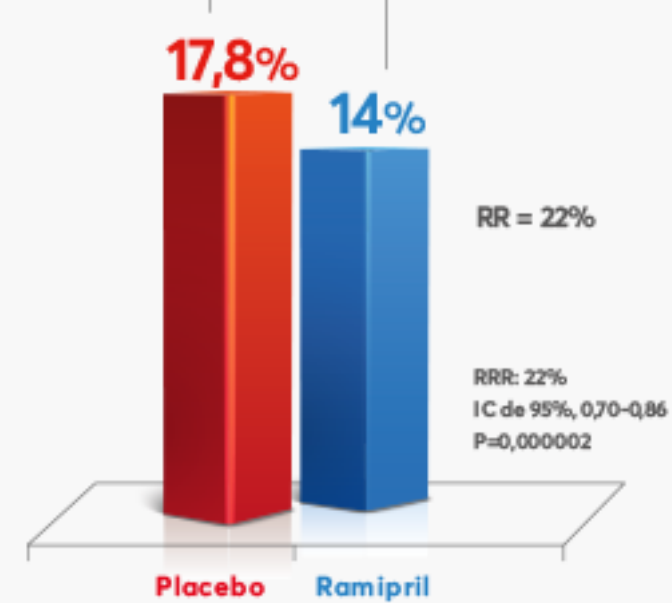
(Extensão do AIRE por 5 anos)



Fonte: Adaptado de Hall et al., 1997.

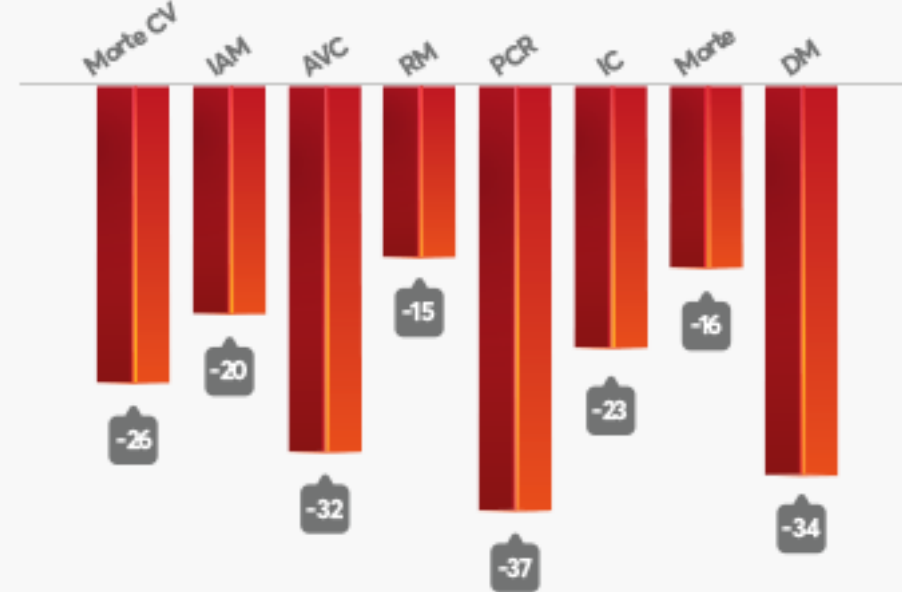






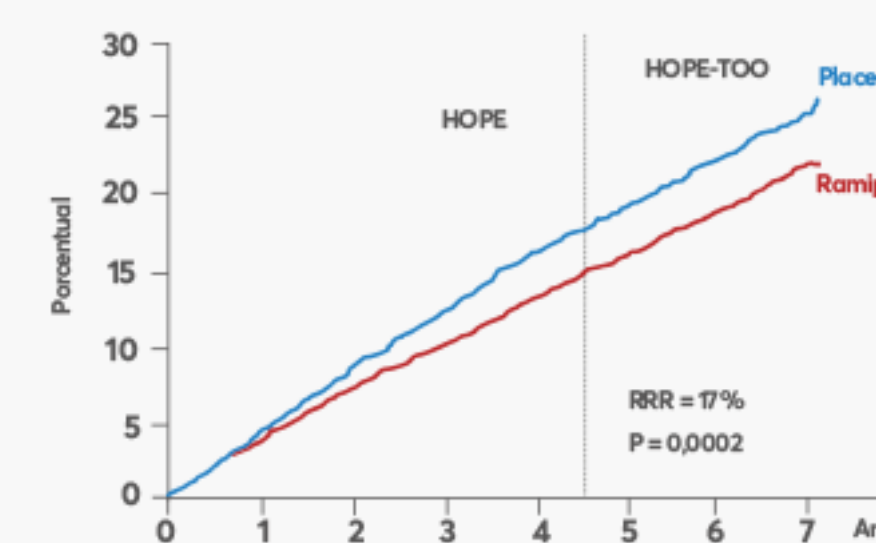
## ESTUDO HOPE<sup>7</sup>

O Estudo HOPE teve duração de 4,5 anos e avaliou o uso do Ramipril 10 mg em pacientes de alto risco CV, tendo a substância reduzido os eventos CV combinados em 22%. Destaque para essa relevância estatística desse estudo (P=0,000002), o que comprova que os resultados não se repetirão apenas em 2 pacientes a cada 1 milhão.



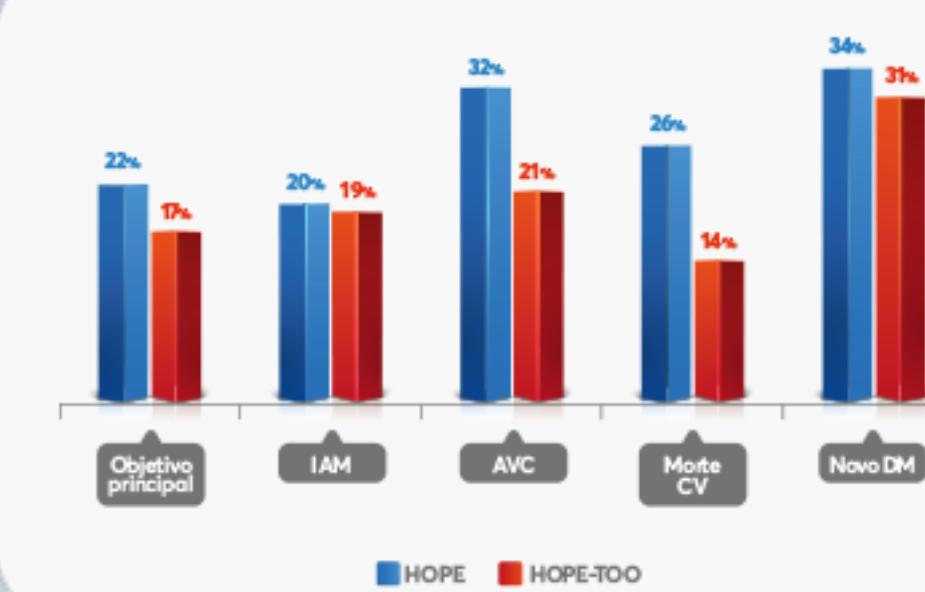
## ESTUDO HOPE<sup>7</sup>

Desdobramento dos principais resultados do HOPE com o uso do Ramipril 10 mg em diversos objetivos: Morte CV, infarto agudo do miocárdio, AVC, Revascularização Miocárdia, Parada cardiorrespiratória, Insuficiência cardíaca, mortalidade total e Diabetes Mellitus.



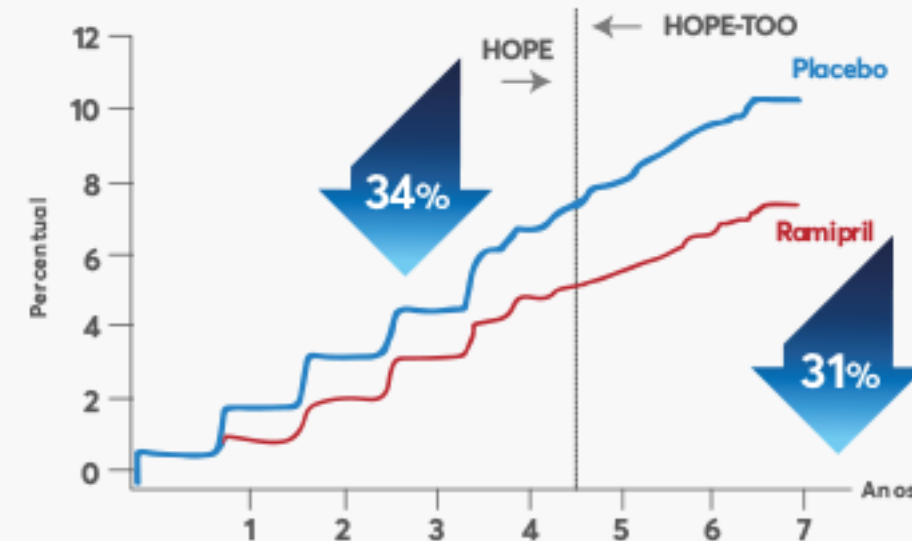
## ESTUDO HOPE TOO<sup>13</sup>

O HOPE TOO foi um prolongamento do HOPE e durou 2,7 anos. A manutenção do uso do Ramipril 10 mg promoveu uma RRR adicional de 17% nos pacientes que continuaram em tratamento.



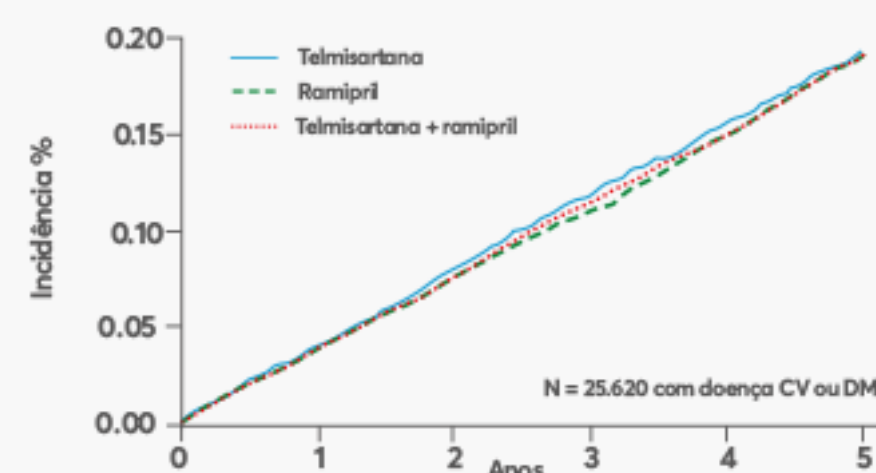
## ESTUDO HOPE TOO<sup>13</sup>

Ramipril 10 mg no HOPE TOO em diversos objetivos: Infarto agudo do miocárdio, AVC, Morte CV e novos casos de DM.



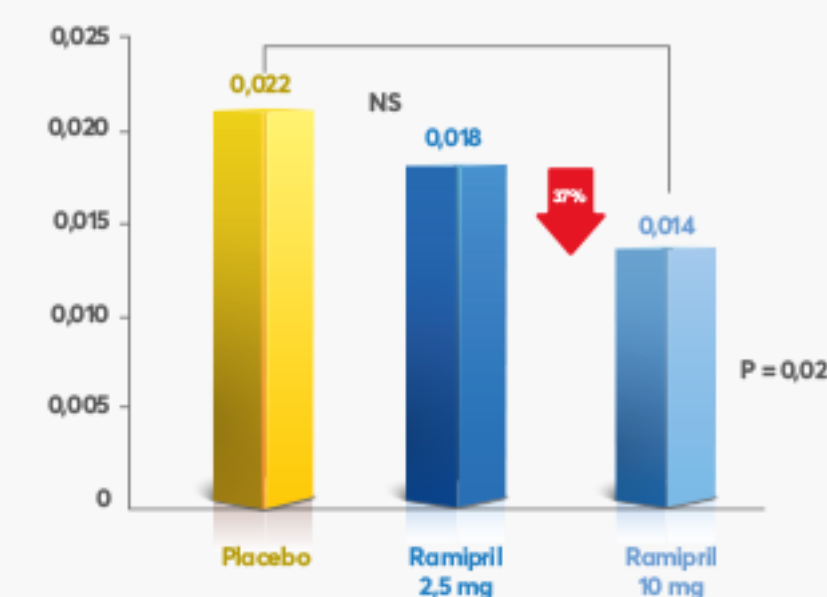
## ESTUDO HOPE TOO<sup>13</sup>

O HOPE TOO provou que o Ramipril 10 mg conseguiu manter os benefícios na prevenção de novos casos de DM alcançados no HOPE (-34%).



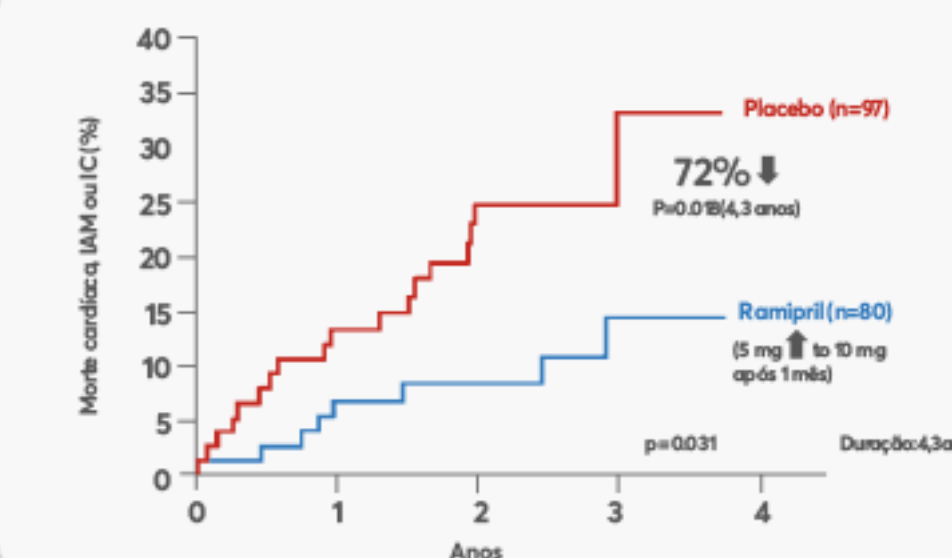
## ESTUDO HOPE ONTARGET<sup>14</sup>

No estudo ONTARGET, a telmisartana conseguiu apenas ser não inferior ao ramipril. Desse modo, o ramipril continuou sendo o padrão ouro para a prevenção CV nesse perfil de pacientes.



## ESTUDO SECURE<sup>15</sup>

O Estudo SECURE avaliou o uso do Ramipril na espessura íntima média de carótida (EIMC), um importante marcador de risco CV. Ramipril 10 mg inibiu a progressão da EIMC em 37% em comparação ao placebo.

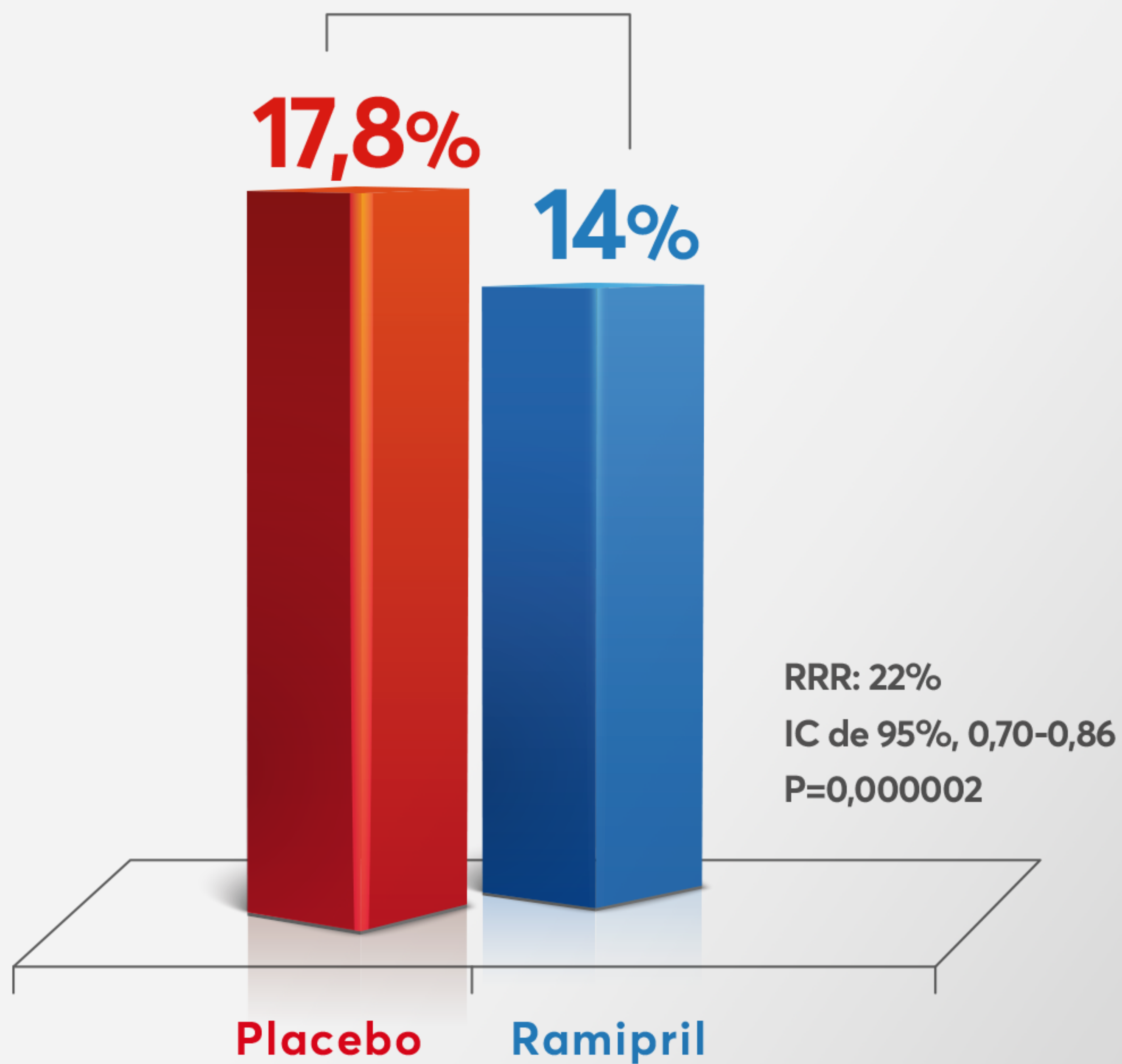


## ESTUDO APRES<sup>16</sup>

Avaliou o uso do Ramipril em pacientes submetidos à revascularização miocárdica/angioplastia coronária. O uso do Ramipril 5 mg (1º mês) e 10 mg, a partir de então, reduziu o RR de morte cardíaca, IAM ou IC em 72%.



## HOPE Objetivo principal (Morte CV, IAM e AVC)<sup>7</sup>



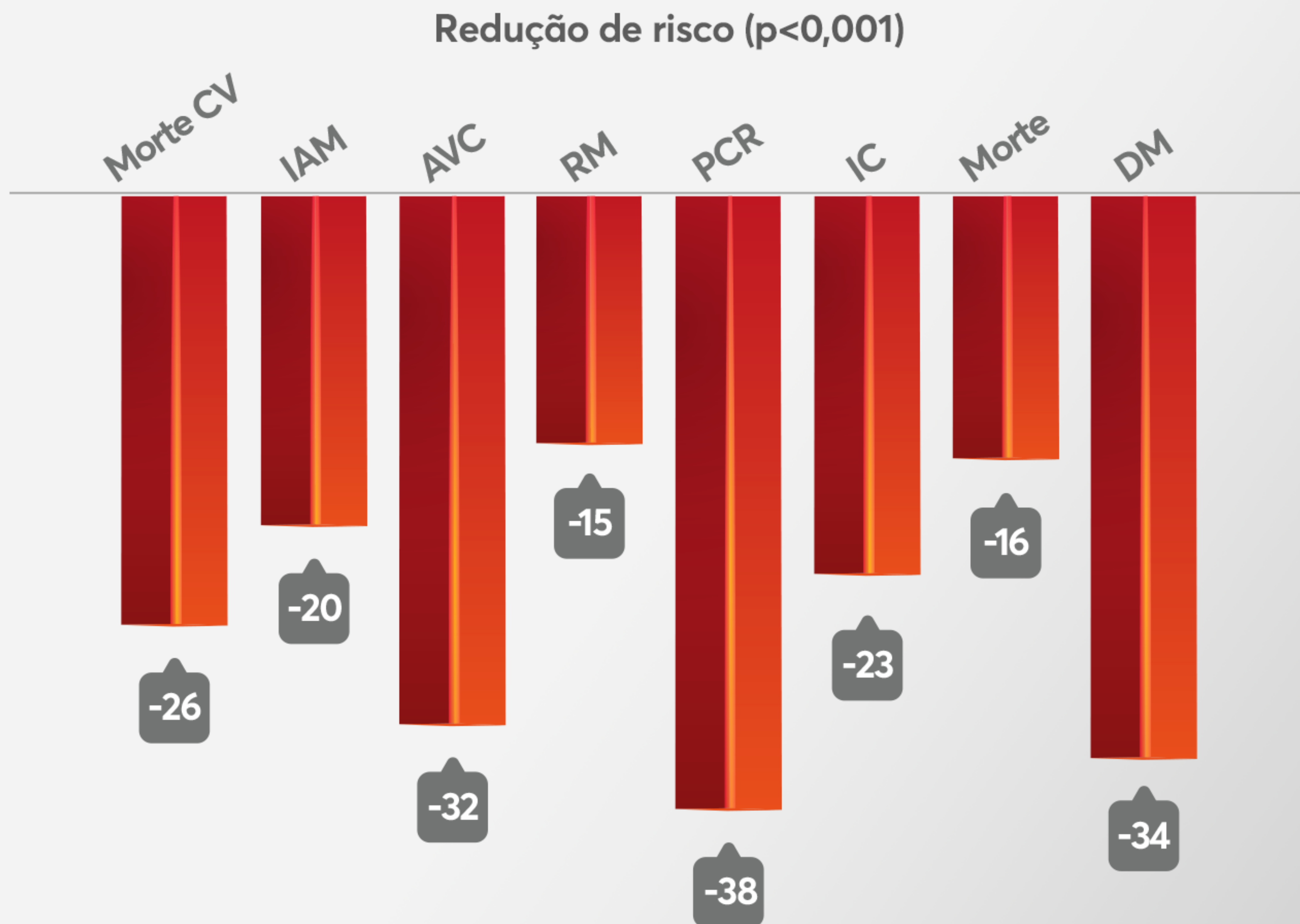
Fonte: Adaptado de Yusuf et al., 2000.





## HOPE

## Resultados principais\* 7



DM: diabetes melito | IC: insuficiência cardíaca | AVC: acidente vascular cerebral | RM: revascularização miocárdica | IAM: infarto agudo do miocárdio | CV: cardiovascular

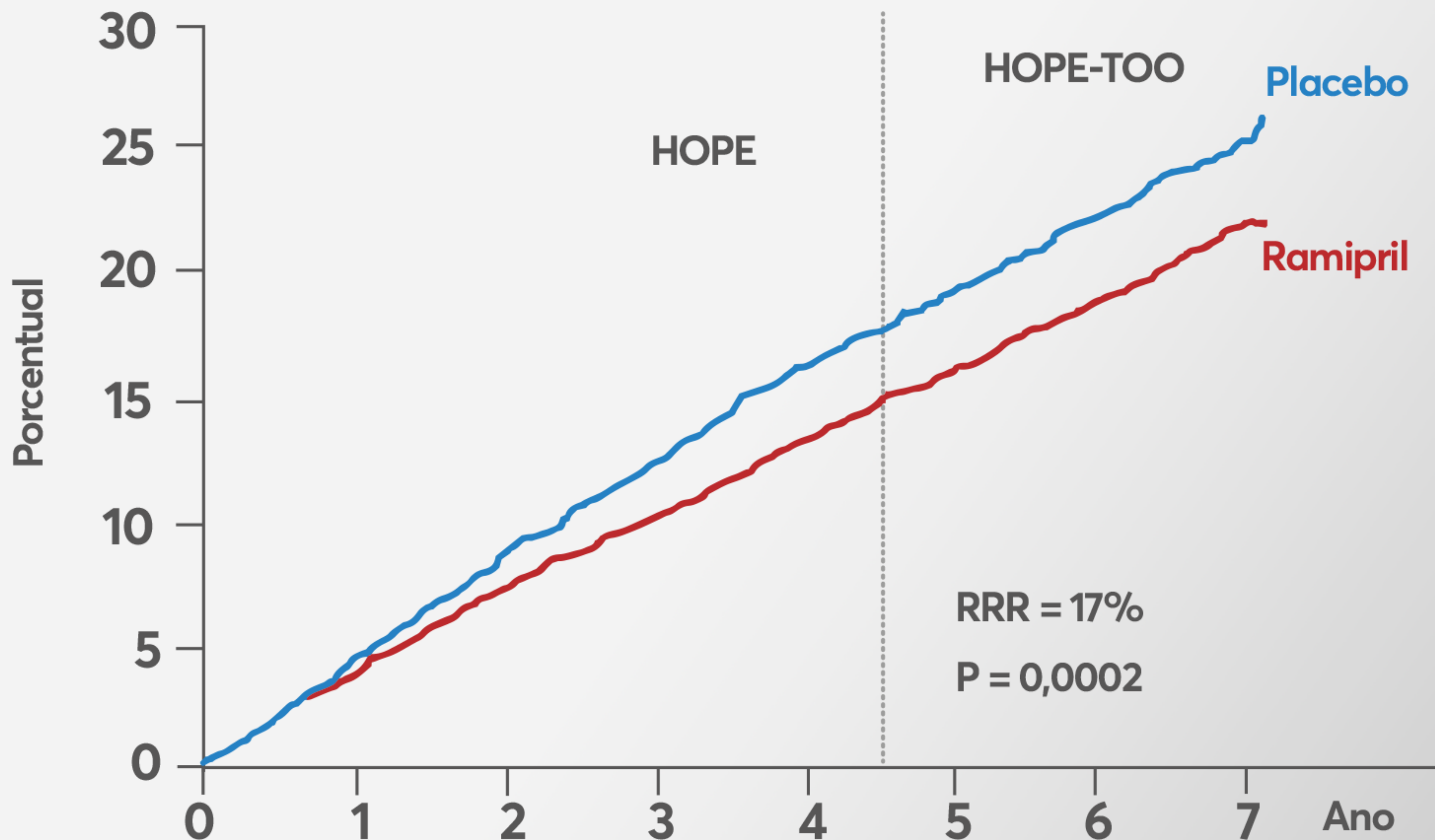
\*Figuras na íntegra disponíveis nos anexos 1 e 2. Fonte: Adaptado de Yusuf et al., 2000.





## HOPE TOO

Objetivo principal (Morte CV, IAM e AVC)<sup>13</sup>



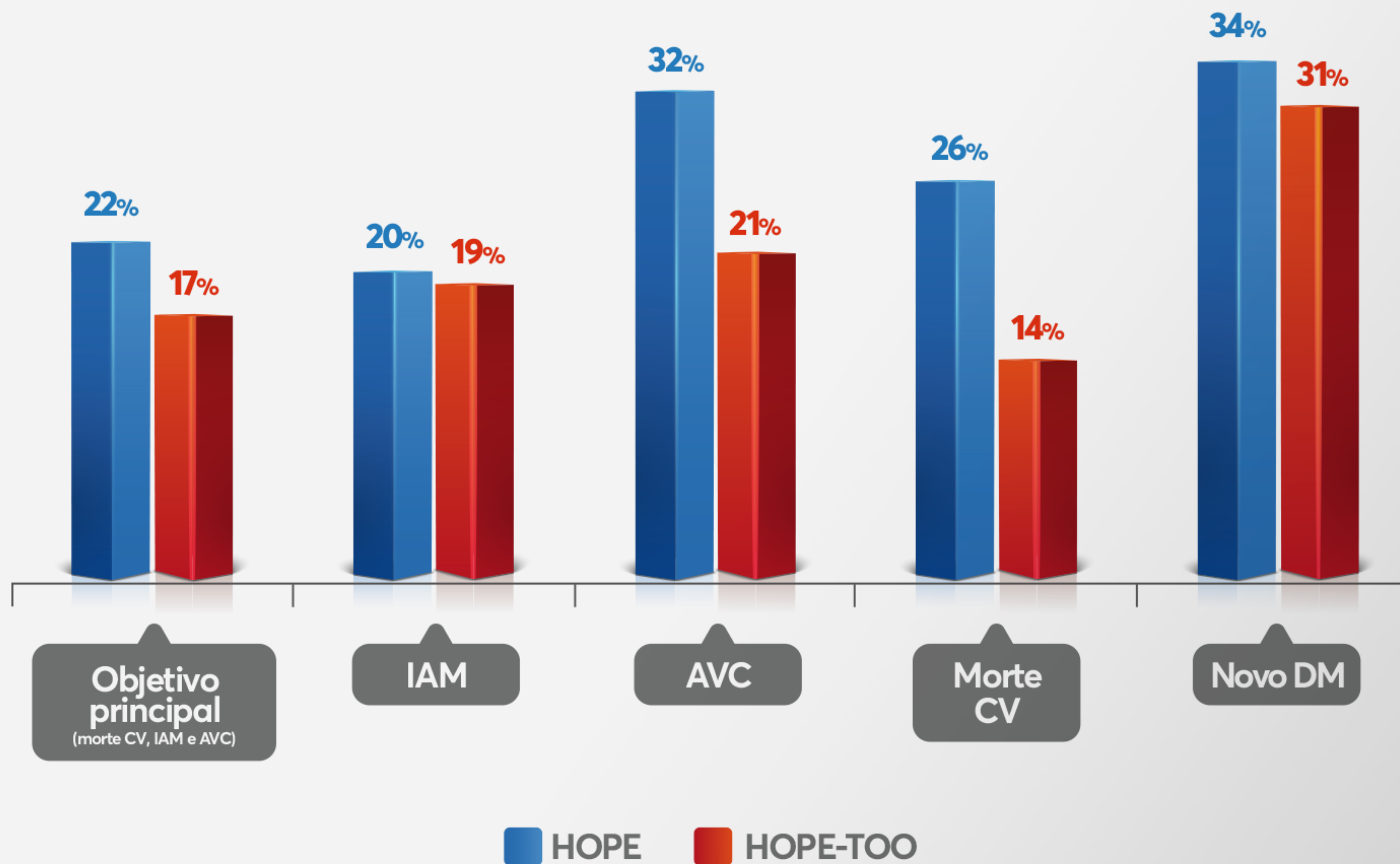
Fonte: Adaptado de Bosch et al., 2005.





## HOPE TOO

## Benefícios da extensão do tratamento com Ramipril<sup>13</sup>



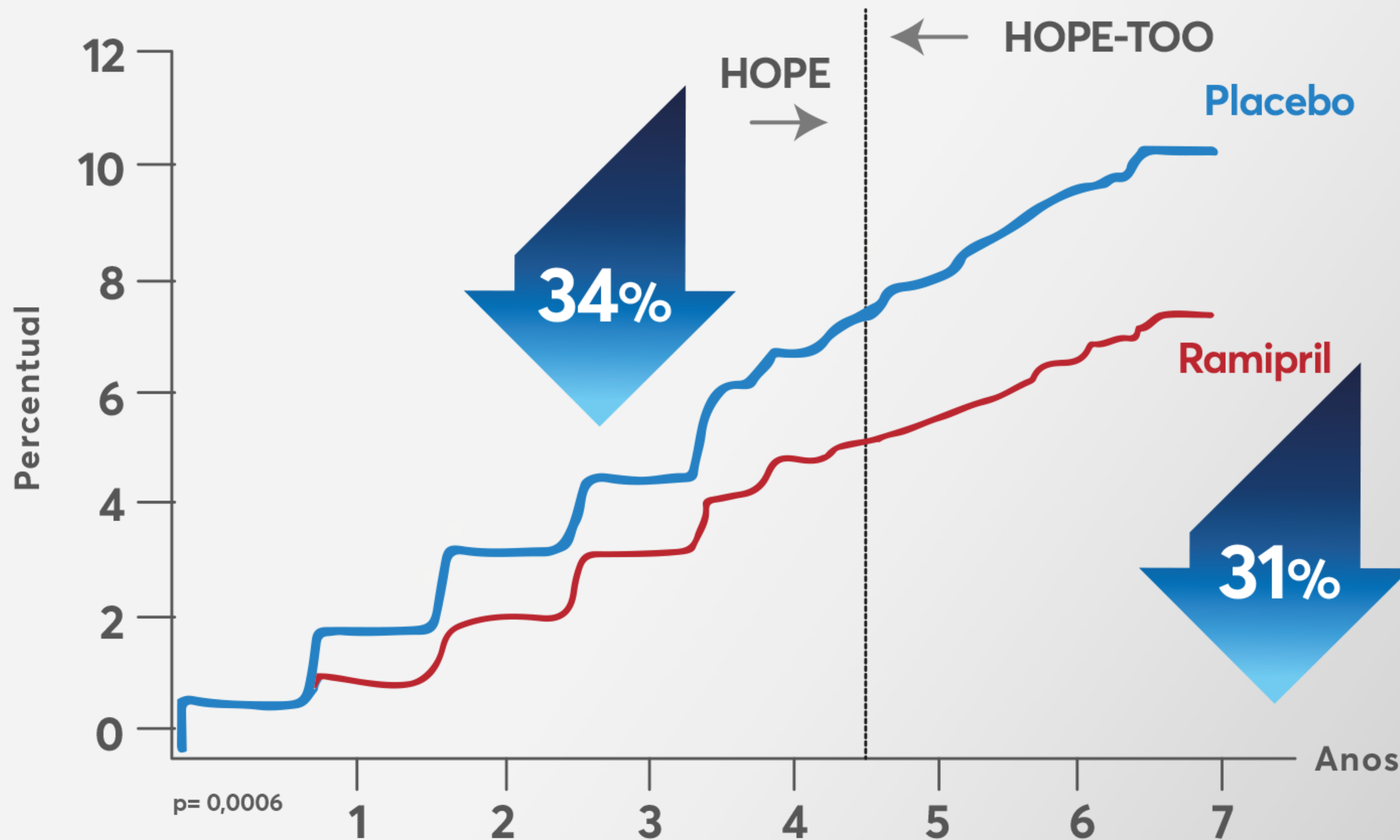
IAM: infarto agudo do miocárdio | AVC: acidente vascular cerebral | CV: cardiovascular | DM: diabete melito

Fonte: Adaptado de Bosch et al., 2005.





HOPE TOO Risco de DM<sup>13</sup>



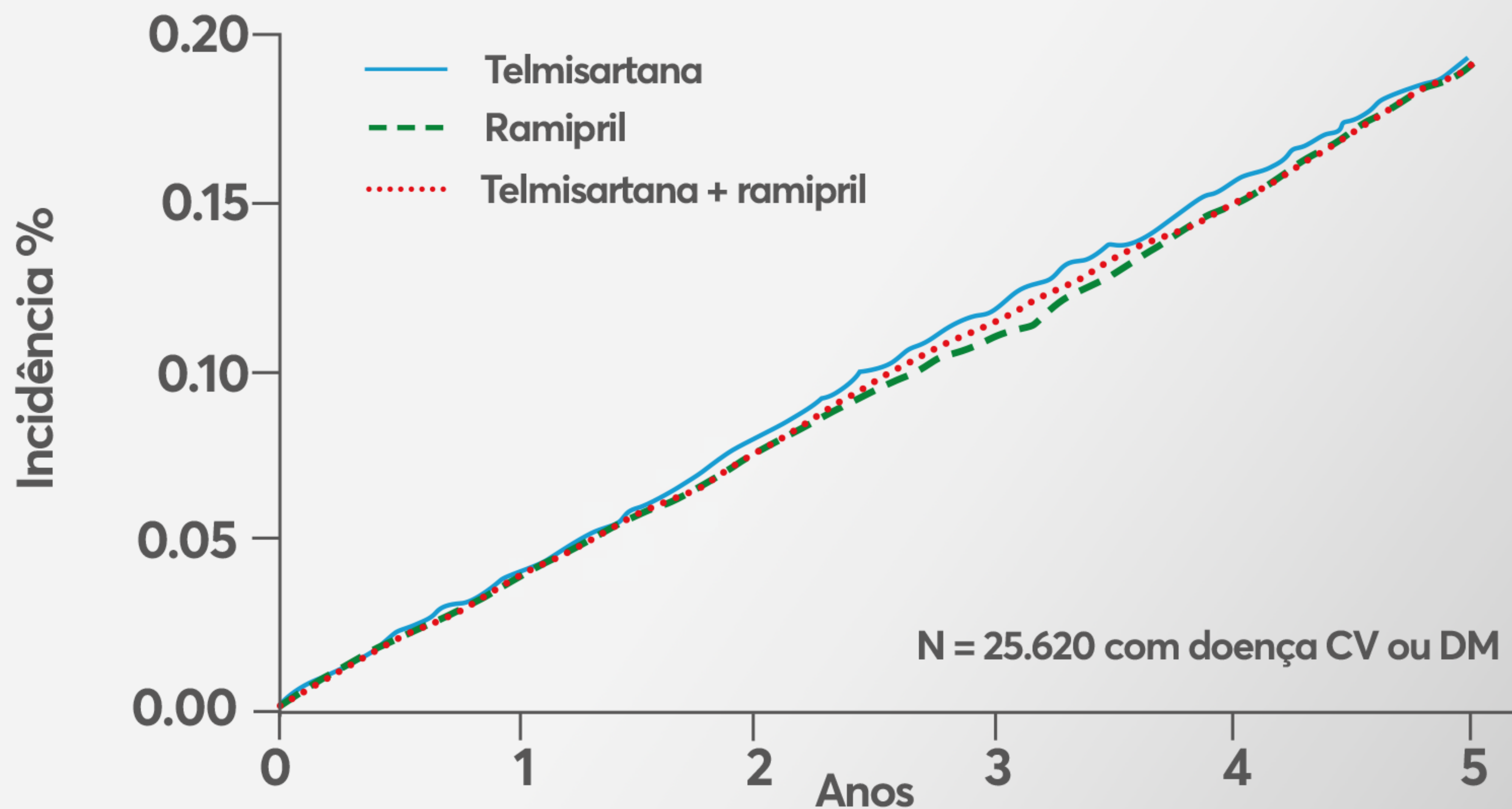
Fonte: Adaptado de Bosch et al., 2005.





## ONTARGET

Objetivo principal (Morte CV, IAM, AVC e descompensação de IC)<sup>14</sup>



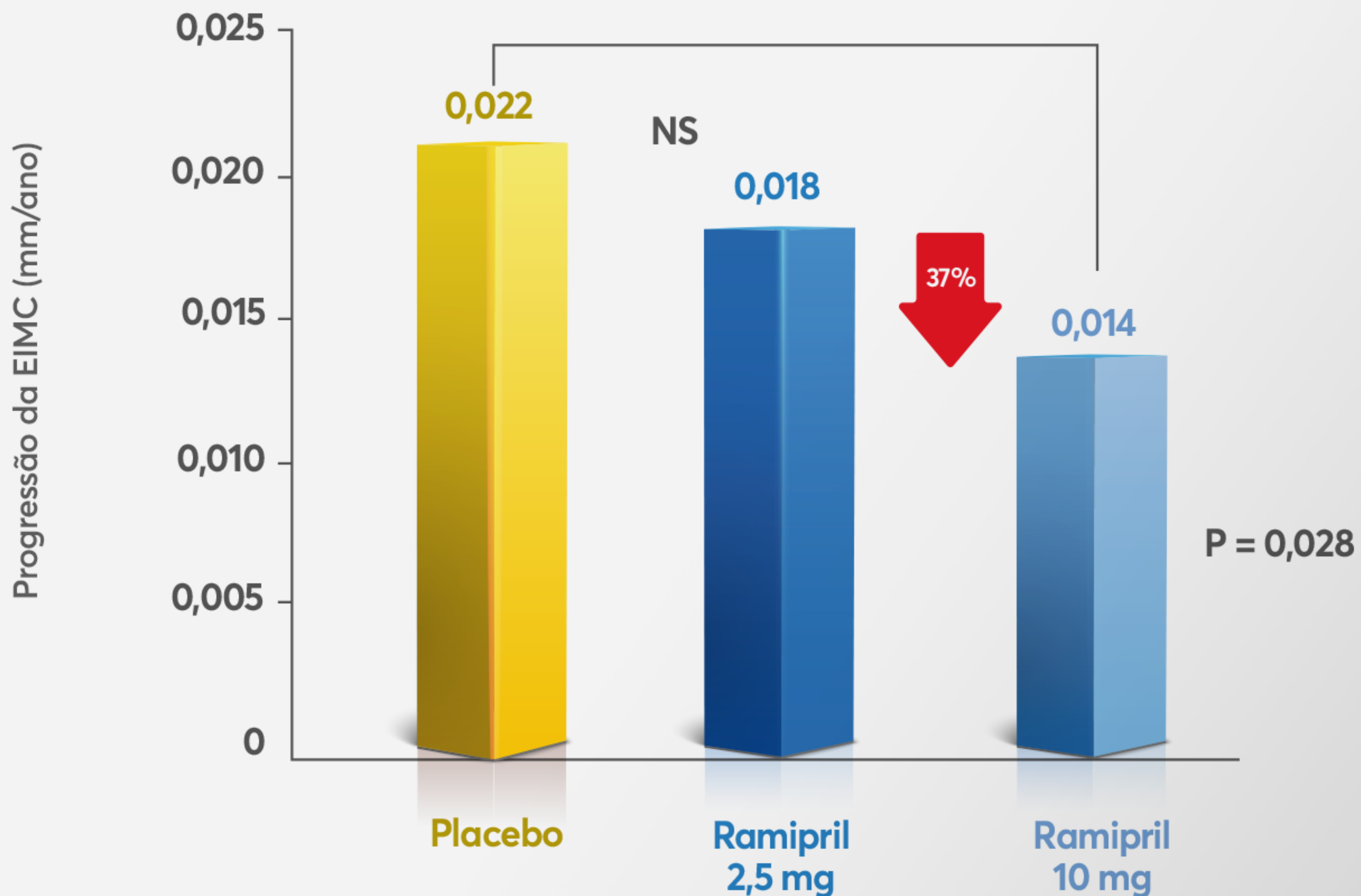
Fonte: Adaptado de Yusuf et al., 2008.





SECURE

EIMC<sup>15</sup>



NS: não significante | EIMC: espessura íntima-média de carótida

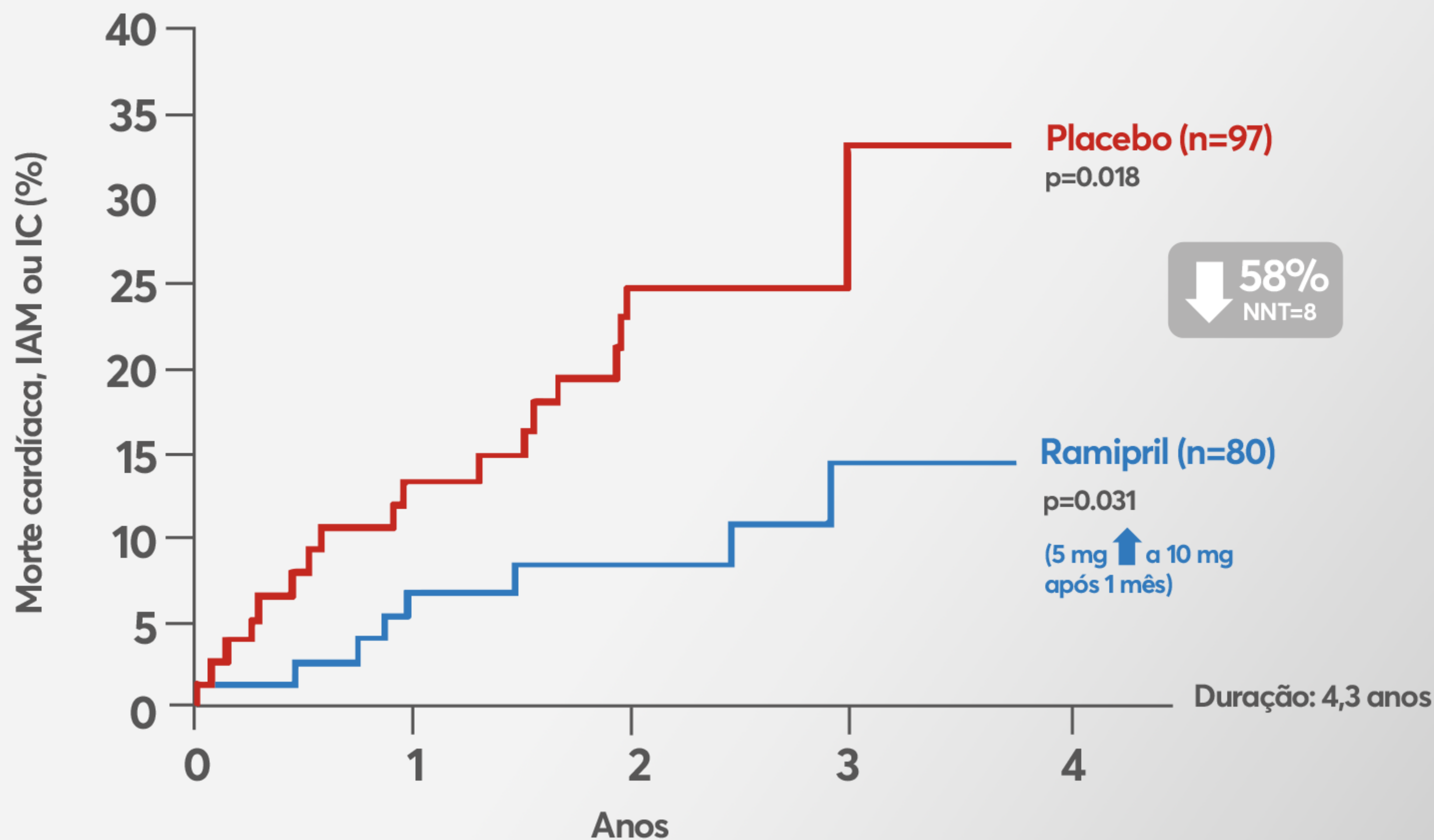
Fonte: Adaptado de Lonn et al., 2001.





## APRES

## Ramipril após CRM/ATC\* 16

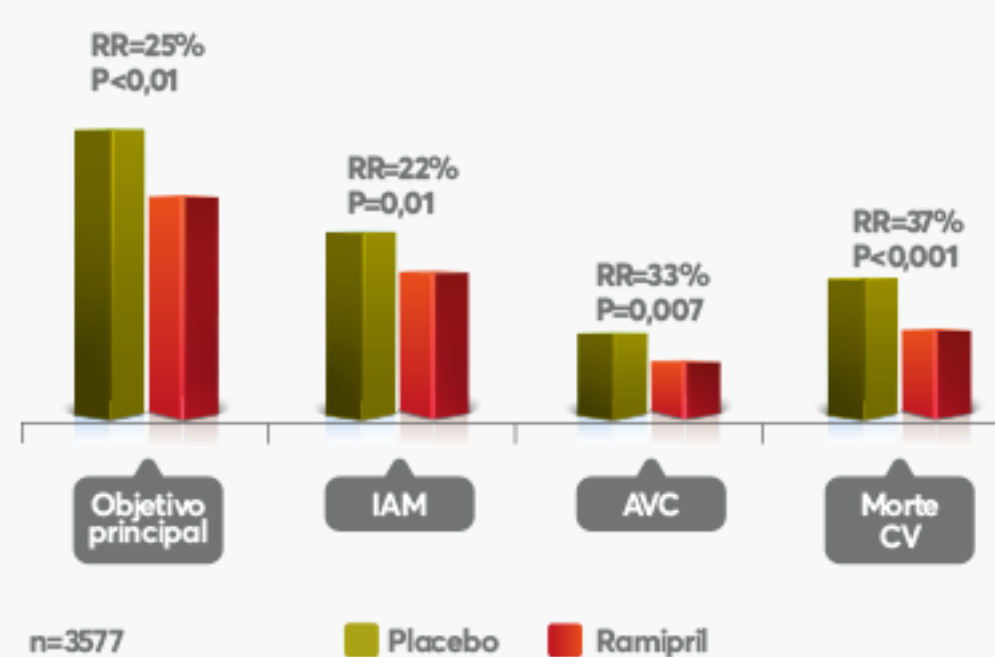


CRM: cirurgia de revascularização miocárdica | ATC: angioplastia transluminal coronária | NNT: número necessário para tratar

\*Figura na íntegra disponível no anexo 6. Fonte: Adaptado de Kjølner-Hansen et al., 2000.

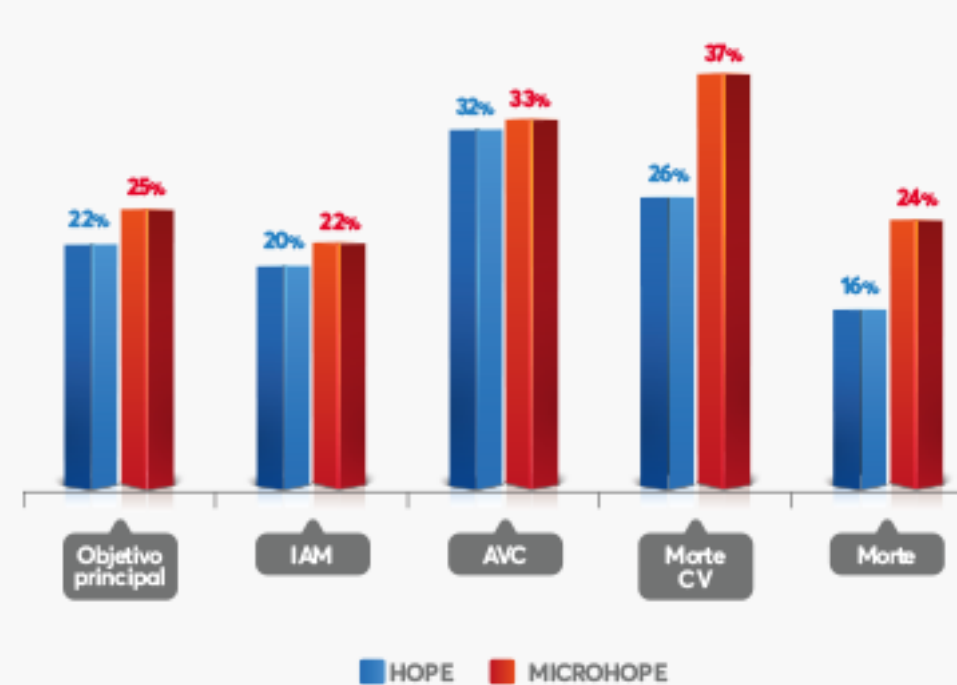






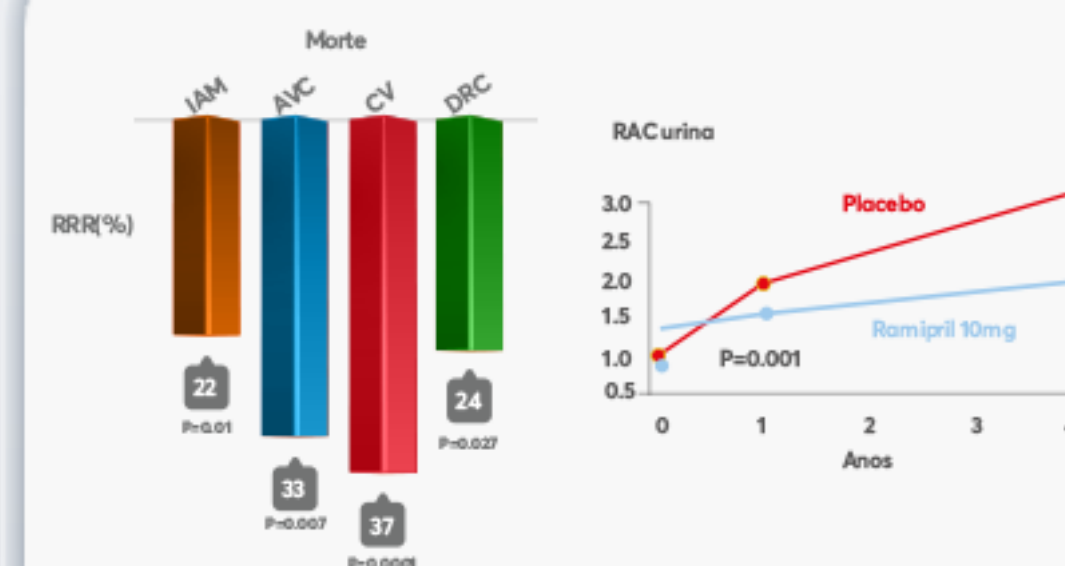
## ESTUDO MICRO HOPE<sup>17</sup>

O Estudo MICRO HOPE foi um braço do HOPE exclusivamente em pacientes diabéticos. O uso do Ramipril 10 mg conseguiu resultados tão expressivos como os da população total de diabéticos e não diabéticos.



## ESTUDO MICRO HOPE<sup>7,17</sup>

O Estudo MICRO HOPE conseguiu comprovar que quanto maior o risco CV do paciente, maiores os benefícios do Ramipril, sendo agente de eleição para esse perfil de paciente.



## ESTUDO MICRO HOPE<sup>17</sup>

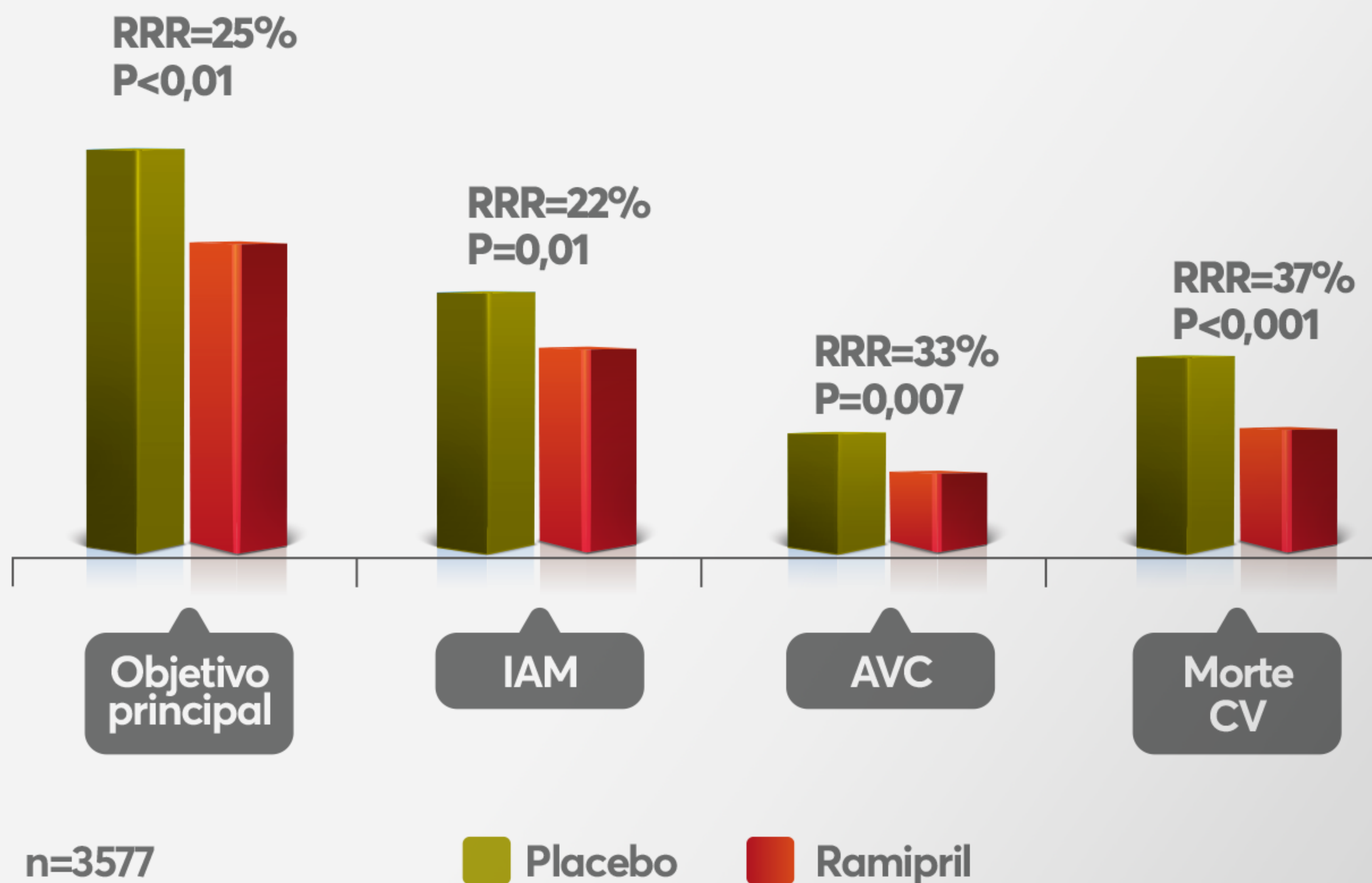
Cerca de 32% dos pacientes diabéticos que participaram do MICRO HOPE tinham microalbuminúria (marcador de doença renal). Além dos grandes resultados alcançados em seu objetivo principal, o Ramipril 10 mg reduziu o risco de nefropatia em 24%.





## Estudo MICRO HOPE

## Objetivo principal e componentes\* 17



IAM: infarto agudo do miocárdio | AVC: acidente vascular cerebral | CV: cardiovascular

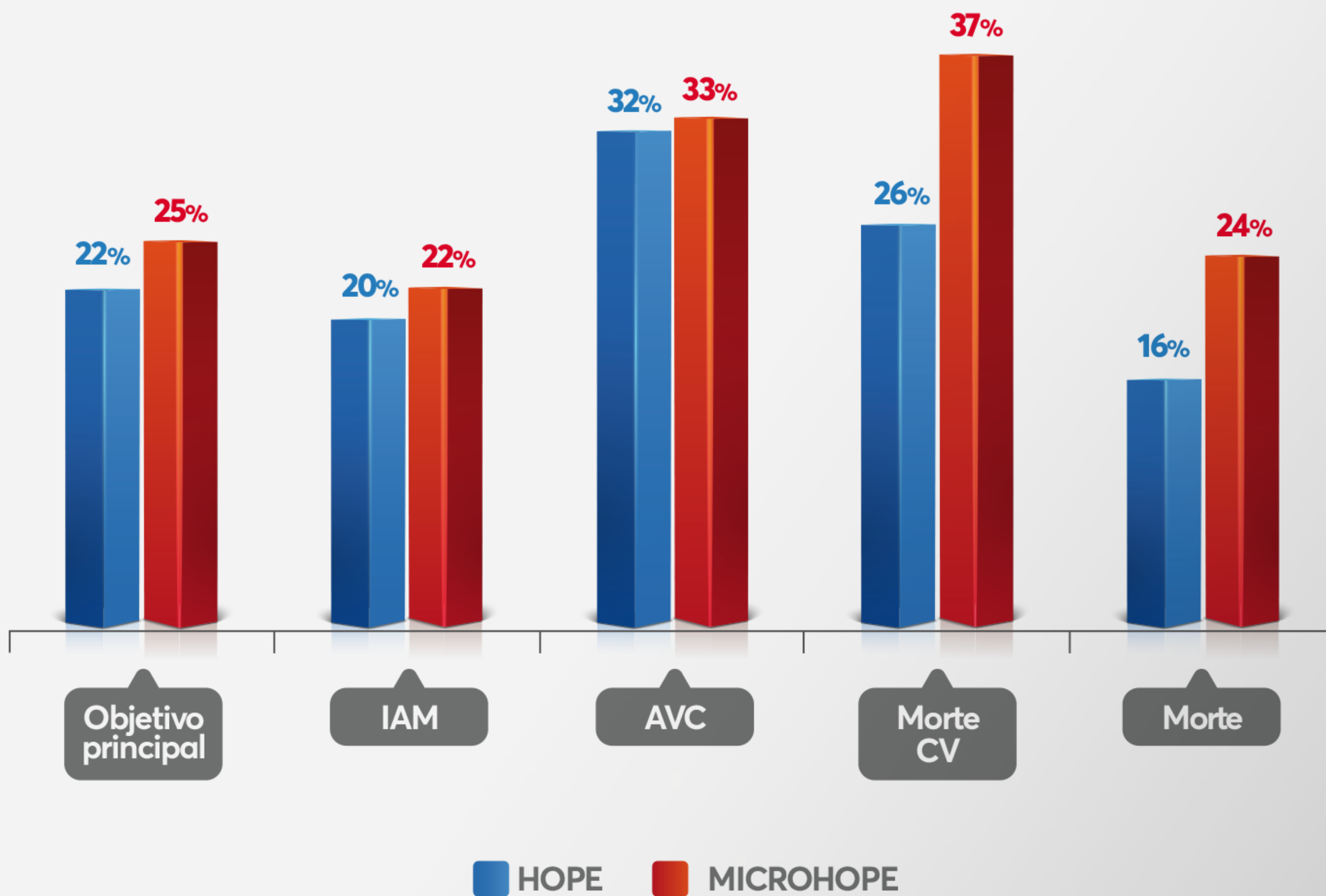
\*Figura na íntegra disponível no anexo 3. Fonte: Adaptado de HOPE study investigators, 2000.





## Estudo MICRO HOPE

Comparação de resultados: HOPE/MICRO HOPE  
Redução da incidência\* 7,17



\*Figuras na íntegra disponíveis no anexo 2 e 3. Fonte: Adaptado de Yusuf et al., 2000; HOPE study investigators, 2000.

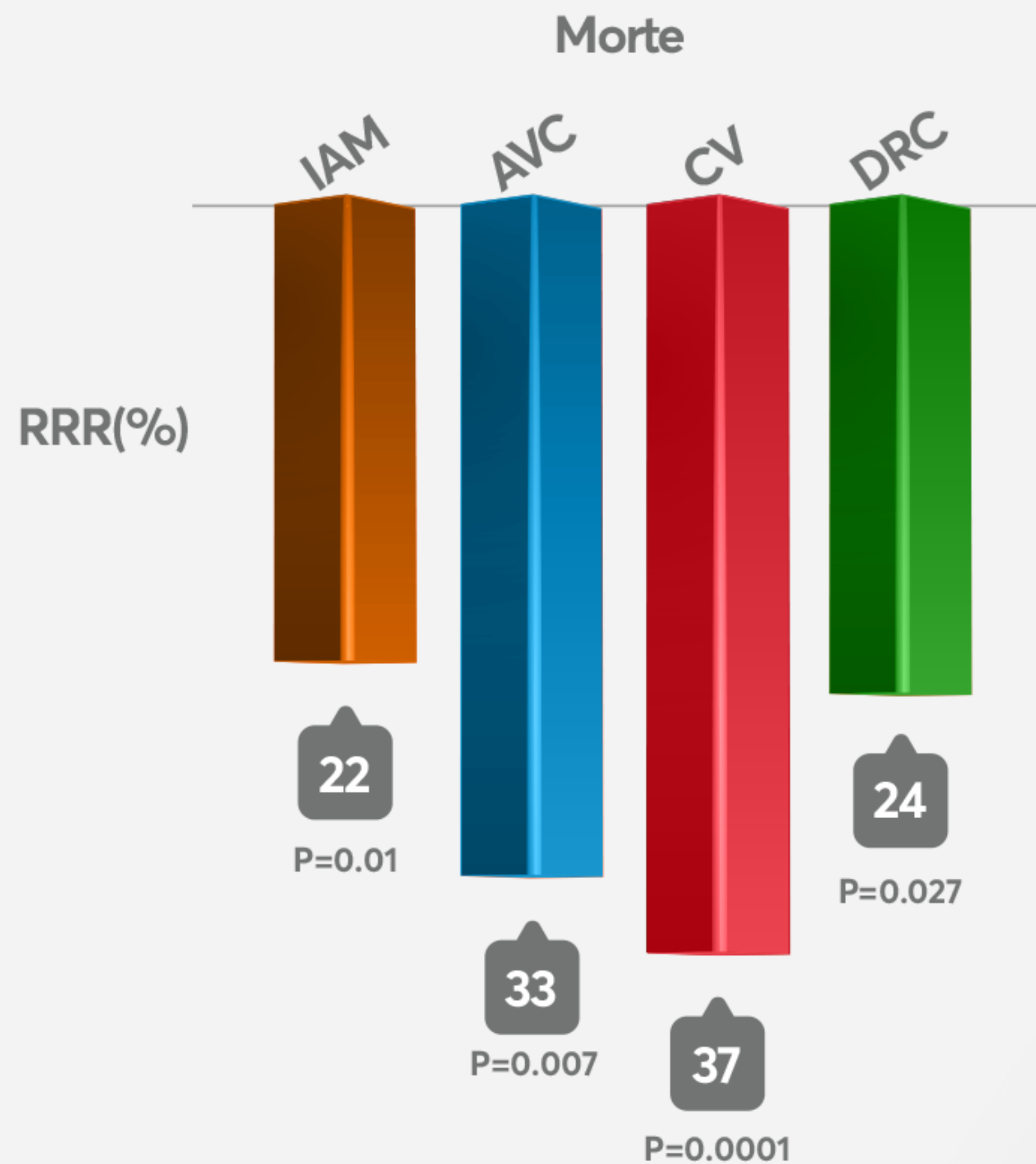




## Estudo MICRO HOPE

## Benefícios do Ramipril em diabéticos\* 17

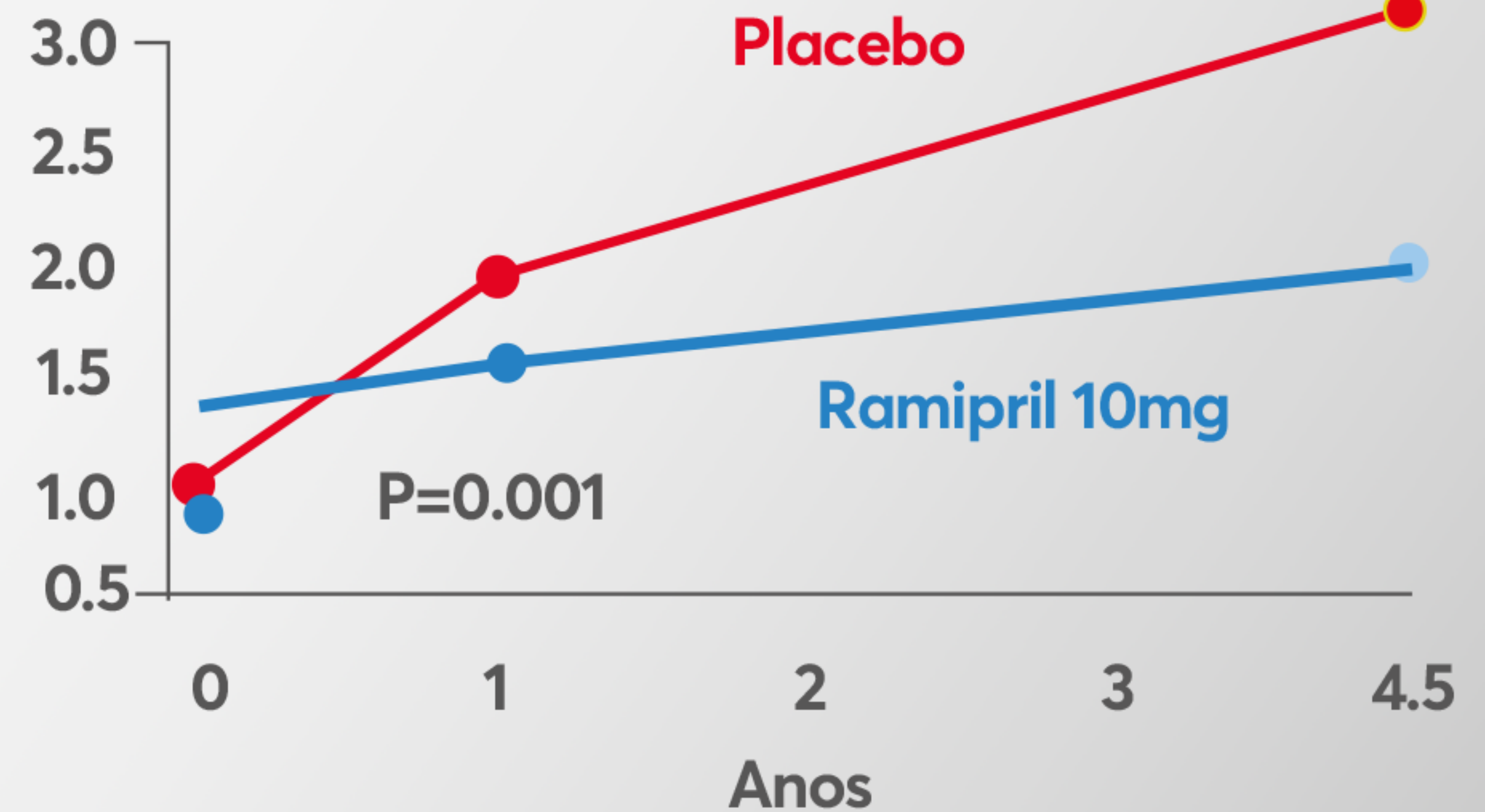
### Redução de eventos (%)



N=3577 (32% com microalbuminúria)

### RAC urina

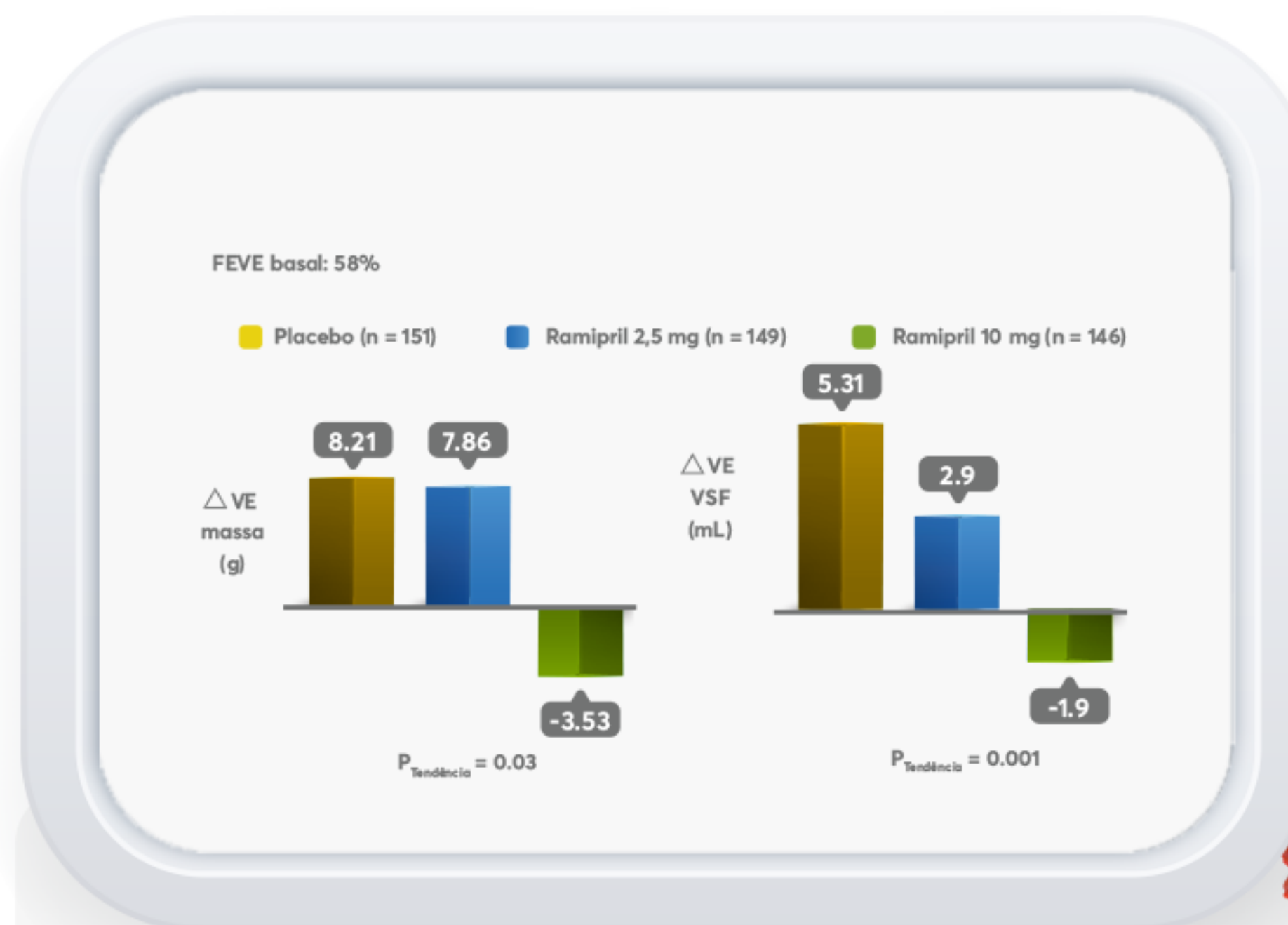
RAC: relação albumina-creatinina



\*Figura na íntegra disponível no anexo 3. Fonte: Adaptado de HOPE study investigators, 2000.







## ESTUDO HOPE<sup>18</sup>

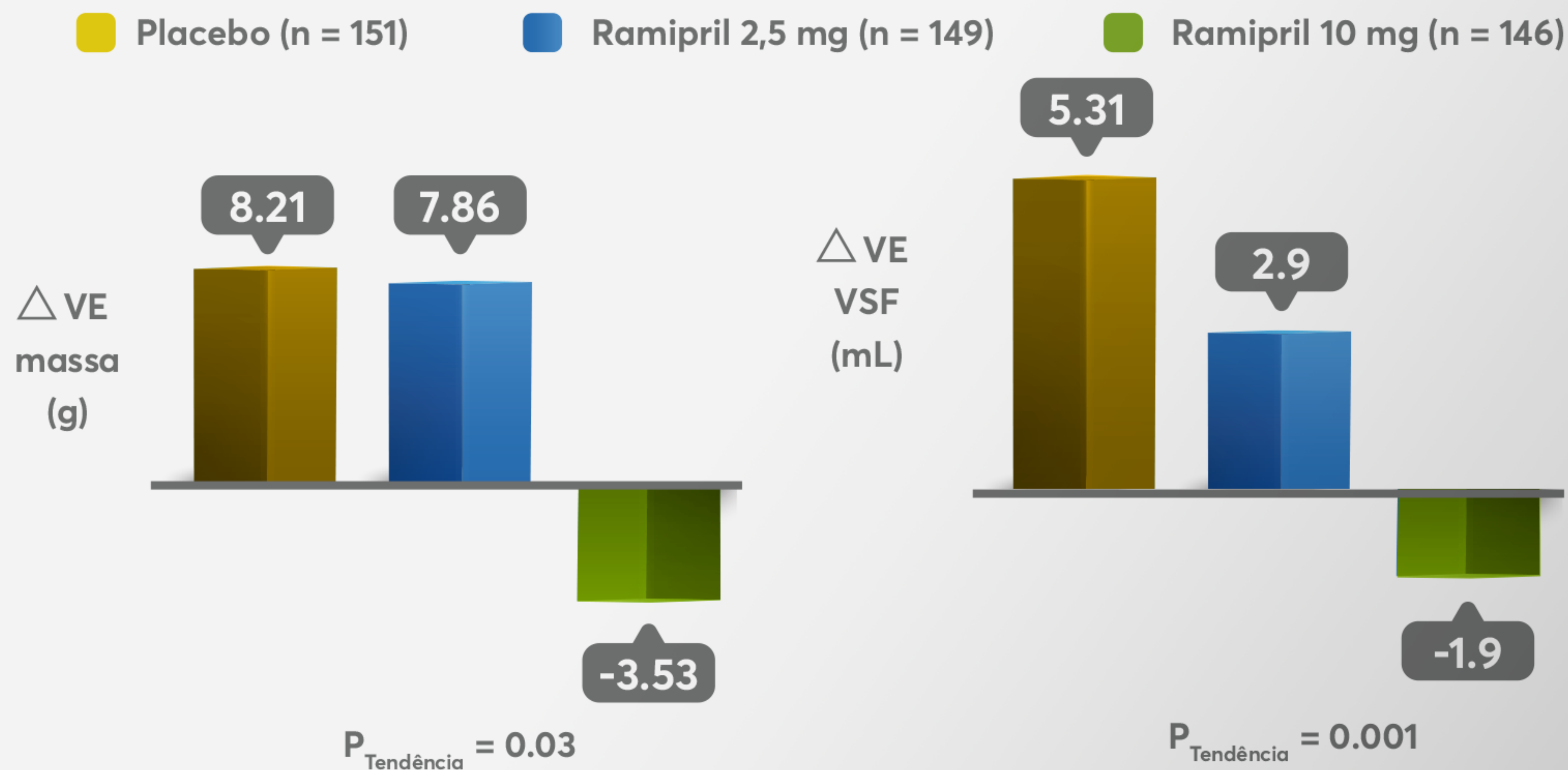
O HOPE também avaliou o uso do Ramipril em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda (Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo=58%). Após 4,5 anos de seguimento, o ramipril promoveu remodelamento favorável e melhora da função do ventrículo esquerdo.





## HOPE Dose de Ramipril e remodelamento do VE\* 18

FEVE basal: 58%



\*Figura na íntegra disponível no anexo 4. Fonte: Adaptado de Lonm et al., 2004.

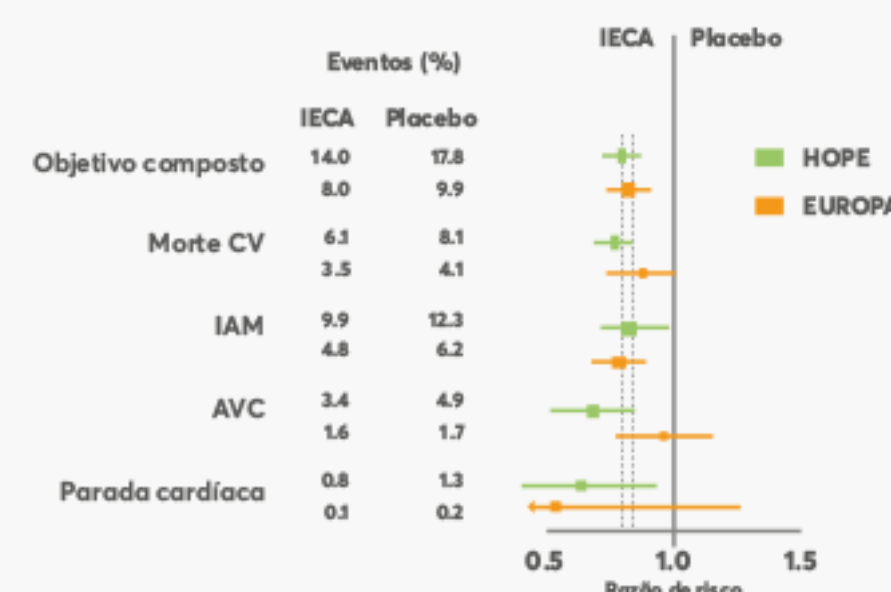




Parâmetro	HOPE	EUROPA
Morte	+	-
Morte CV	+	-
Sexo Feminino	+	-
Diabéticos	+	-
Hipertensos	+	+
Normotensos	+	+
Meia-idade/Idosos	+	+/-
AVC	+	-
Pacientes sem IAM	+	-
DAP	+	?

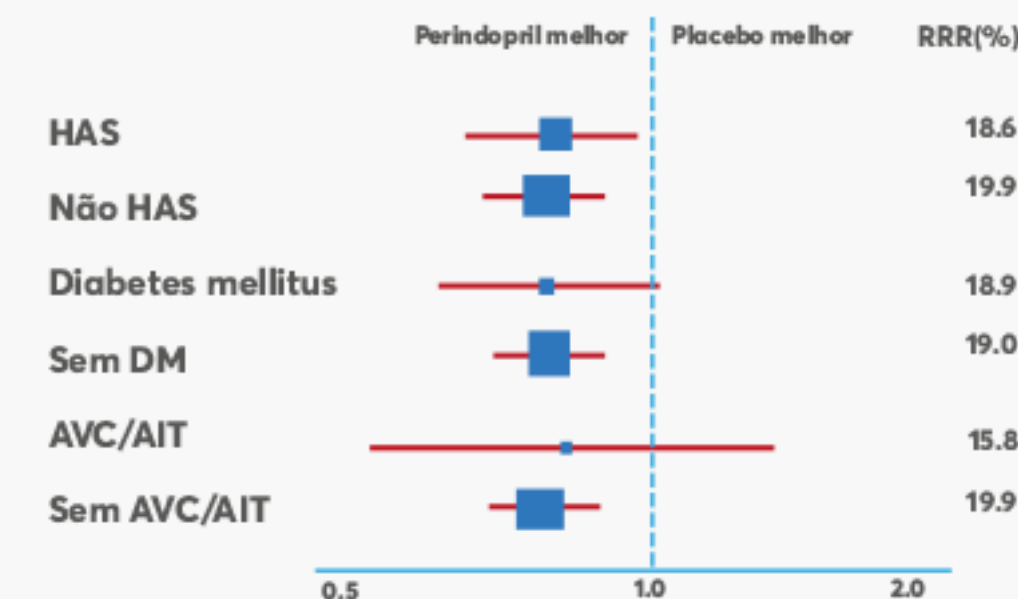
## ESTUDO HOPE E EUROPA<sup>7,19</sup>

Comparação dos principais resultados obtidos pelos Estudos HOPE (Ramipril) e EUROPA (Perindopril).



## ESTUDO HOPE E EUROPA<sup>7,19</sup>

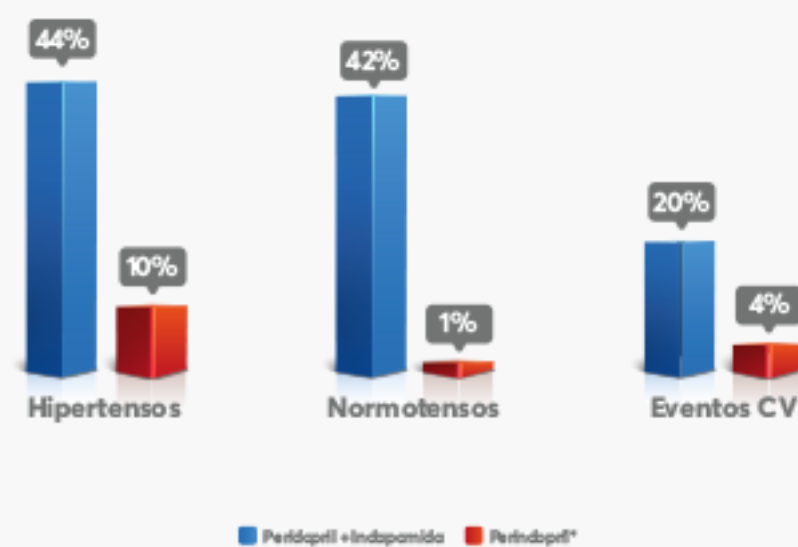
Compara IECAs (em seu respectivo Estudo) com o placebo em função dos resultados obtidos no objetivo composto e outros objetivos. O gráfico mostra que o Ramipril teve resultados robustos em cada objetivo, enquanto o Perindopril só conseguiu atingir relevância estatística em redução de IAM (único que não "toca" a linha de não significância estatística, validando seu resultado). O objetivo composto foi alcançado em função do resultado no IAM.



## ESTUDO HOPE E EUROPA<sup>7,19</sup>

O gráfico mostra que importantes subgrupos de alto risco CV não se beneficiaram do tratamento com perindopril, como diabéticos e aqueles com doença cerebrovascular em que o efeito do perindopril toca ou ultrapassa a linha da não significância estatística. O mesmo aconteceu com as mulheres, que foram muito pouco representadas no estudo EUROPA.

Redução do risco de AVC/Eventos CV



## ESTUDO PROGRESS<sup>20</sup>

O Estudo PROGRESS comparou a terapia combinada com Perindopril e Indapamida x Perindopril na redução de pressão arterial e na redução de risco de AVC.

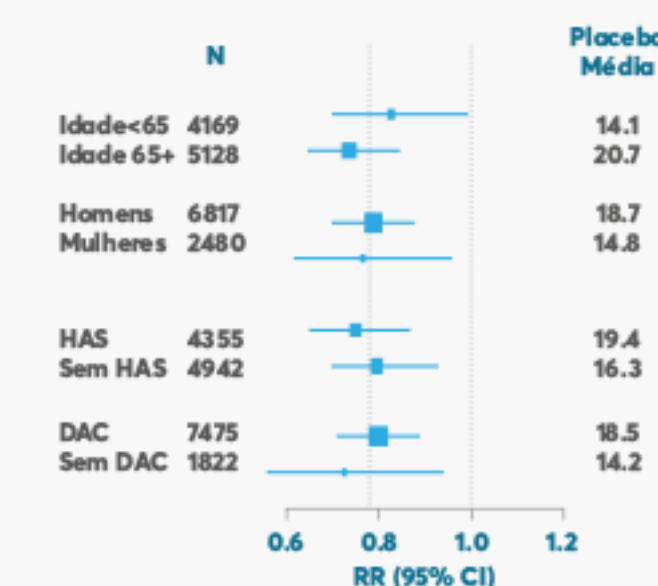
A terapia combinada reduziu a pressão arterial em 12/5 mmHg e o risco de derrame em 43% (30-54). A terapia medicamentosa única reduziu a pressão em 5/3 mmHg e não produziu uma redução perceptível no risco de AVC.

AVC Prevenção	Ativo (n=2021)	Placebo (n=2024)	Favorece ativo	Favorece placebo	RRR (IC de 95%)
Combinação	150	255			43% (30-54)
Monoterapia	157	165			5% (-19-23)
Hipertensos	163	235			32% (17-44)
Não hipertensos	144	185			27% (8-42)
Total	307	420			28% (17-38)

Redução de RA vs placebo:  
Monoterapia: 4,9/2,8 mmHg  
Combinação: 12,3/5,0 mmHg

## ESTUDO PROGRESS<sup>20</sup>

Resultados do PROGRESS estratificado por subgrupos. Destaca-se a não significância do grupo Monoterapia.



## ESTUDO HOPE<sup>7</sup>

Já os pacientes do Estudo HOPE eram predominantemente idosos e de maior risco CV, representado pela doença coronária, pelo AVC e pela doença arterial periférica.





## HOPE e EUROPA

## Principais resultados\* 7,19

Parâmetro	HOPE	EUROPA
Morte	+	-
Morte CV	+	-
Sexo Feminino	+	-
Diabéticos	+	-
Hipertensos	+	+
Normotensos	+	+
Meia-idade/Idosos	+	+/-
AVC	+	-
Pacientes sem IAM	+	-
DAP	+	?

+ : positivo | +/- : neutro | - : negativo

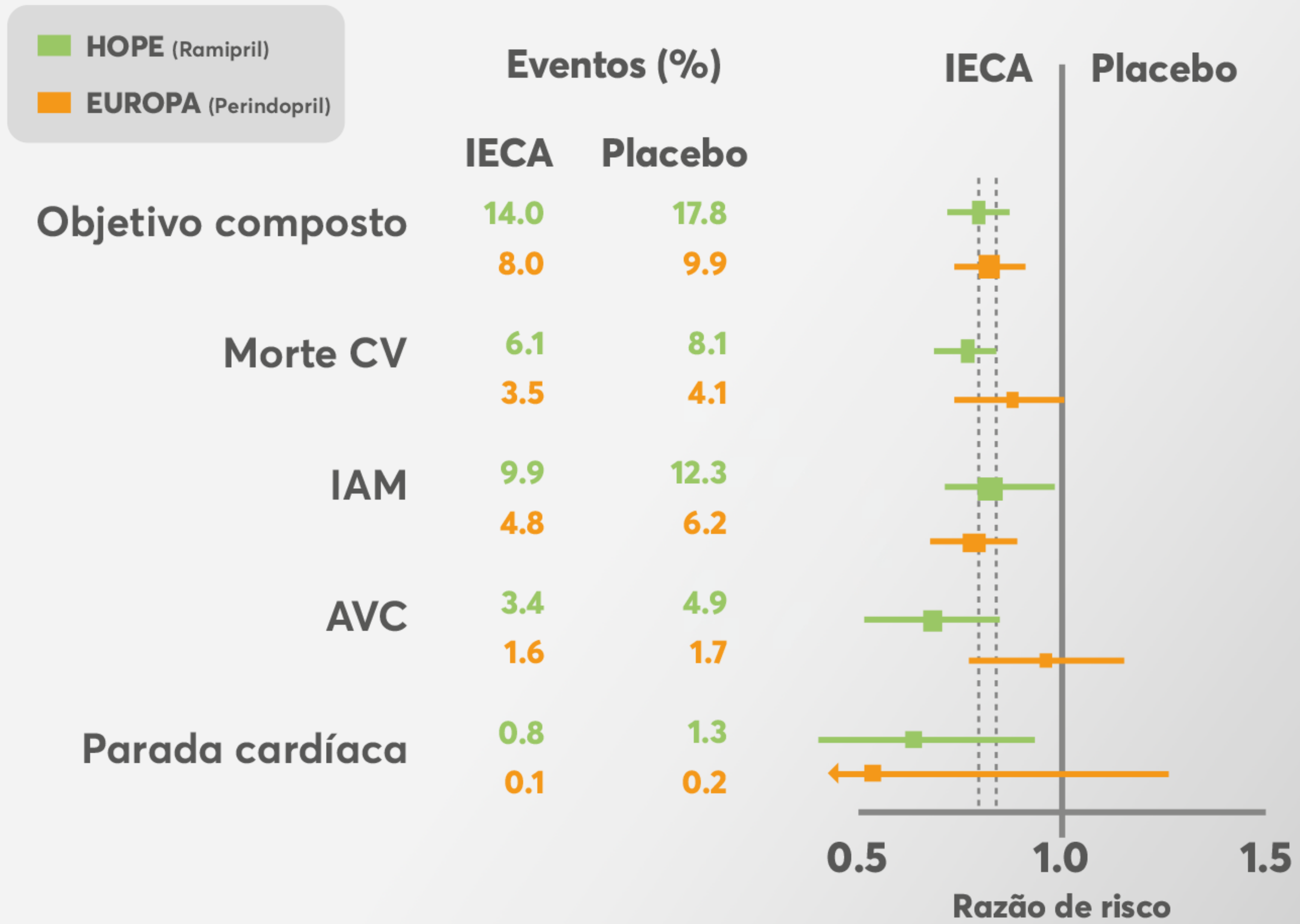


\*Figura na íntegra disponível no anexo 2. Fonte: Adaptado de Yusuf et al., 2000; Fox et al., 2003.



HOPE e EUROPA

Resultados\* 7,19



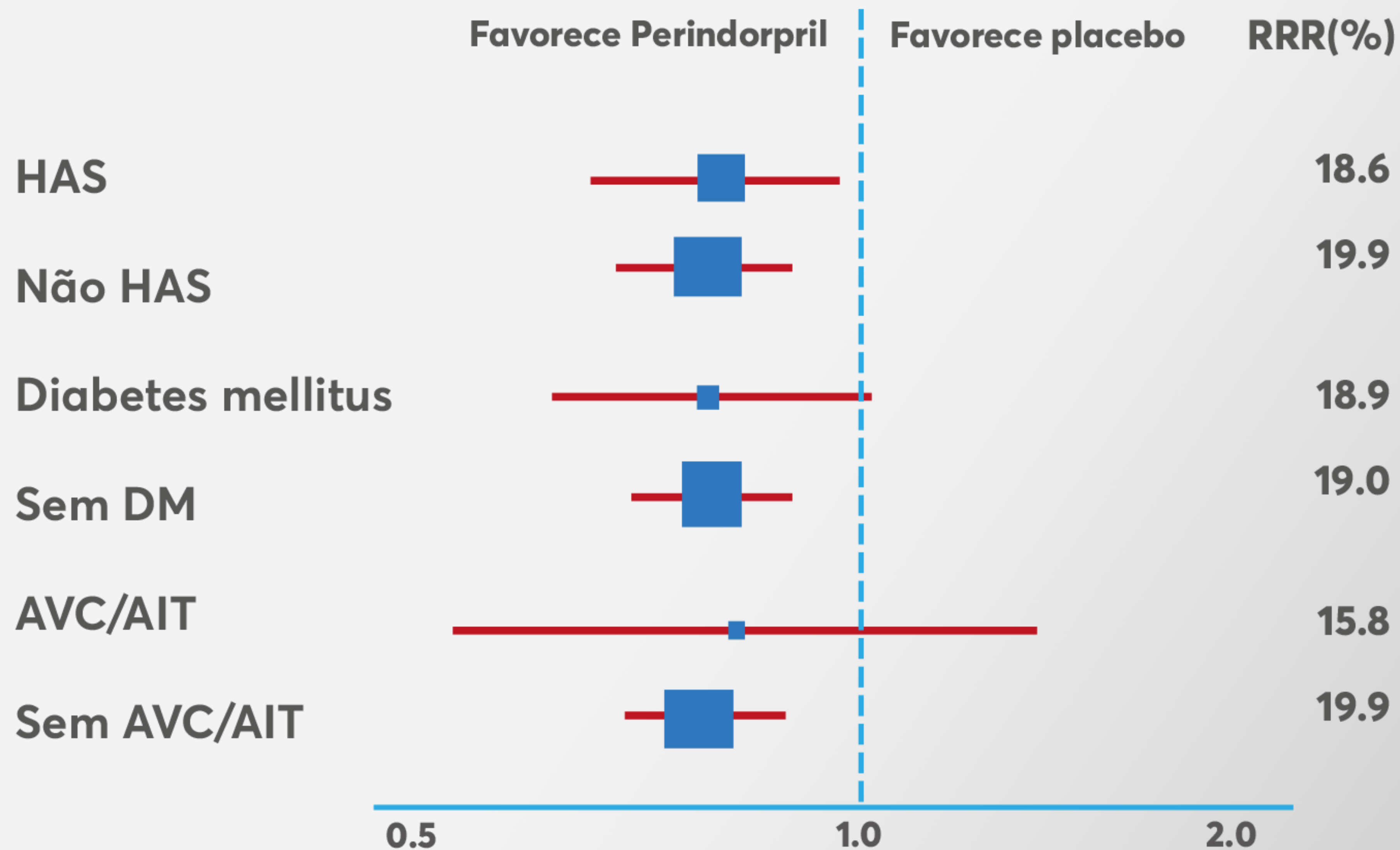
\*Figura na íntegra disponível no anexo 7 e 8. Fonte: Adaptado de Yusuf et al., 2000; Fox et al., 2003.





EUROPA

Subgrupos<sup>19</sup>



HAS: hipertensão arterial sistêmica | DM: diabete melito | AVC: acidente vascular cerebral | AIT: ataque isquêmico transitório | RRR: redução de risco relativo

Fonte: Adaptado de Fox et al., 2003.

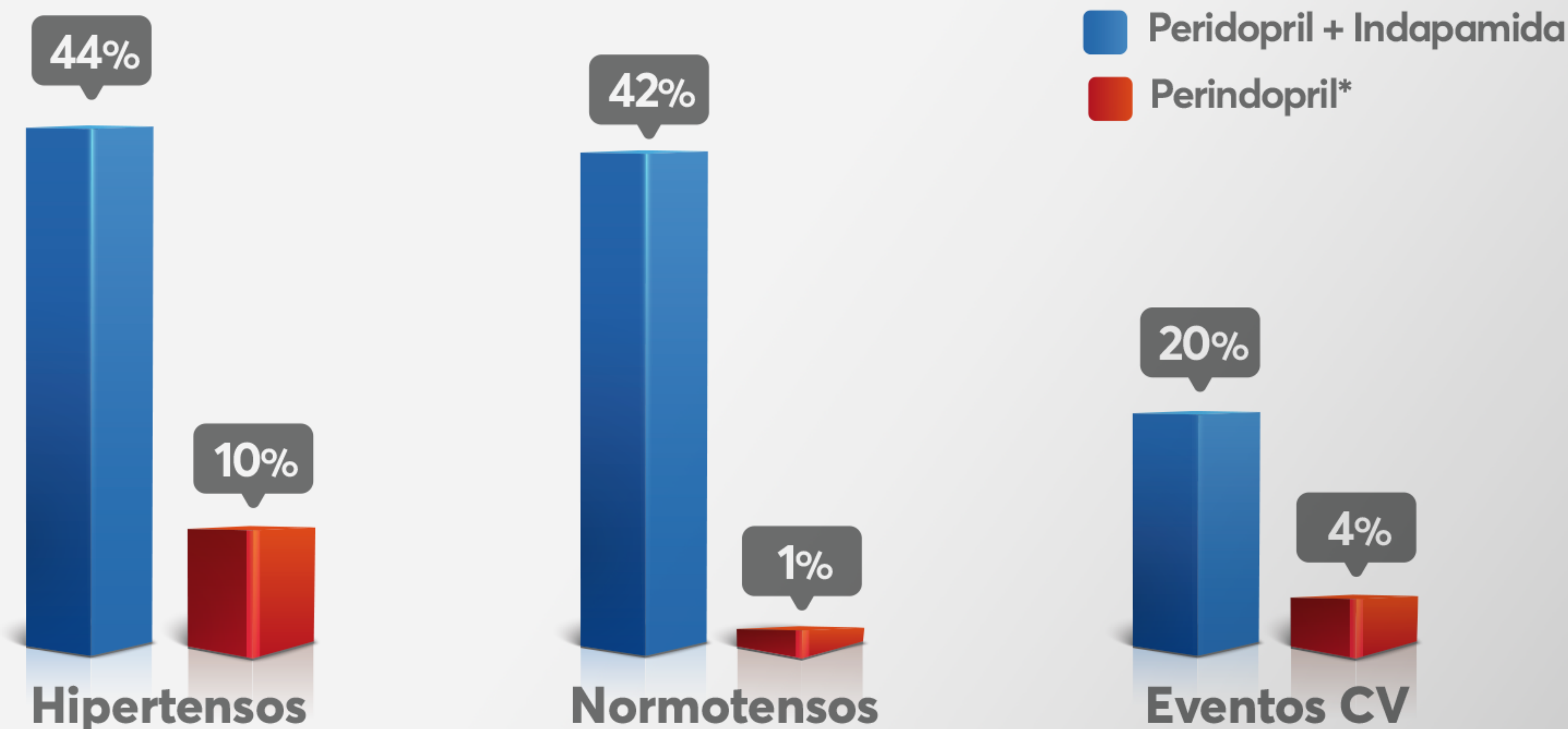




PROGRESS

Limitações no estudo PROGRESS de prevenção secundária<sup>20</sup>

Redução do risco de AVC/Eventos CV



N=6.501

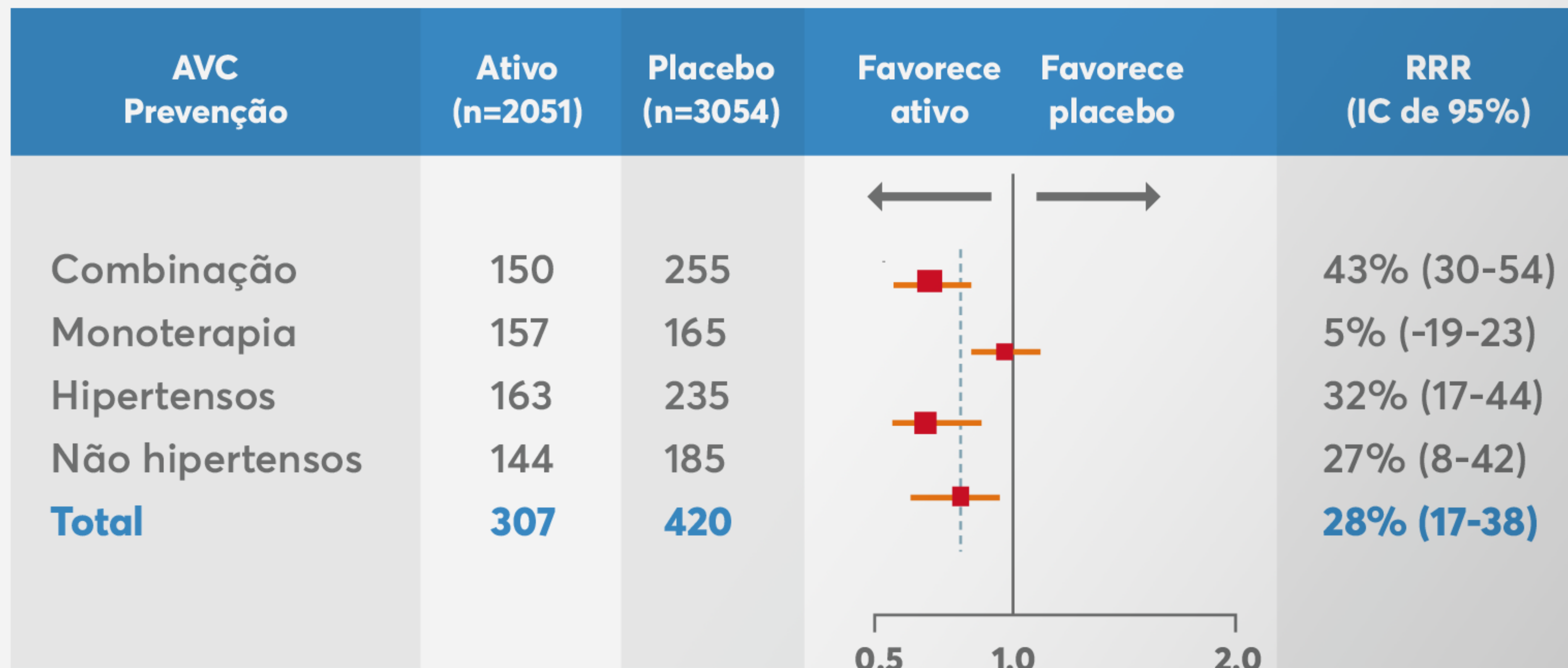
\*sem significância estatística

Fonte: Adaptado de PROGRESS Collaborative Group, 2001.





**PROGRESS** Prevenção secundária de AVC\* 20



Redução de PA vs placebo:  
 Monoterapia: 4.9/2.8 mmHg  
 Combinação: 12.3/5.0 mmHg

RRR: Redução de risco relativo

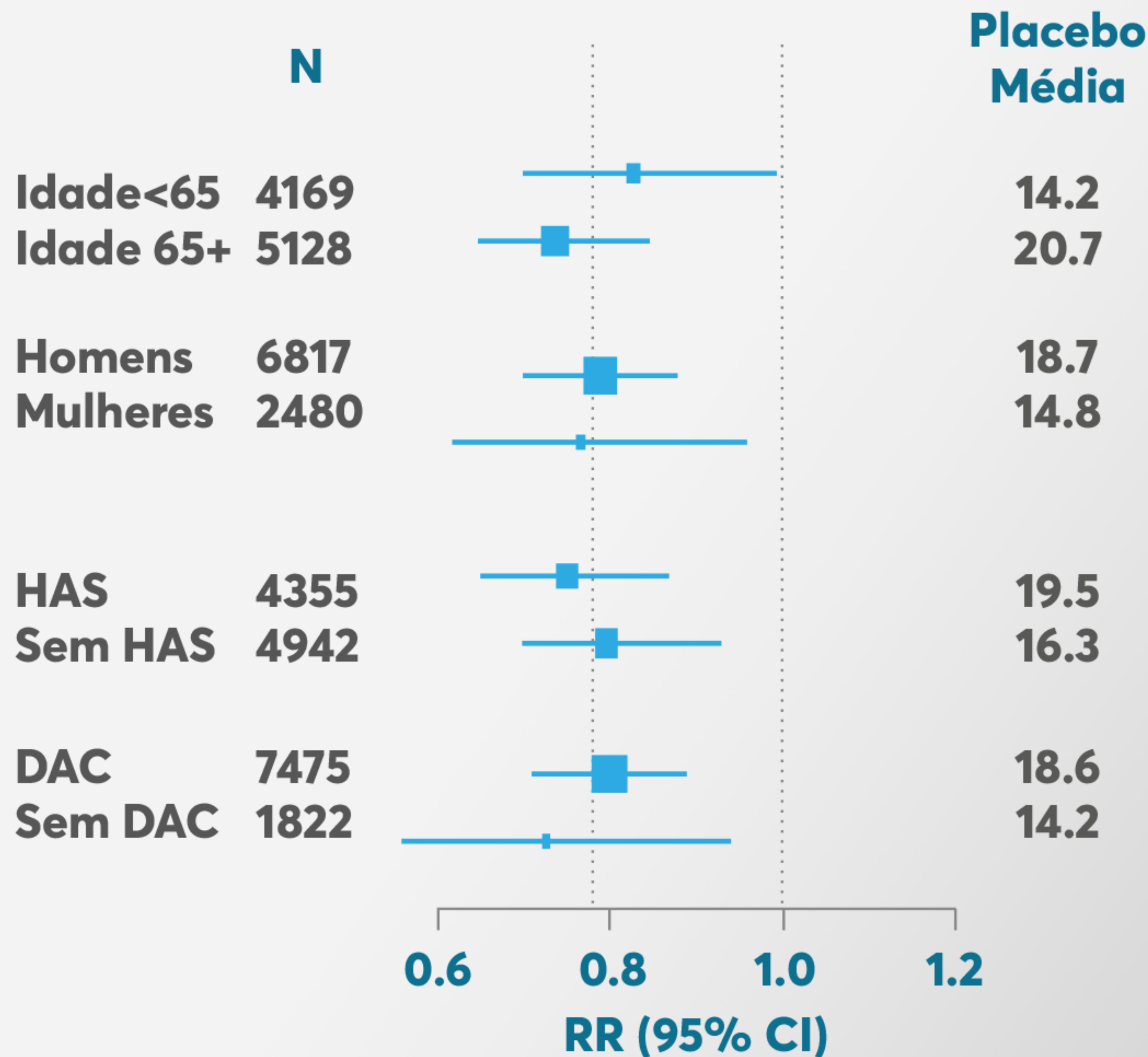
\*Figura na íntegra disponível no anexo 9. Fonte: Adaptado de PROGRESS Collaborative Group, 2001.





HOPE

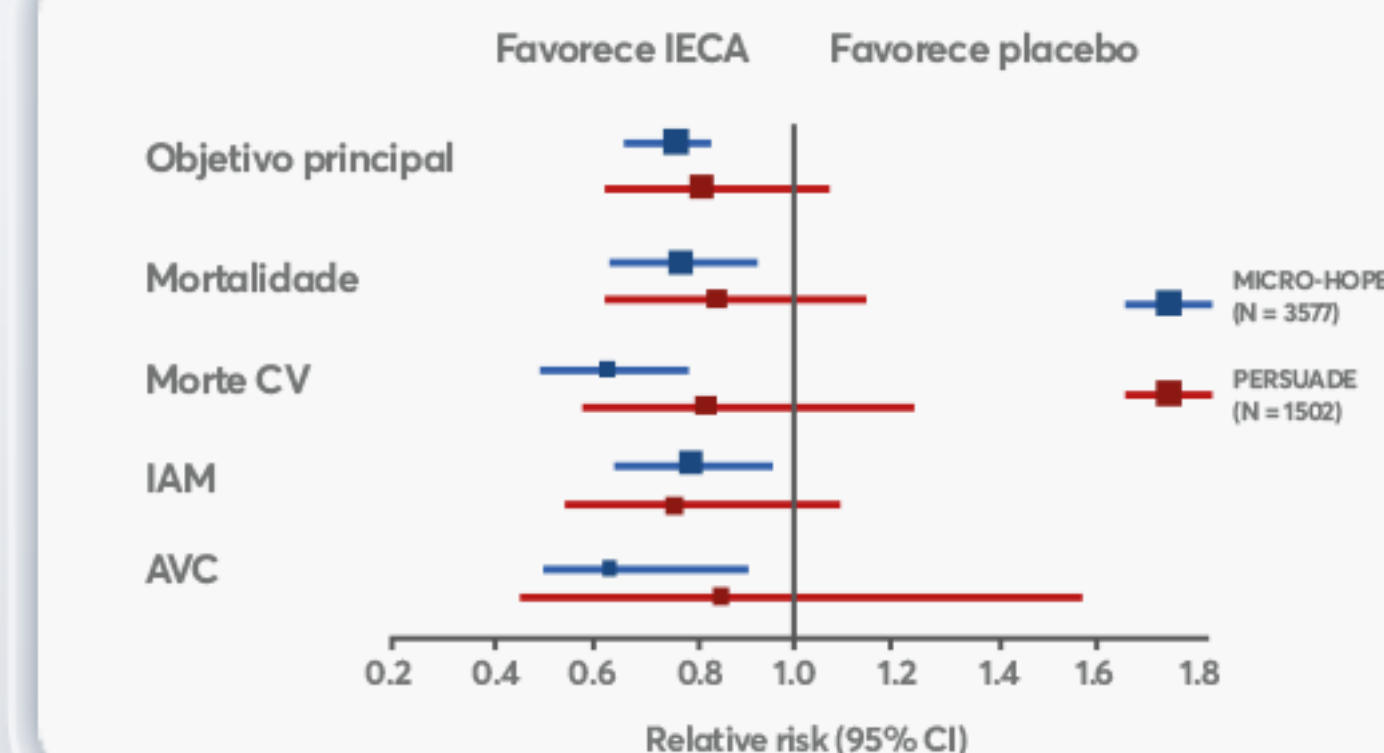
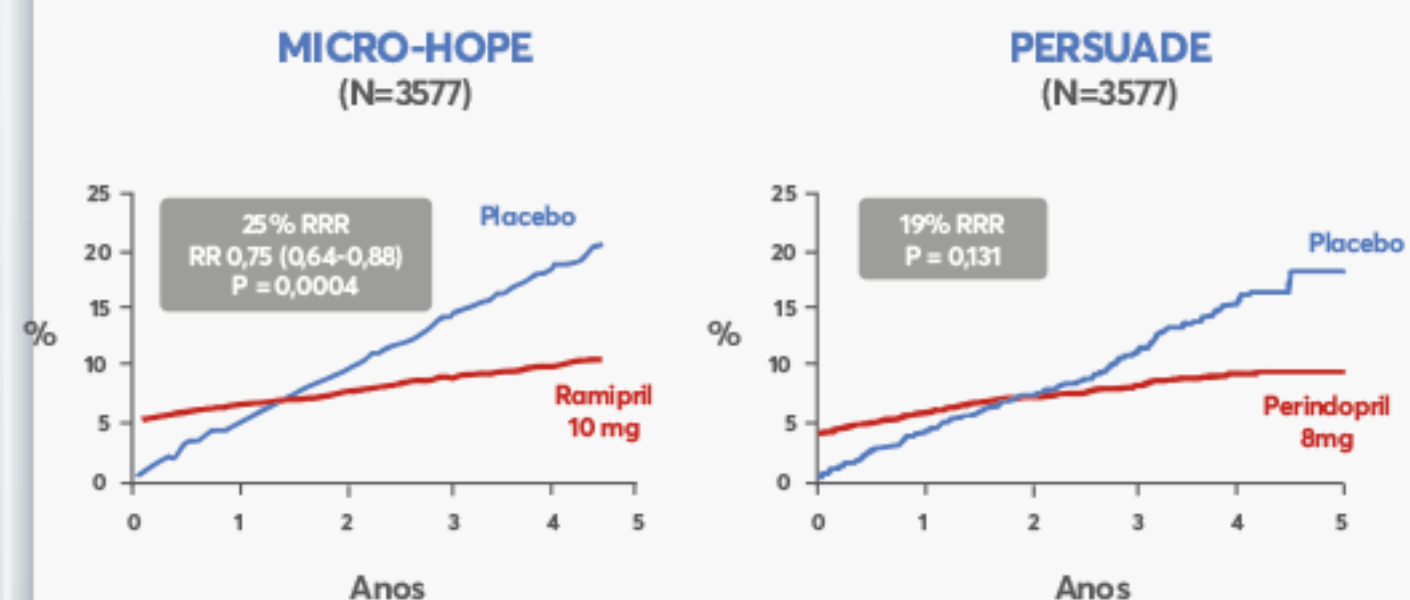
Análise de subgrupos\* 7



\*Figura na íntegra disponível no anexo 10. Fonte: Adaptado de Yusuf et al., 2000.







## ESTUDO MICRO HOPE E PERSUADE<sup>17,21</sup>

Enquanto o MICRO HOPE obteve excelentes resultados no seu objetivo principal, representado por redução de morte CV, IAM e AVC, na ordem de 25%, o PERSUADE atingiu apenas 19%. No entanto, é importantíssimo nos atentamos à margem de erro (P). Enquanto o MICRO-HOPE teve grande relevância estatística (o resultado se repetirá em 99.996 de 100 mil pacientes a cada 100 mil), o PERSUADE não atingiu relevância estatística (P=0,131), sendo considerado insignificante.

## ESTUDO MICRO HOPE E PERSUADE<sup>17,21</sup>

O MICRO HOPE comprovou benefícios em todos os objetivos compostos. Já o PERSUADE não conseguiu comprovar benefícios em nenhum de seus objetivos.

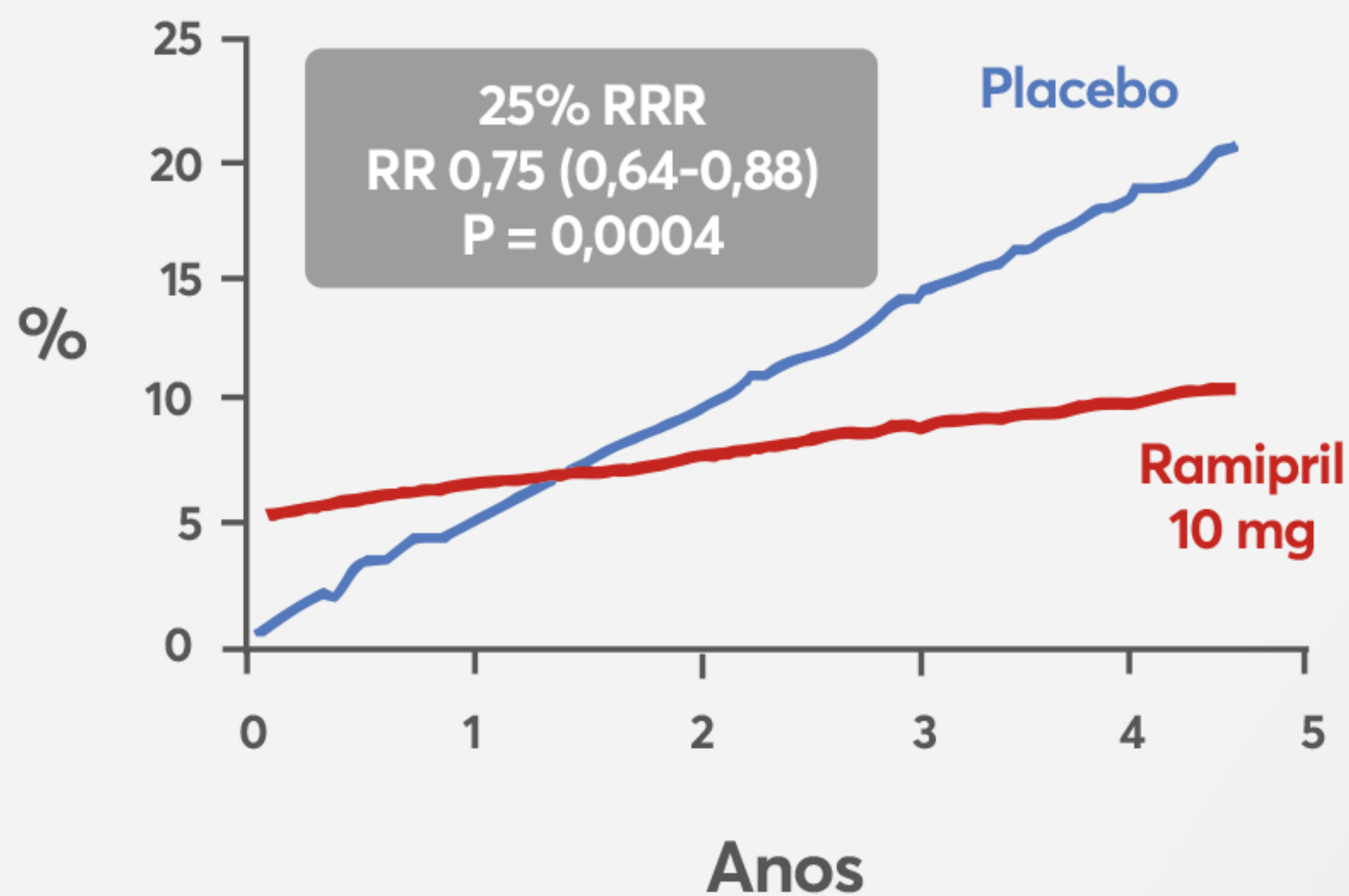




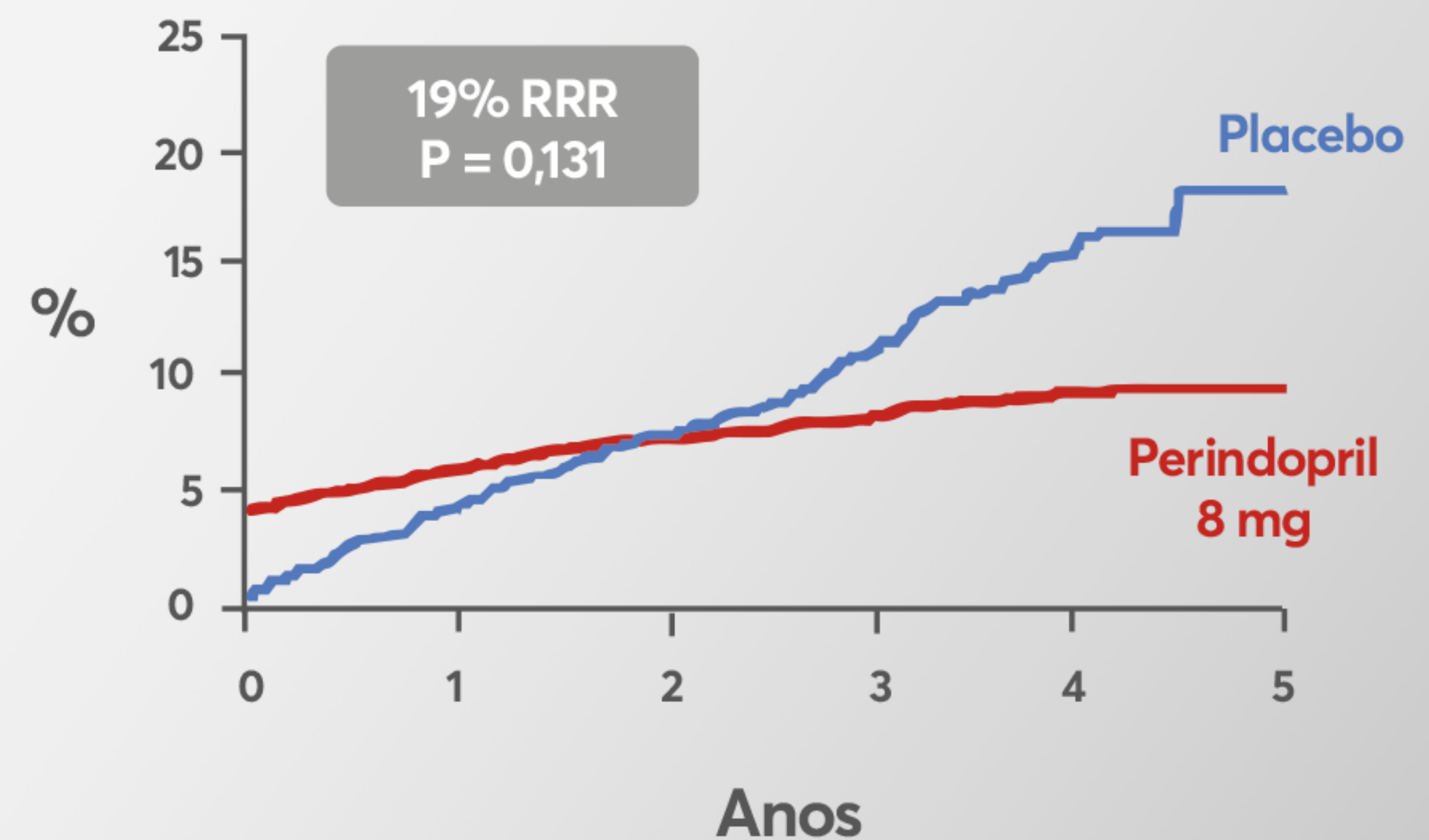
MICRO HOPE e PERSUADE

Morte CV, IAM e AVC<sup>17,21</sup>

MICRO-HOPE  
(N=3577)



PERSUADE  
(N=1502)



RRR: redução de risco relativo | RR: risco relativo | CV: cardiovascular | IAM: infarto agudo do miocárdio | AVC: acidente vascular cerebral

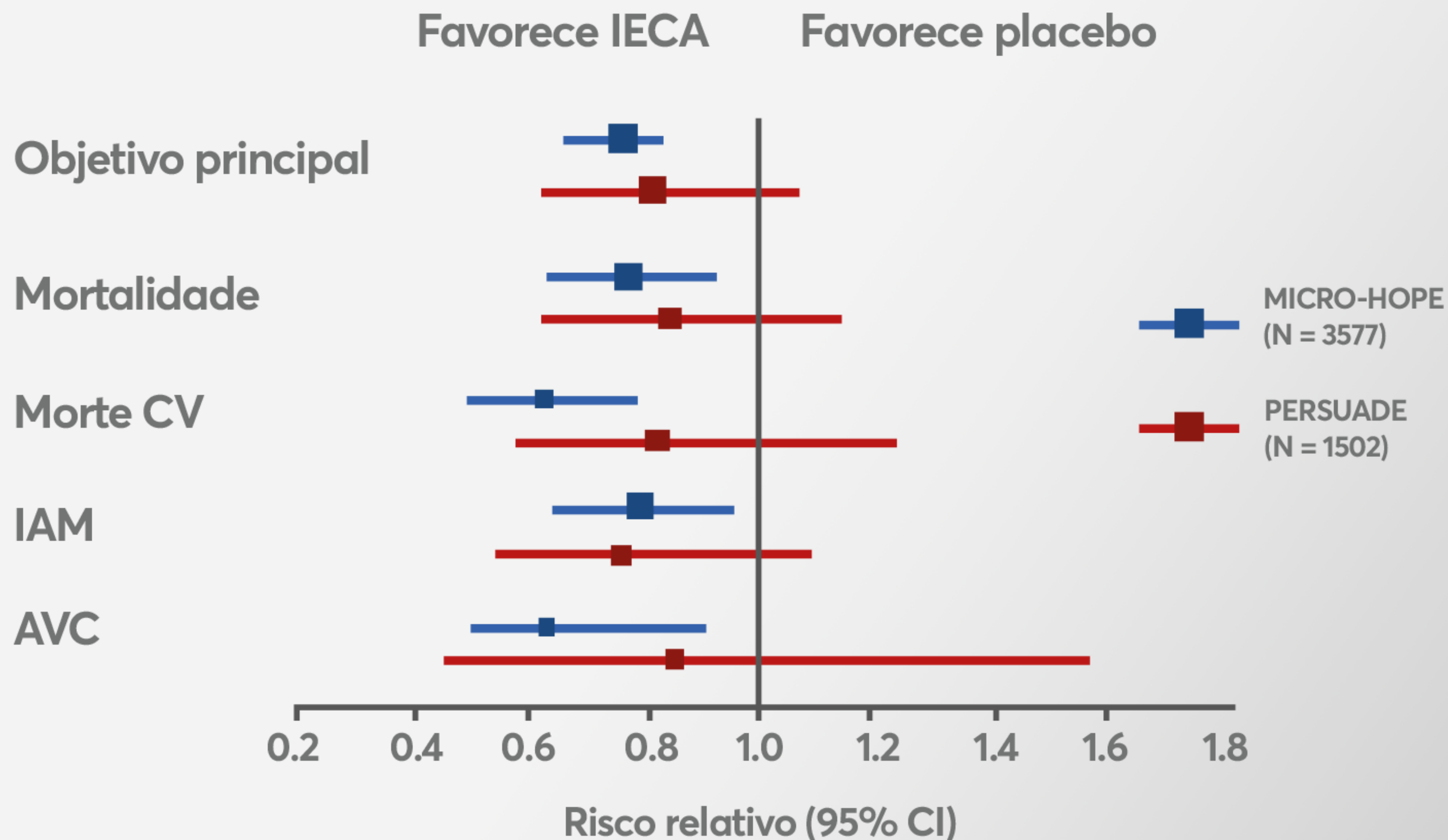
Fonte: Adaptado de HOPE study investigators, 2000; Daly et al., 2005.





MICRO HOPE e PERSUADE

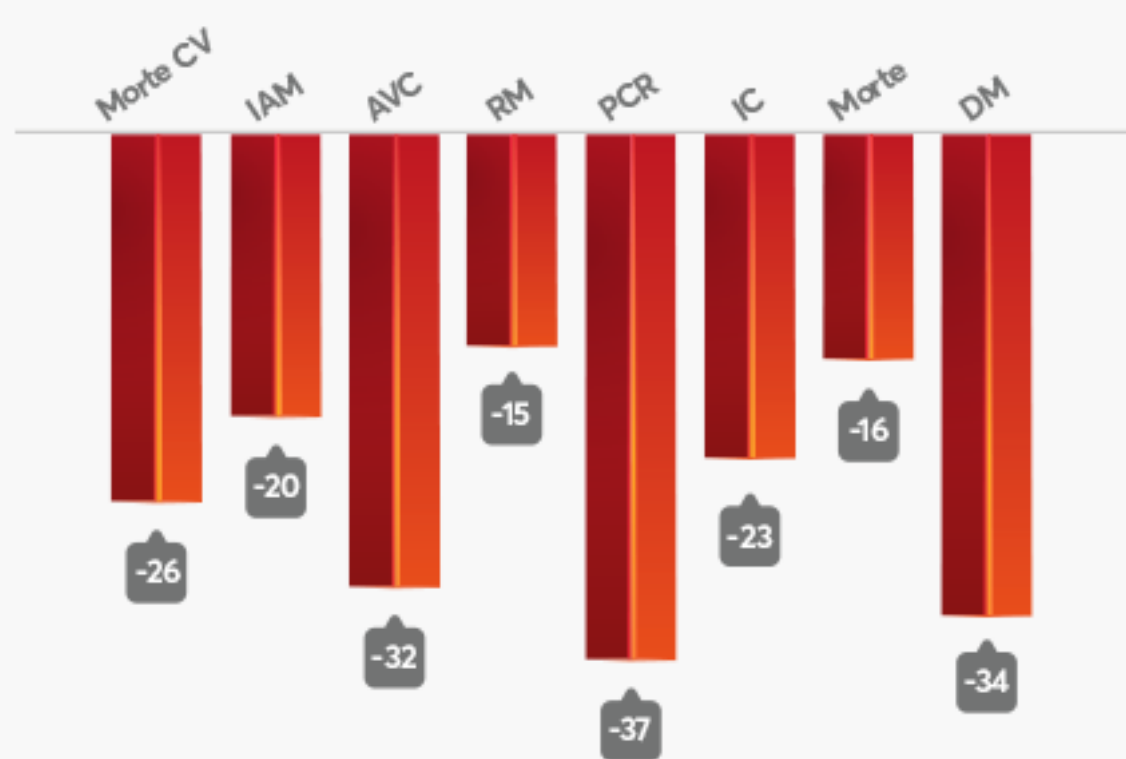
Benefícios<sup>17,21</sup>



Fonte: Adaptado de HOPE study investigators, 2000; Daly et al., 2005.

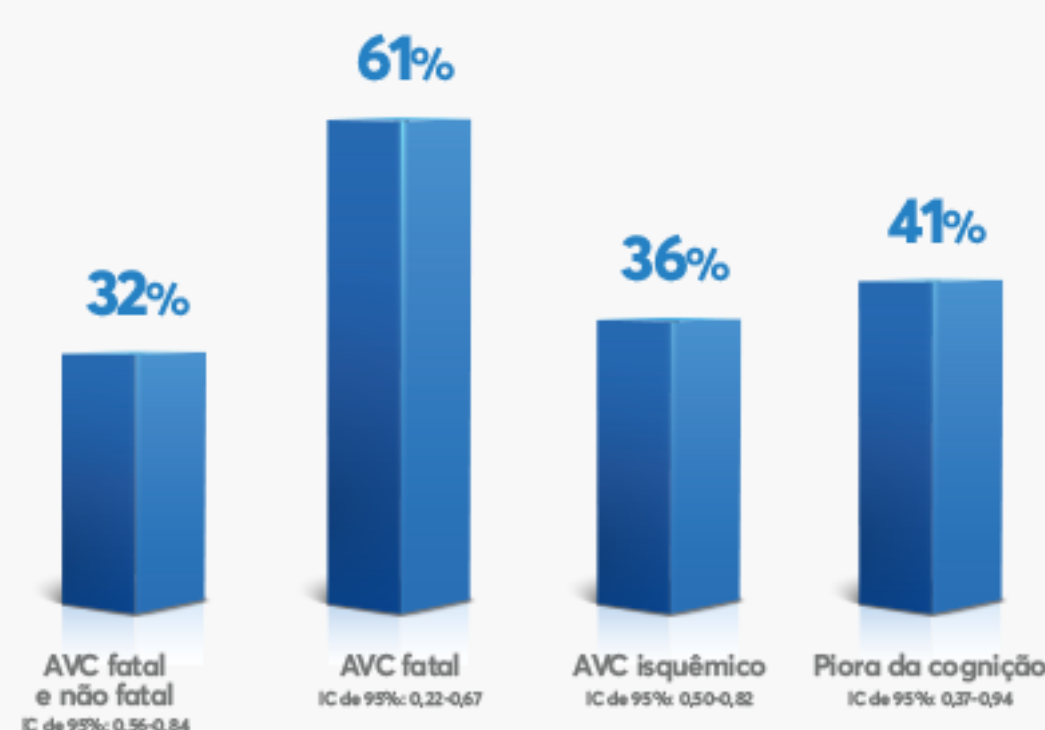






## ESTUDO HOPE<sup>7</sup>

Desdobramento dos principais resultados do HOPE com o uso de Ramipril 10 mg em diversos objetivos apresentou uma RRR na ordem de 32% especificamente no AVC.



## ESTUDO HOPE<sup>22</sup>

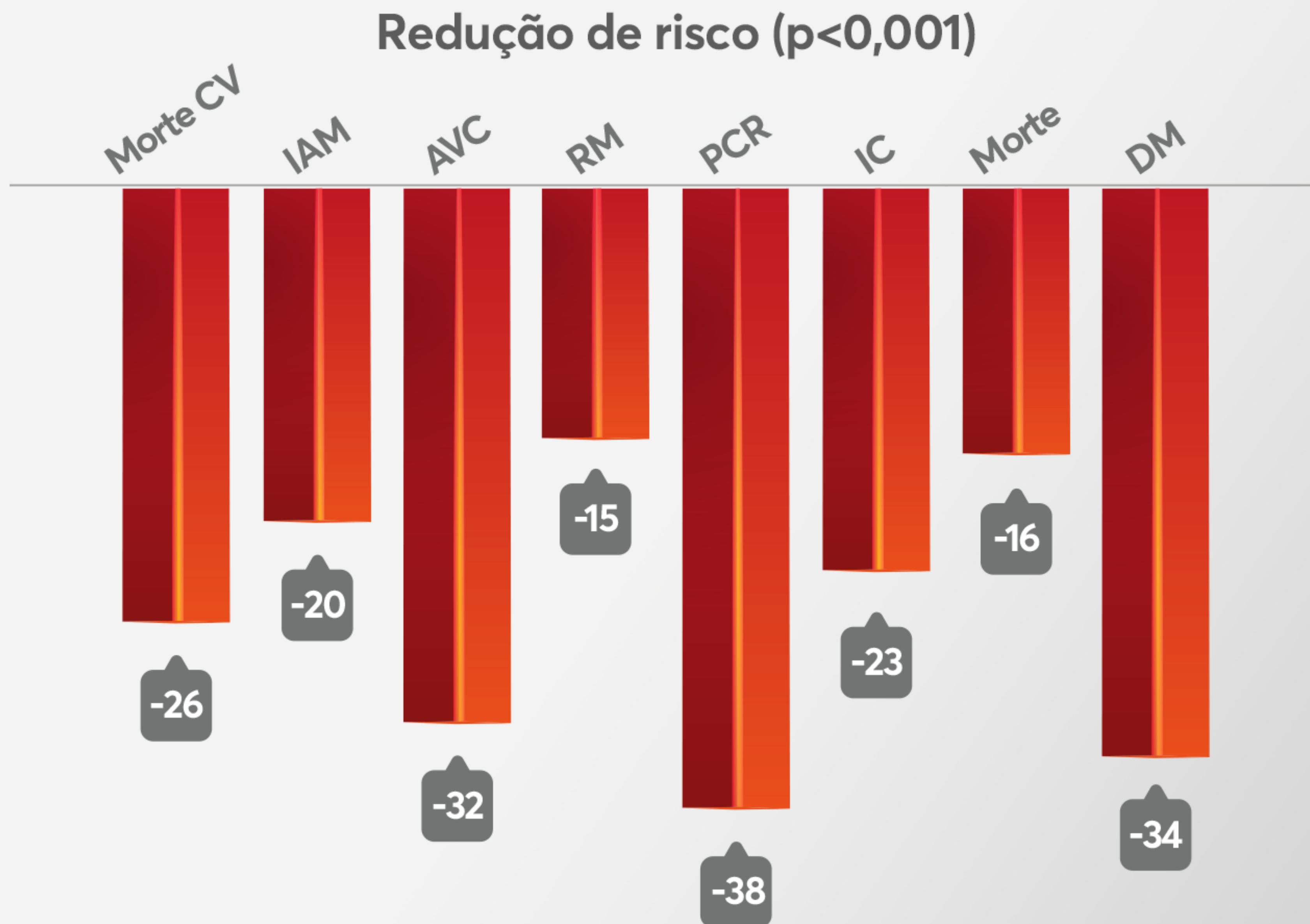
O HOPE avaliou a redução de risco de AVC pelo Ramipril 10 mg em diversos dos seus subtipos, assim como a redução da piora da cognição.





## Estudo HOPE

## Resultados principais\*7



DM: diabetes melito | IC: insuficiência cardíaca | AVC: acidente vascular cerebral | RM: revascularização miocárdica | IAM: infarto agudo do miocárdio | CV: cardiovascular

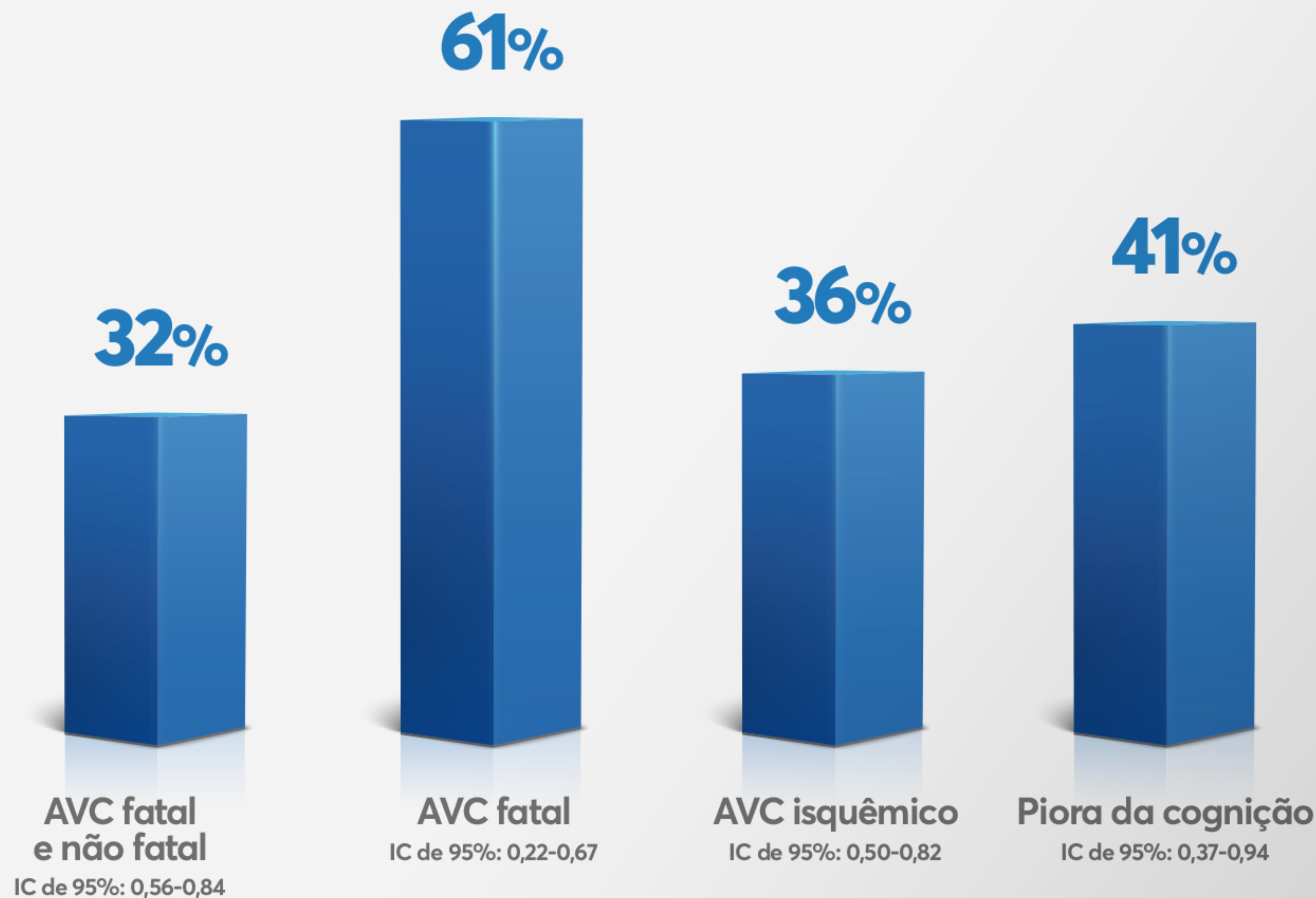
\*Figuras na íntegra disponíveis nos anexos 1 e 2. Fonte: Adaptado de Yusuf et al., 2000.





Estudo HOPE

Redução do risco de AVC pelo Ramipril\* 22



\*Figura na íntegra disponível no anexo 5. Fonte: Adaptado de Bosch et al., 2002.

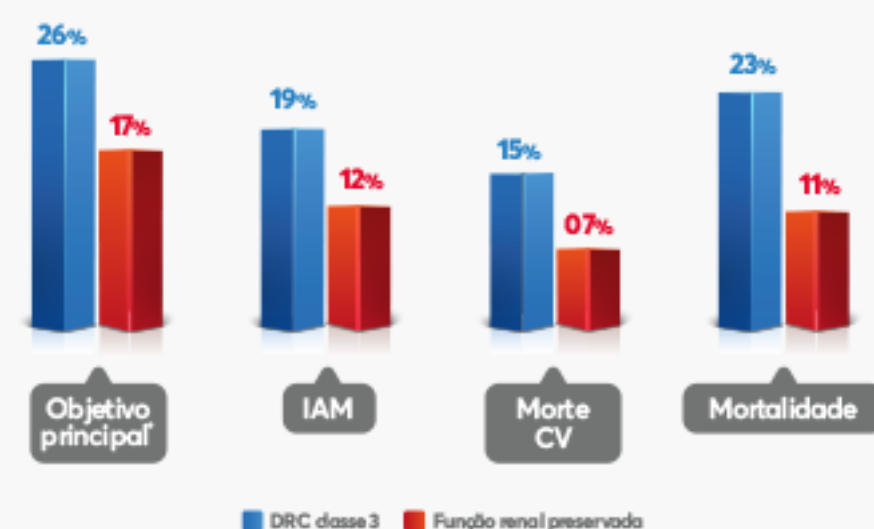




Variável	Razão de Chance
Microalbuminúria	1.59
Creatinina > 1.4 mg/dL	1.40
DAC	1.51
DAP	1.49
Diabetes mellitus	1.42
Sexo masculino	1.20
Idade	1.03
Relação cintura-quadril	1.13

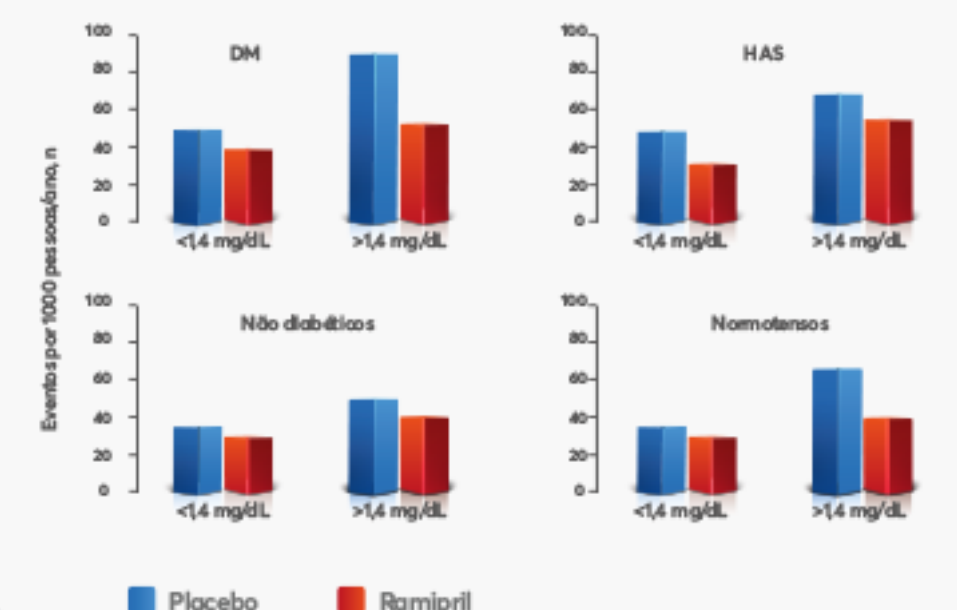
## ESTUDO HOPE<sup>23</sup>

A tabela abaixo extraída do HOPE demonstra que a razão de chance de alguns preditores independentes promoverem um evento CV, sendo mais crítico a presença da microalbuminúria seguida de uma DAC prévia e de uma DAP.



## ESTUDO HOPE<sup>23</sup>

Uma análise post hoc do Estudo HOPE comprovou que o risco CV aumenta significativamente com a presença da doença renal crônica.

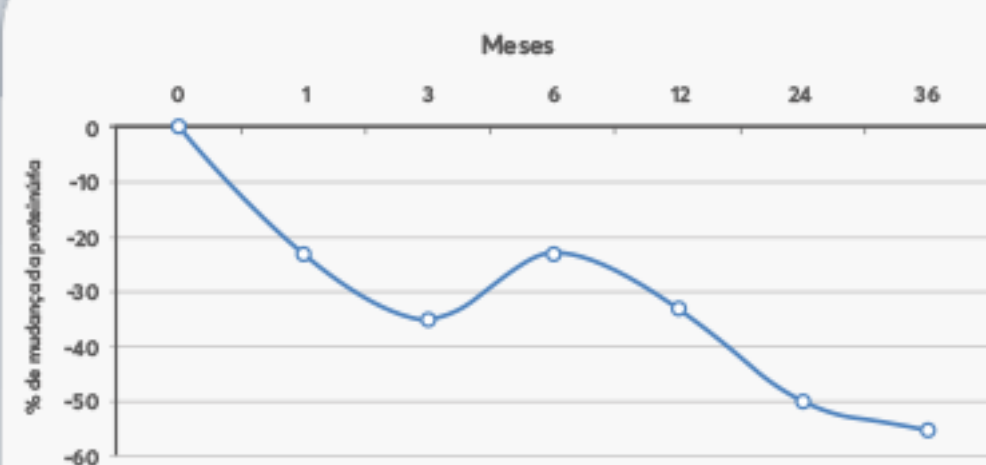
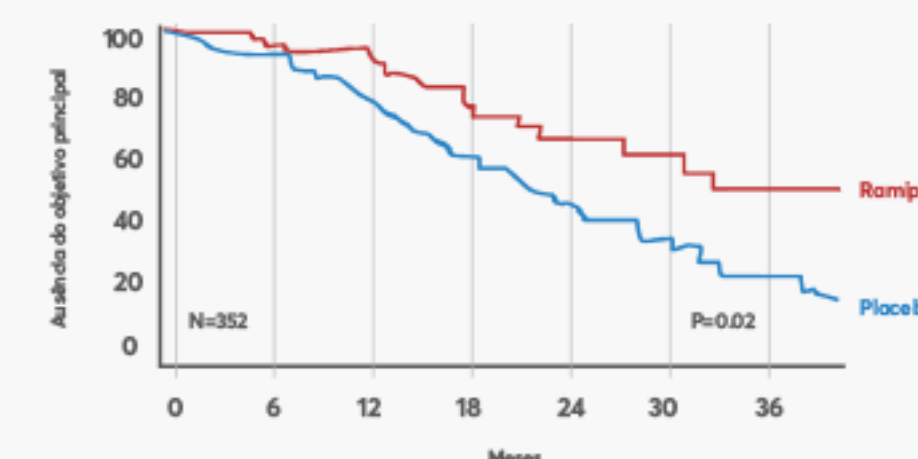


## ESTUDO HOPE<sup>23</sup>

A mesma análise post hoc do HOPE dividida por subgrupos demonstrou que HAS e DM são importantes marcadores de risco para eventos CV em pacientes renais. O uso de Ramipril em pacientes renais hipertensos ou não, diabéticos ou não, mostrou-se favorável no sentido de reduzir os eventos CV nesta população.

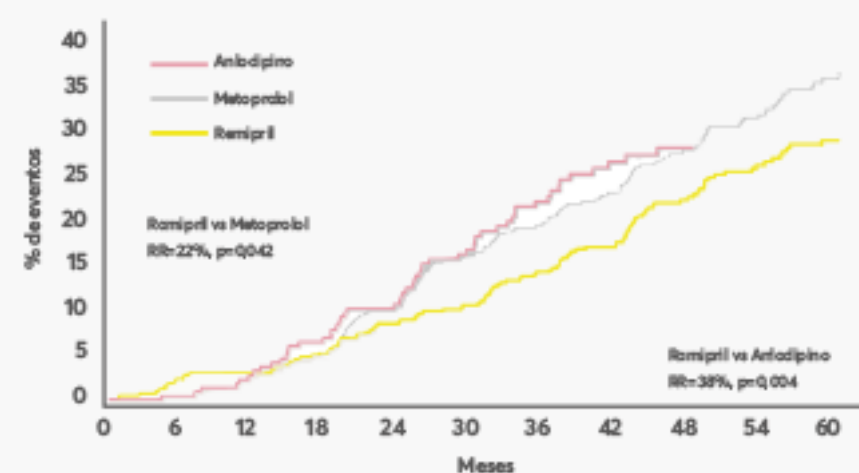
## ESTUDO REIN<sup>24</sup>

O estudo Ramipril Efficacy in Nephropathy (REIN) é o segundo ensaio clínico a confirmar que os inibidores da ECA têm uma ação semelhante em pacientes com nefropatia crônica não diabética. Na nefropatia crônica com proteinúria de  $\geq 3$  gramas / 24 horas, o Ramipril reduziu com segurança a progressão da doença renal e a mortalidade, objetivo que foi avaliado de forma combinada.



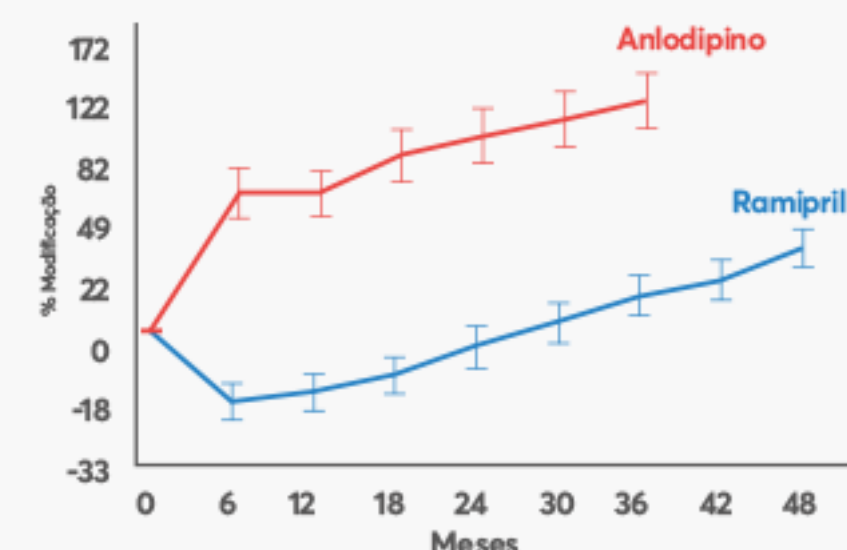
## ESTUDO REIN<sup>24</sup>

A excreção urinária de proteínas diminuiu significativamente ( $p < 0,01$ ) no primeiro mês no grupo Ramipril e permaneceu abaixo da linha de base durante o período do estudo. As alterações percentuais medianas na excreção urinária de proteínas foram de -23%, -35%, -23%, -33%, -50% e -55% em 1, 3, 6, 12, 24 e 36 meses, respectivamente.



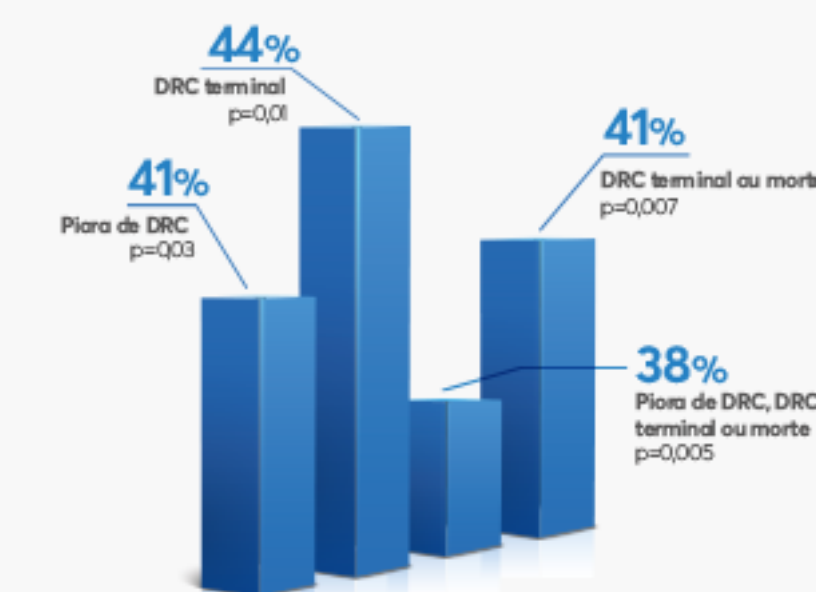
## ESTUDO AASK<sup>8</sup>

No "Estudo Afro-americano de Doença Renal e Hipertensão" (AASK), o uso do Ramipril foi melhor do que o Anlodipino, diminuindo o declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. O desfecho clínico secundário composto neste estudo compreendeu uma queda de pelo menos 50% (ou 25mL/min) de TFG, morte ou doença renal em estágio terminal. É importante ressaltar que este estudo fornece a base para o uso primário de IECAs em uma população afro-americana com as características daqueles estudados no AASK.



## ESTUDO AASK<sup>25</sup>

No estudo AASK, o anlodipino isolado foi associado a aumento progressivo da perda de proteína na urina, que é um marcador de lesão renal e de eventos cardiovasculares como morte ou infarto do miocárdio. O ramipril inibiu significativamente a perda de proteína na urina.



## ESTUDO AASK<sup>25</sup>

O gráfico mostra os objetivos clínicos e renais comparativamente entre Ramipril e Anlodipino em diversos marcadores. Em todos, o Ramipril alcançou uma RRR (redução de risco relativo) bastante superior.



## Estudo HOPE

Preditores independentes de desfechos maiores<sup>23</sup>

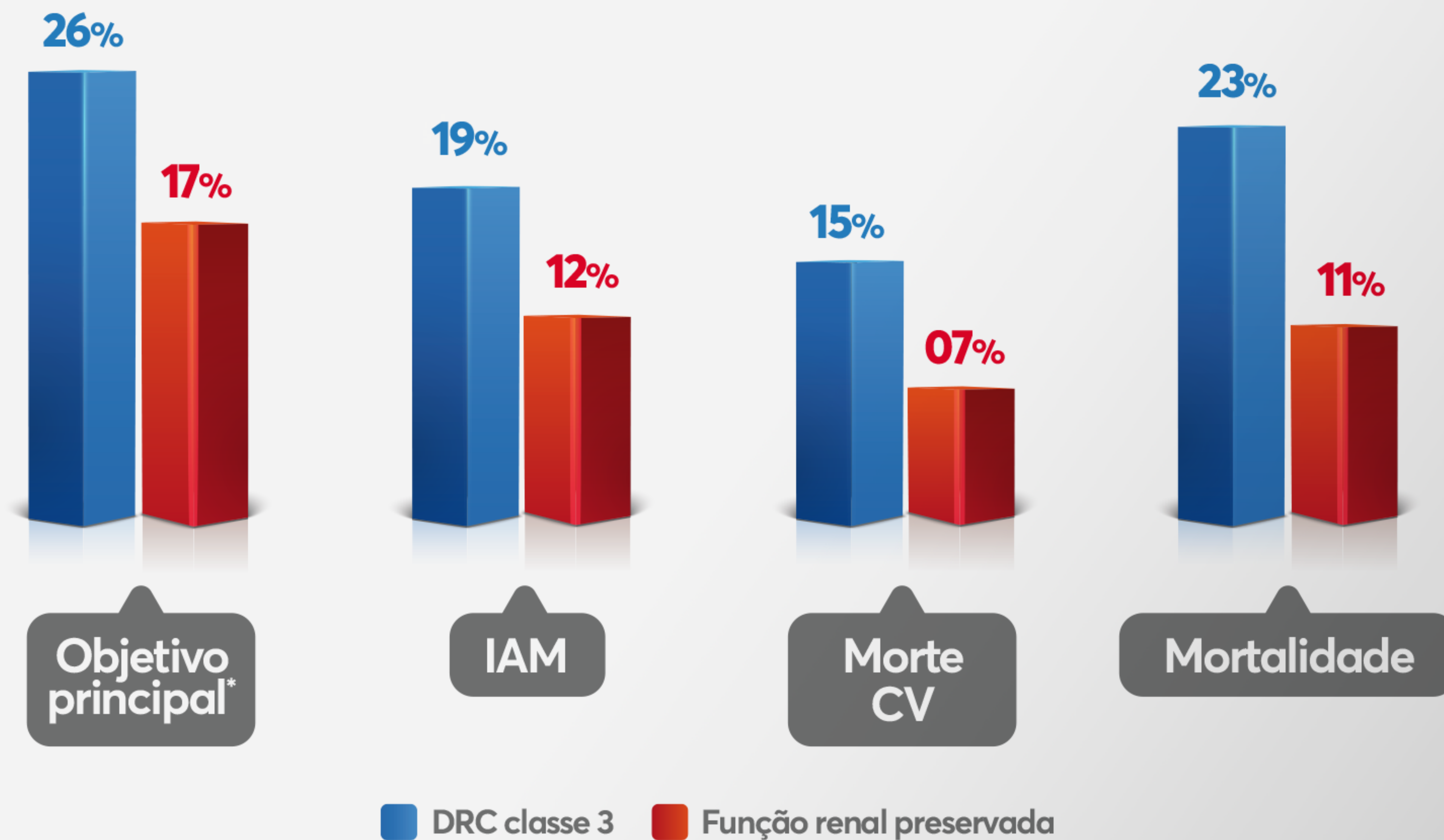
Variável	Razão de Chance
Microalbuminúria	1.59
Creatinina > 1.4 mg/dL	1.40
DAC	1.51
DAP	1.49
Diabetes mellitus	1.42
Sexo masculino	1.20
Idade	1.03
Relação cintura-quadril	1.13





HOPE Trial

Desfechos principais e creatinina<sup>23</sup>



CV: cardiovascular | IAM: infarto agudo do miocárdio | AVC: acidente vascular cerebral

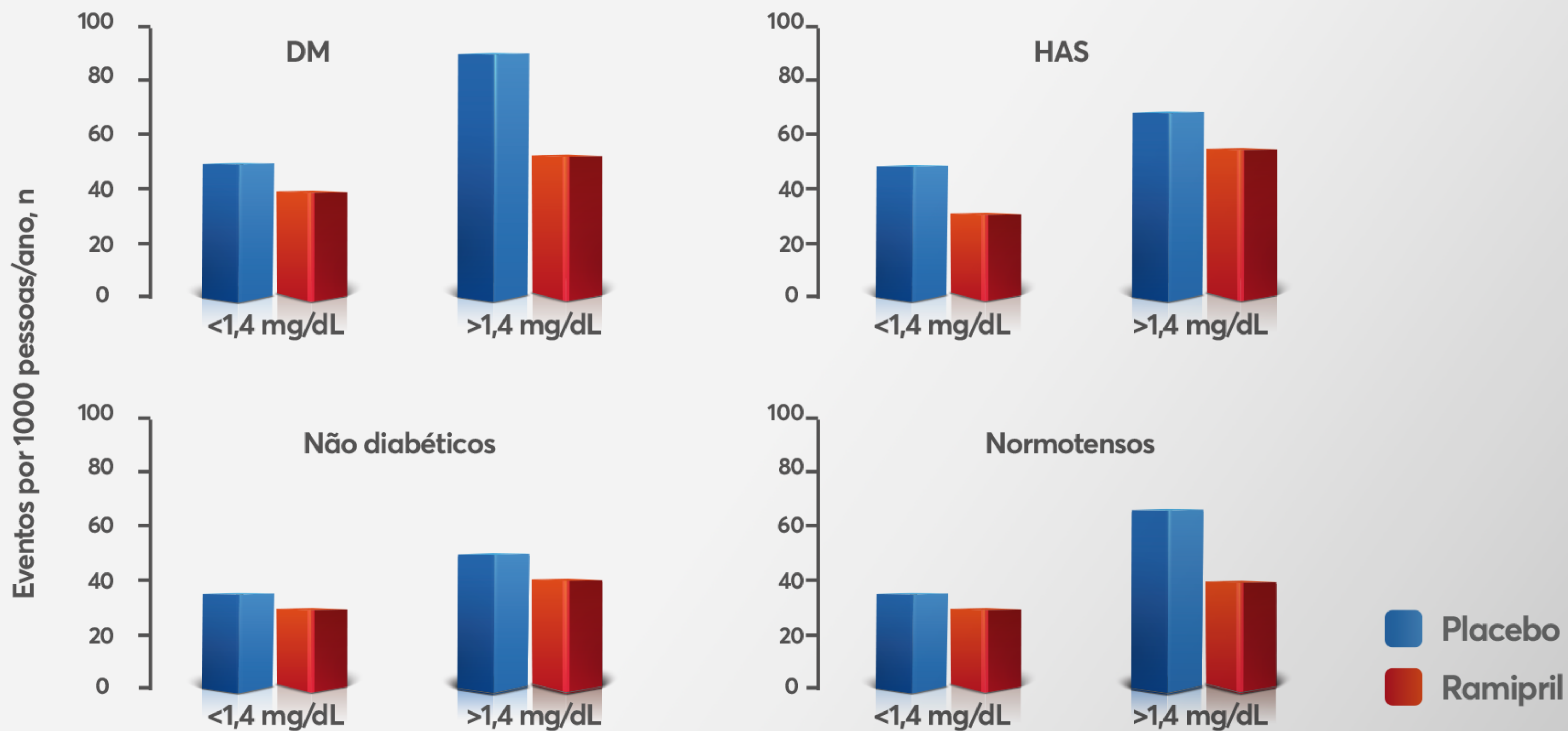
Fonte: Adaptado de Mann et al., 2001.





## HOPE Trial

## Desfechos principais e creatinina<sup>23</sup>

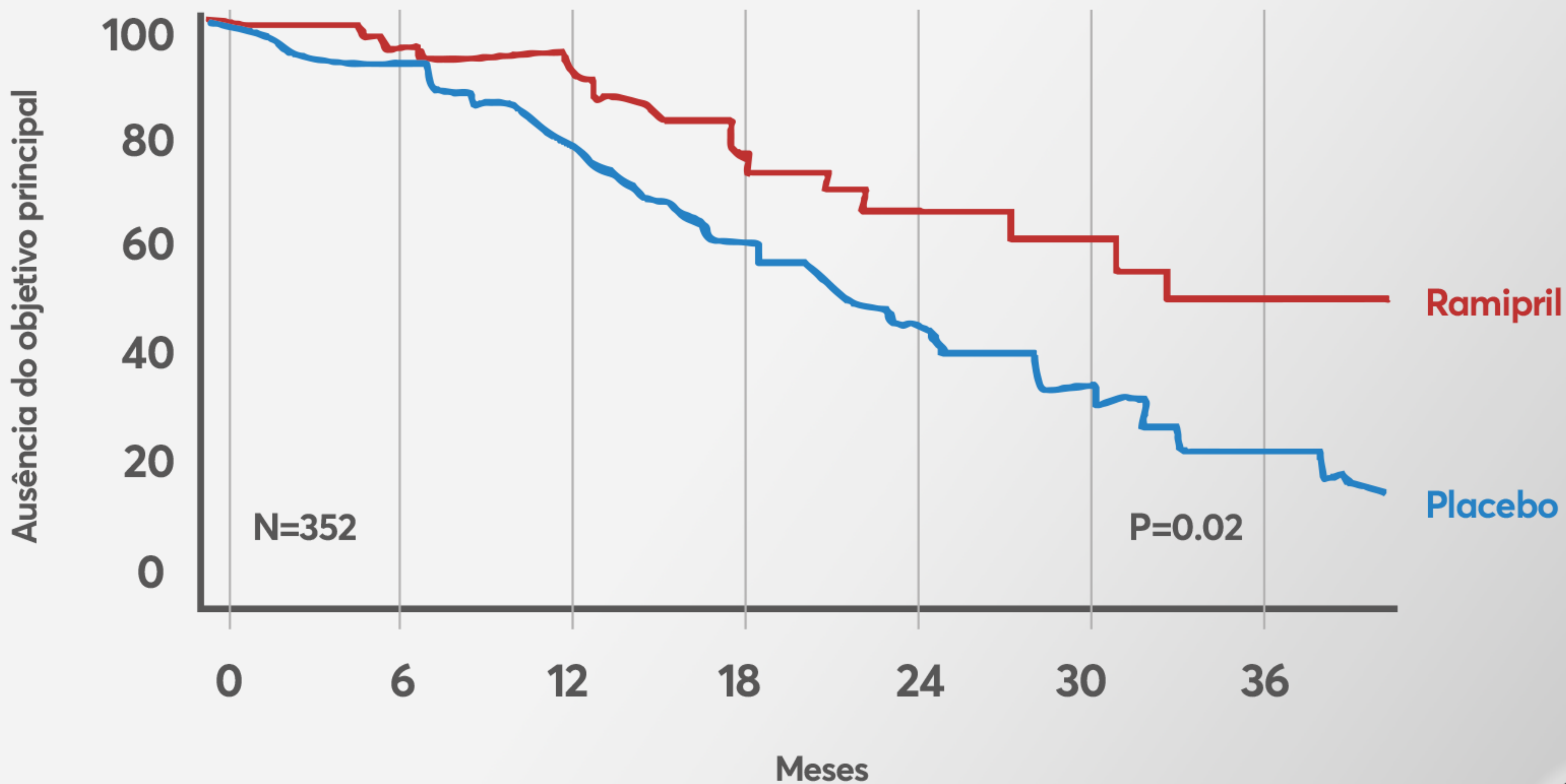


Fonte: Adaptado de Mann et al., 2001.





**Estudo REIN** Progressão da IRC em não diabéticos (proteinúria of >- grams/24h)<sup>24</sup>



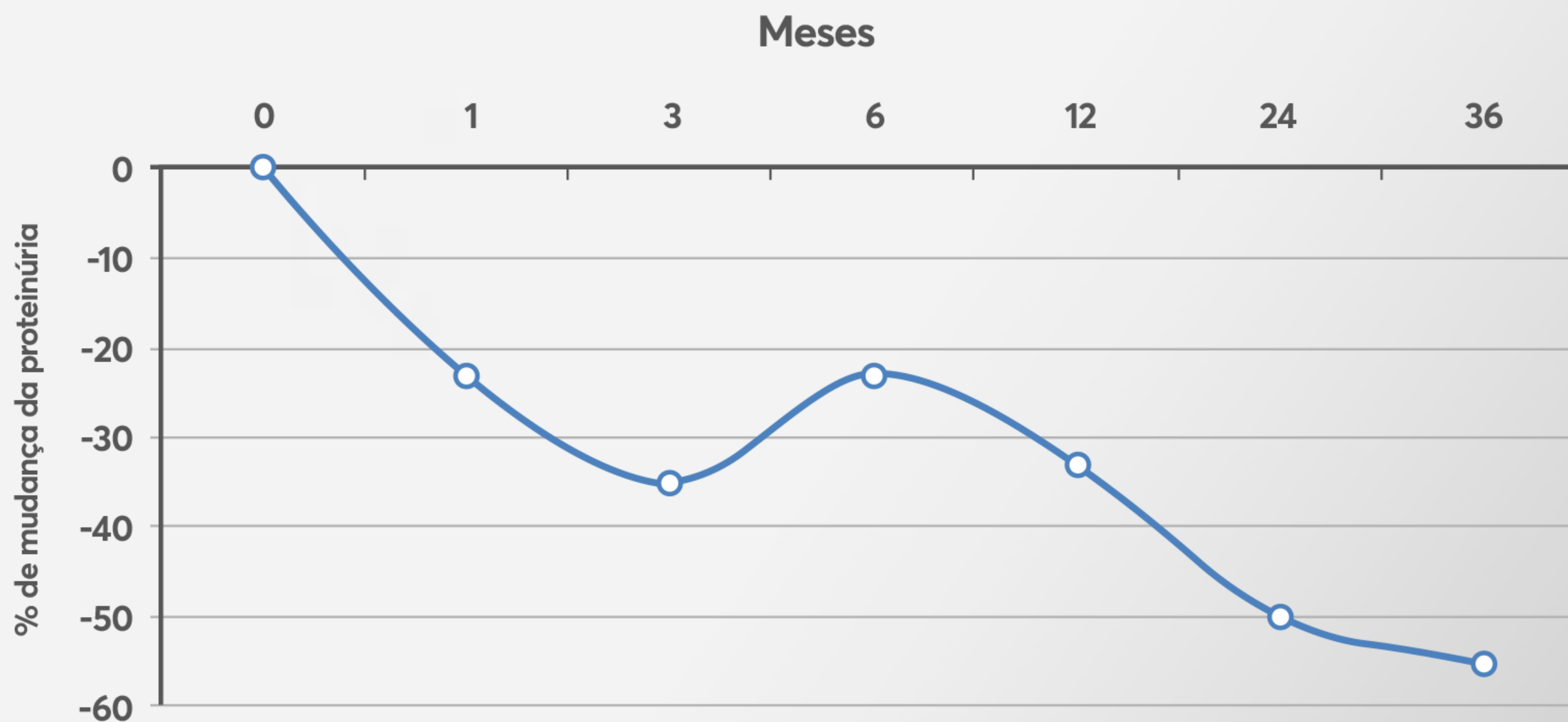
Fonte: Adaptado de Gisen group, 1997.





Estudo REIN

Modificação de albuminúria no grupo Ramipril<sup>24</sup>

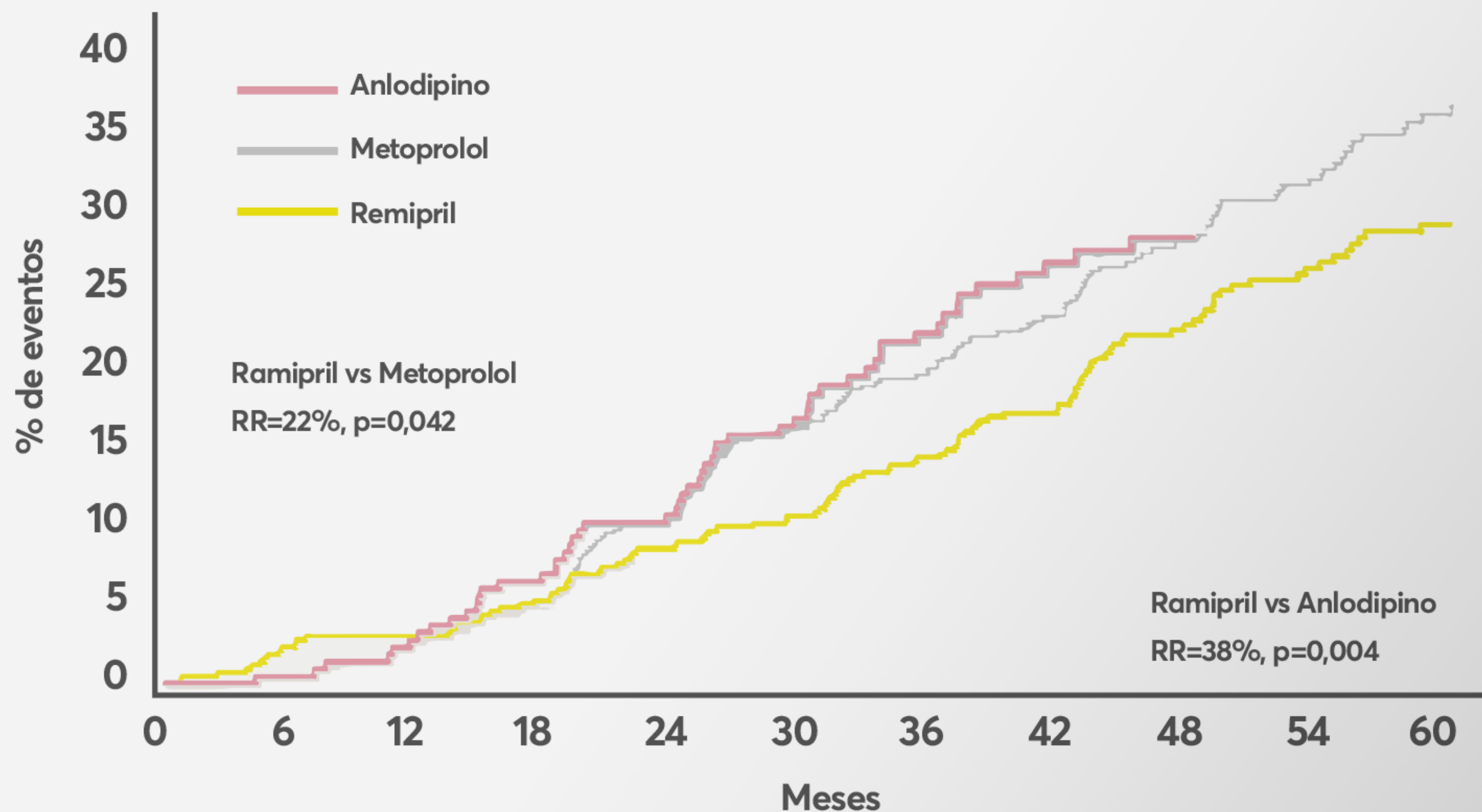


Fonte: Adaptado de Gisen group, 1997.





Estudo AASK Progressão de DRC<sup>8</sup>



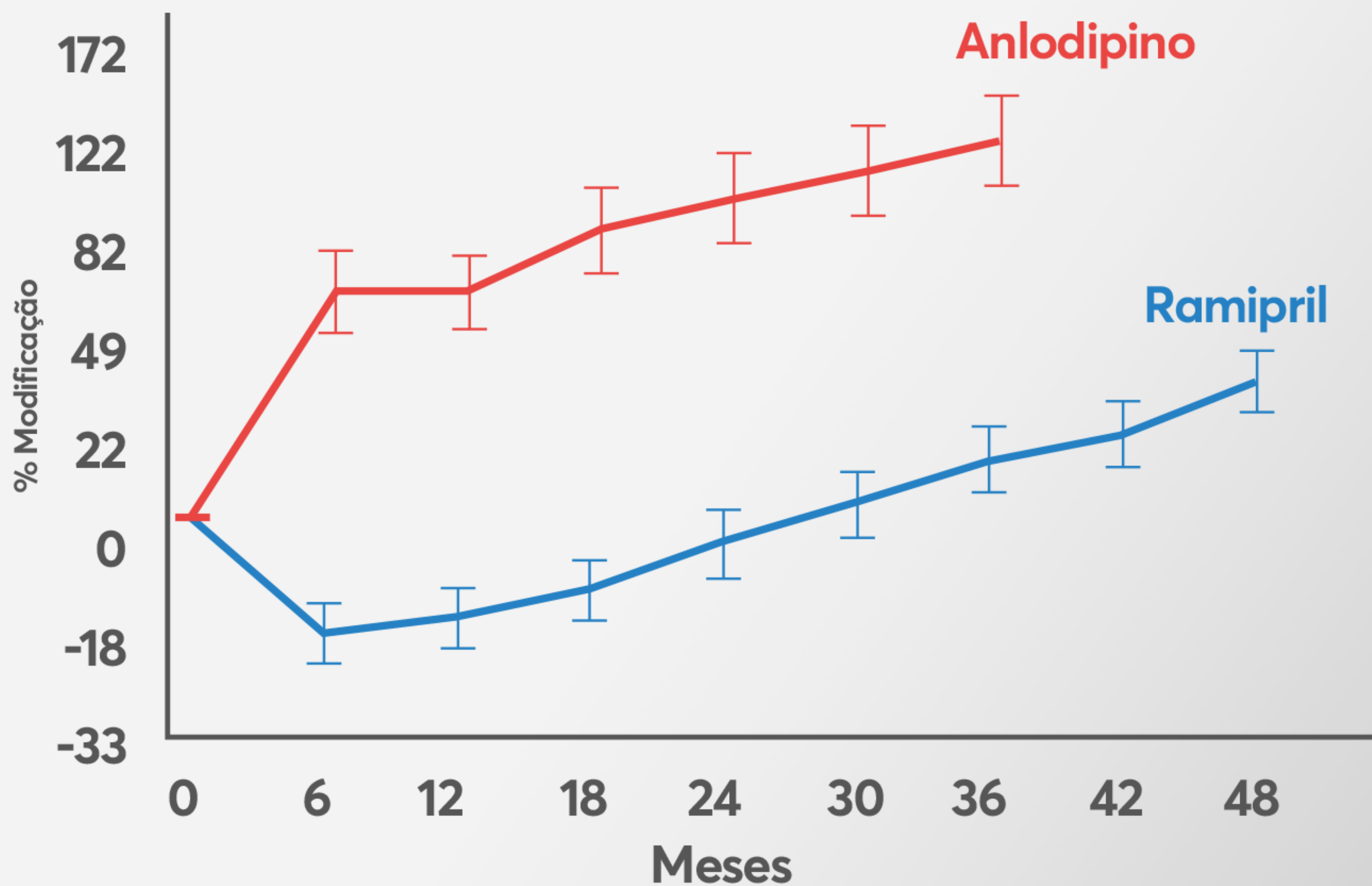
Fonte: Adaptado de Agodoa et al., 2001.





Estudo AASK

Modificação de albuminúria em função do tratamento<sup>25</sup>



Fonte: Adaptado de Wright et al., 2002.

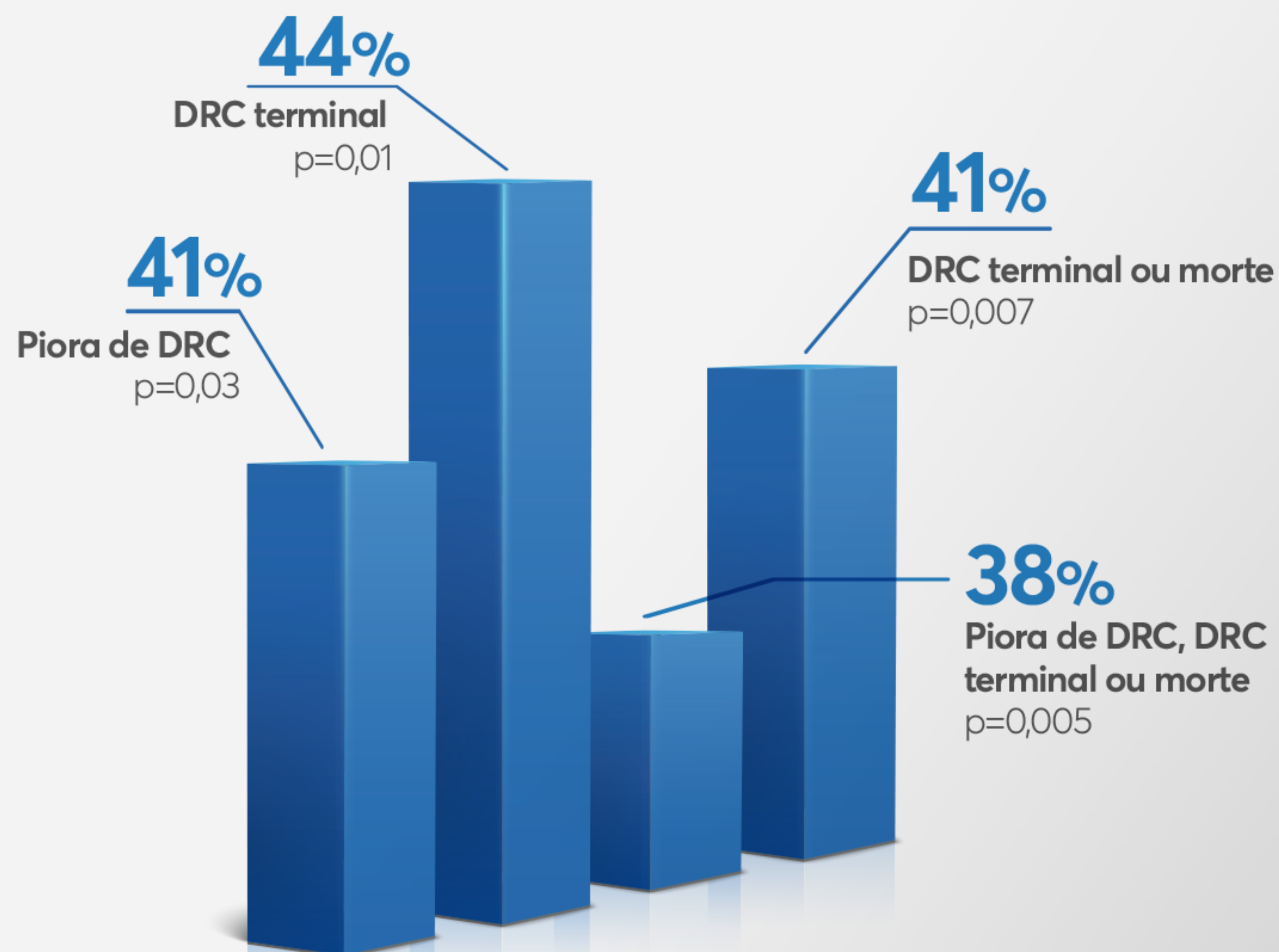




Estudo AASK

Ramipril vs. Anlodipino: objetivos clínicos e renais<sup>25</sup>

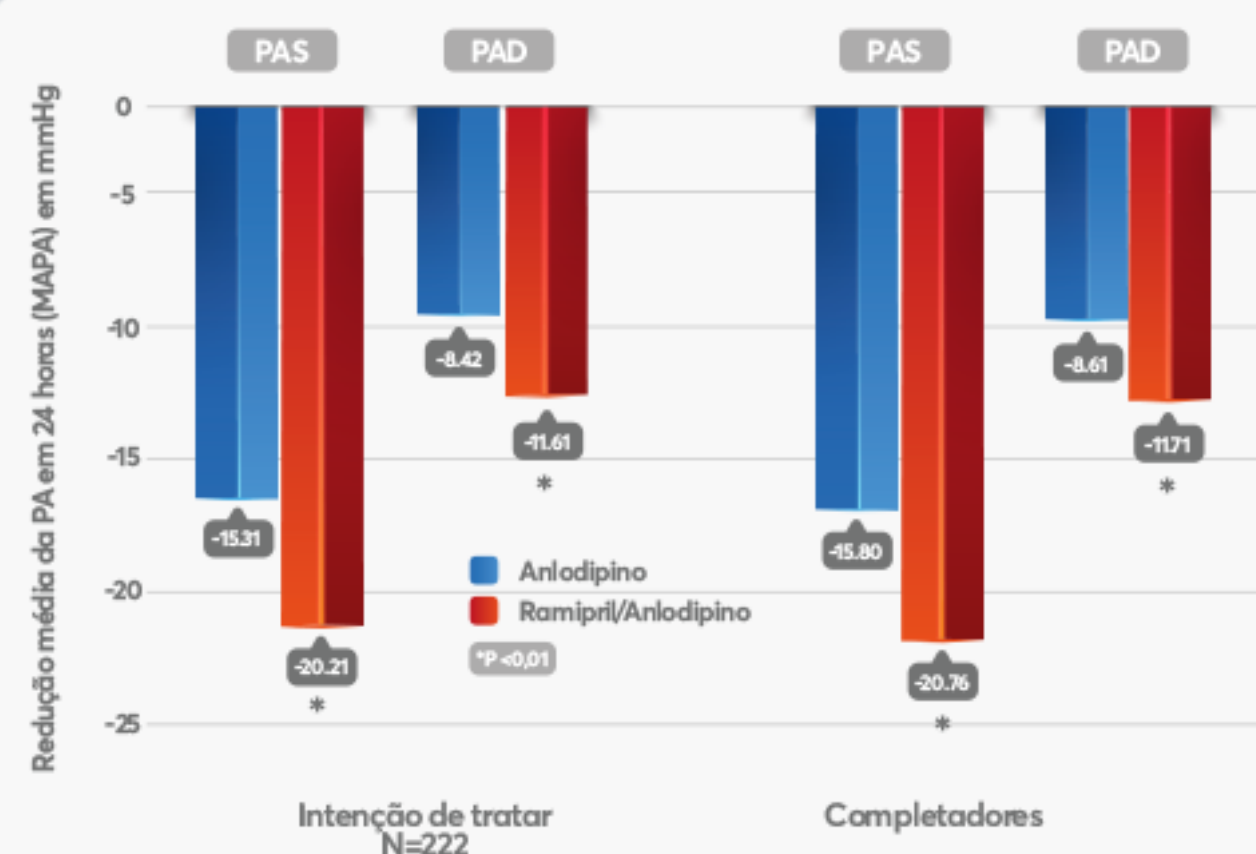
Redução de risco relativo pelo Ramipril



Fonte: Adaptado de Wright et al., 2002.

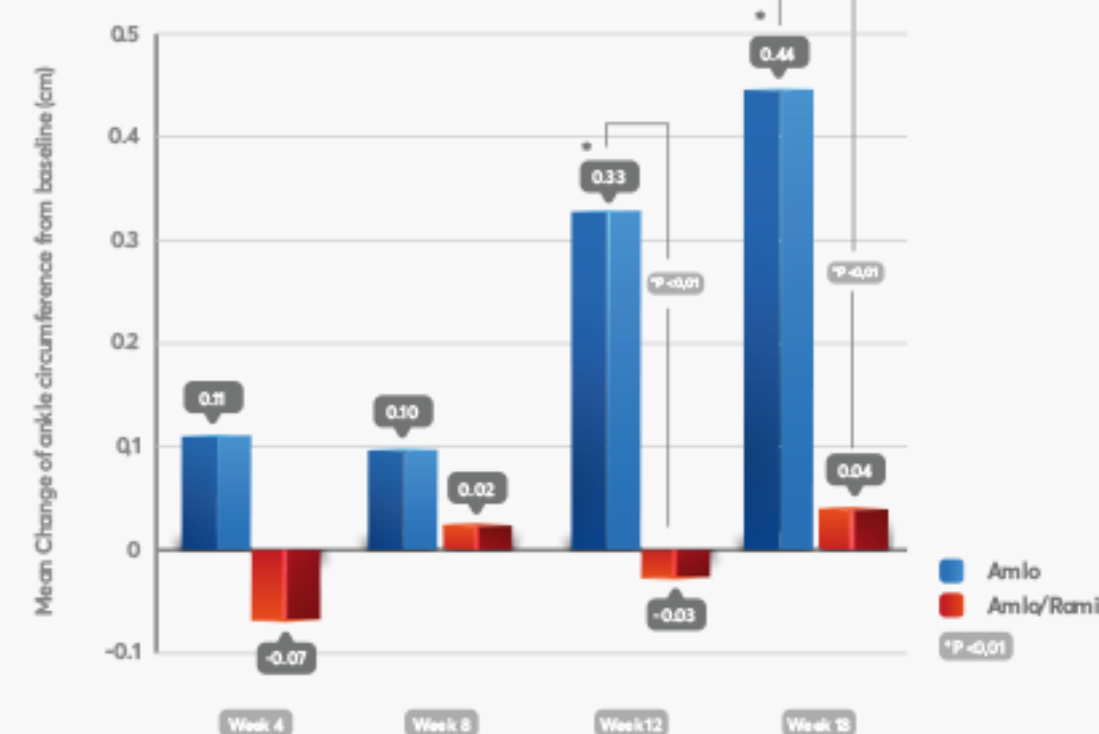






## ESTUDO ATAR<sup>5</sup>

O estudo ATAR cujo o objetivo principal era comparar o uso isolado do Anlodipino vs Ramipril+Anlodipino na redução de PA avaliado pela MAPA de 24h comprovou que a combinação conseguiu incrementar em 32% a redução da PAS e 37% a redução da PAD.



## ESTUDO ATAR<sup>5</sup>

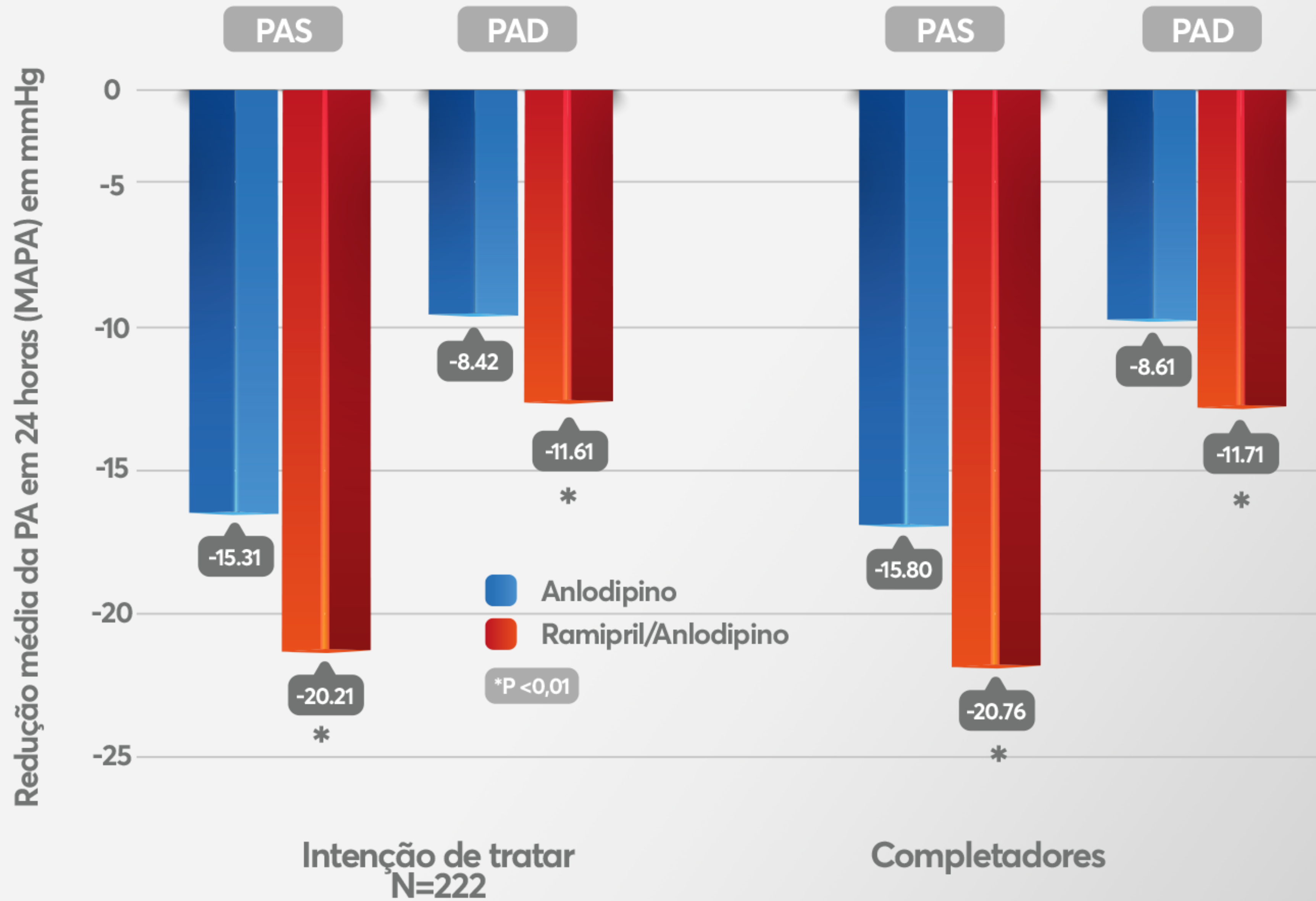
O ATAR também provou que a combinação conseguiu reduzir em 90% o edema provocado pelo uso isolado do Anlodipino.





## Estudo ATAR

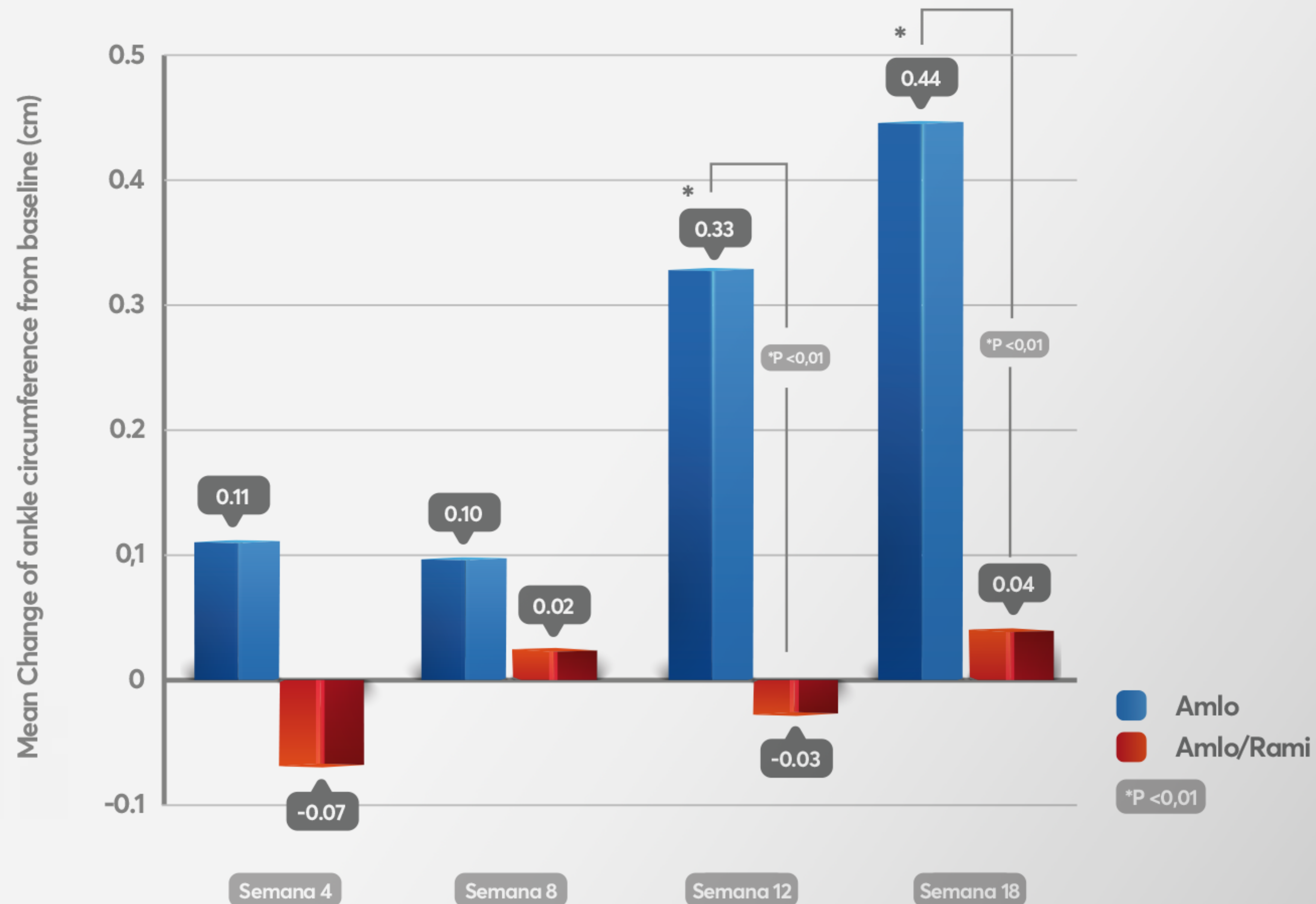
Objetivo principal de redução de PA  
avaliado pela MAPA de 24 horas<sup>5</sup>





## Estudo ATAR

## Incidência de edema em função da opção terapêutica<sup>5</sup>



Fonte: Adaptado de Miranda et al., 2008.







## Método SOJA<sup>26</sup>

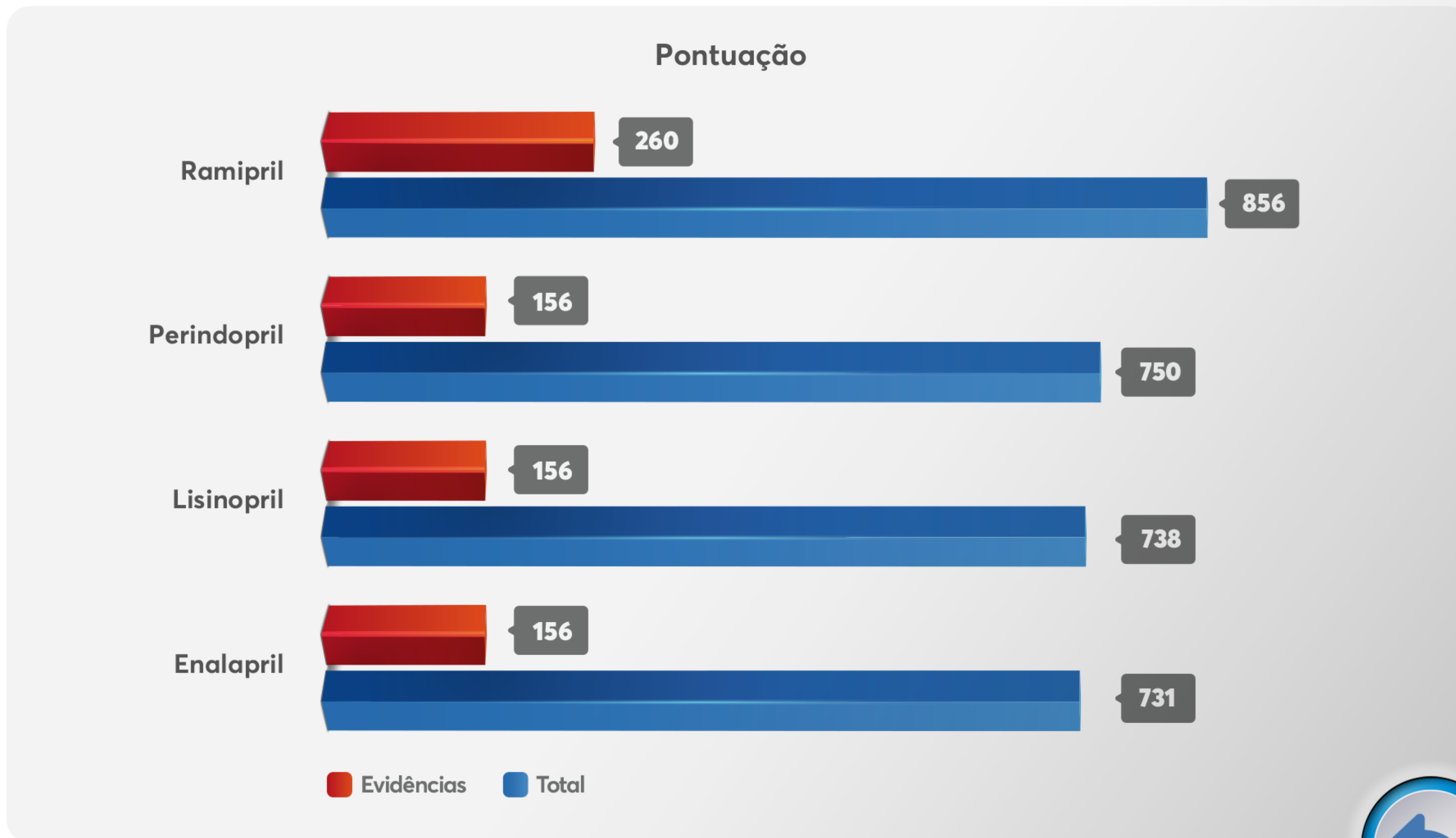
O Método SOJA comparou os diversos tipos de IECA nos quesitos "nível de evidência" e "perfil farmacológico". De acordo com o Método, o Ramipril foi considerado o melhor dos IECAs em ambos os quesitos.





Método SOJA

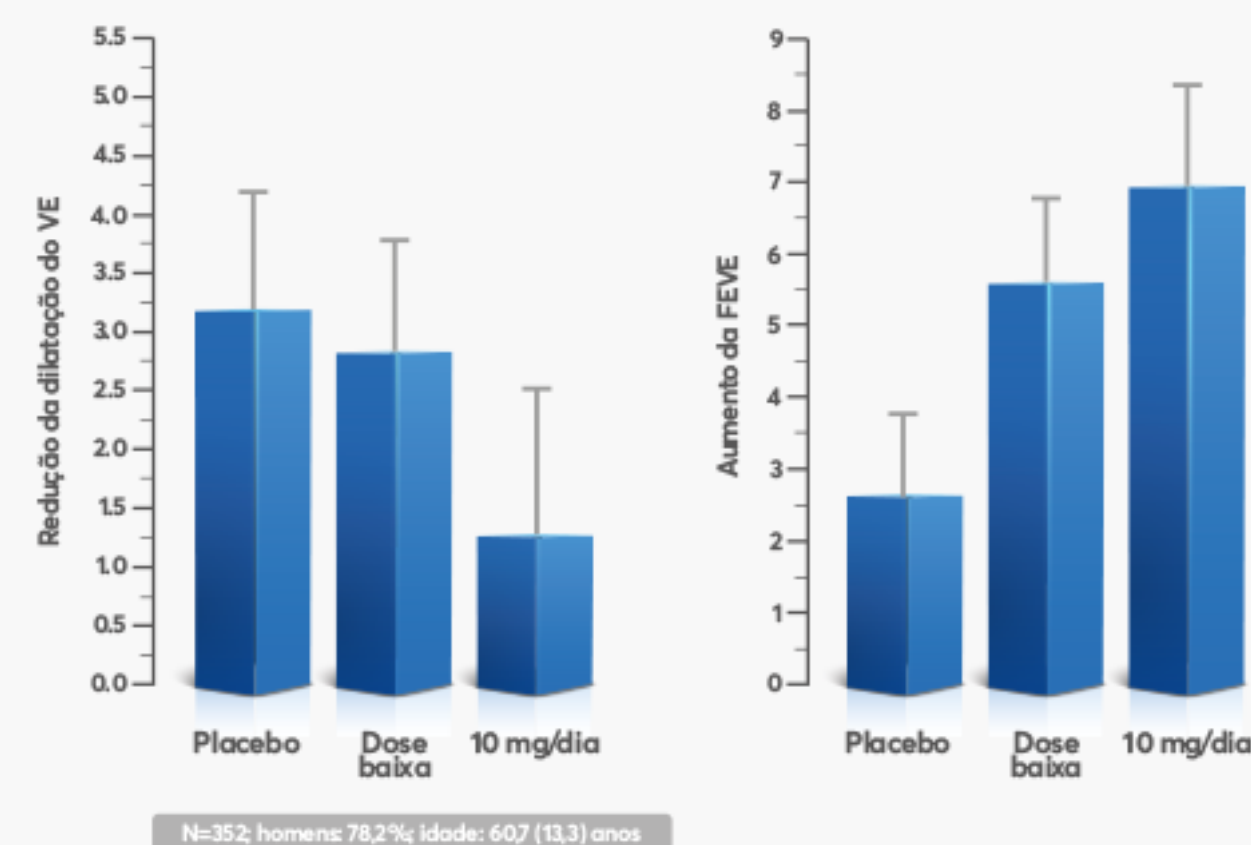
Comparação entre inibidores da ECA\* 26  
(Perfil farmacológico e evidências clínicas)



\*Figura na íntegra disponível no anexo 11. Fonte: Adaptado de Edgar et al., 2011.







## ESTUDO HEART<sup>27</sup>

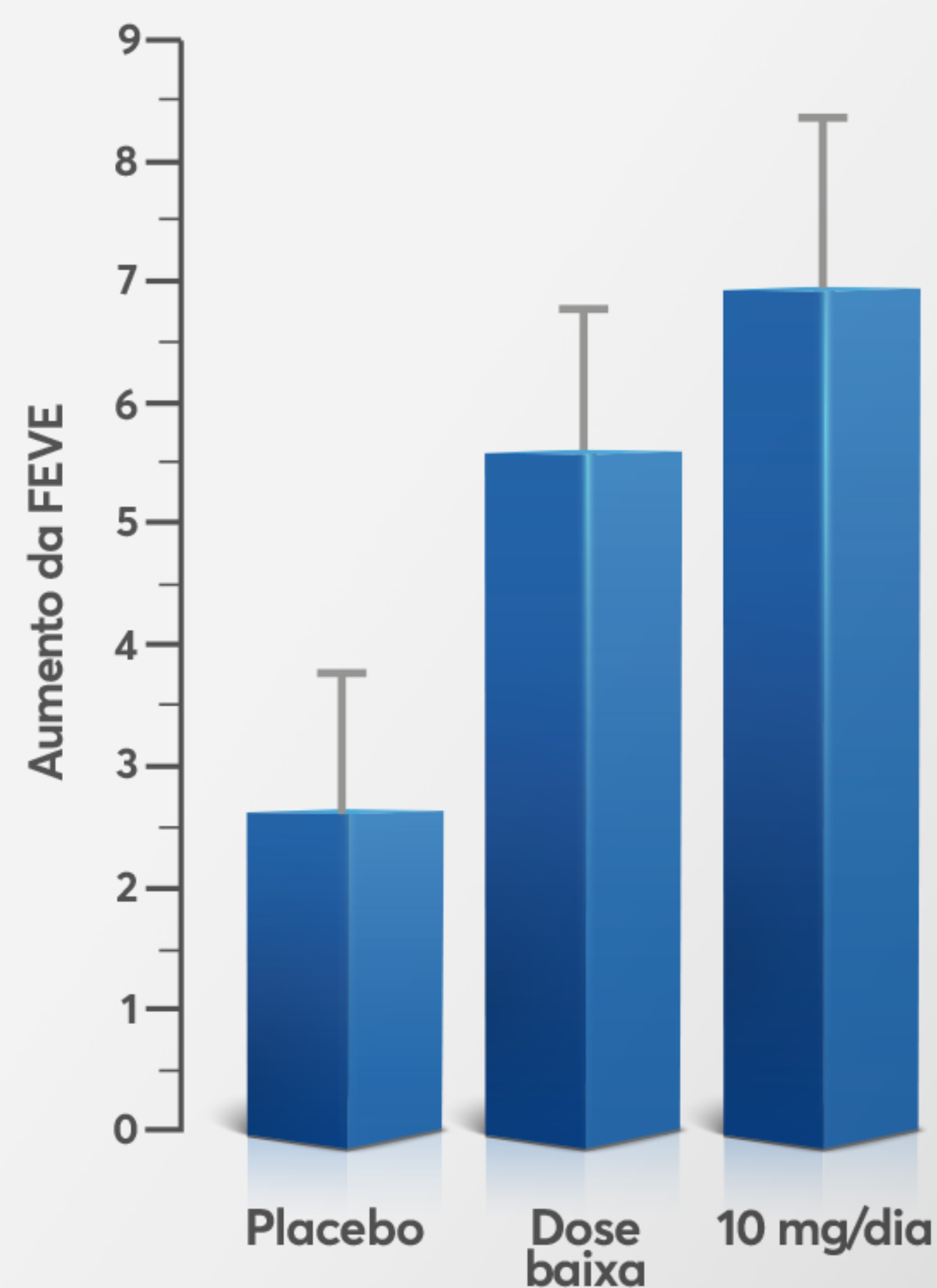
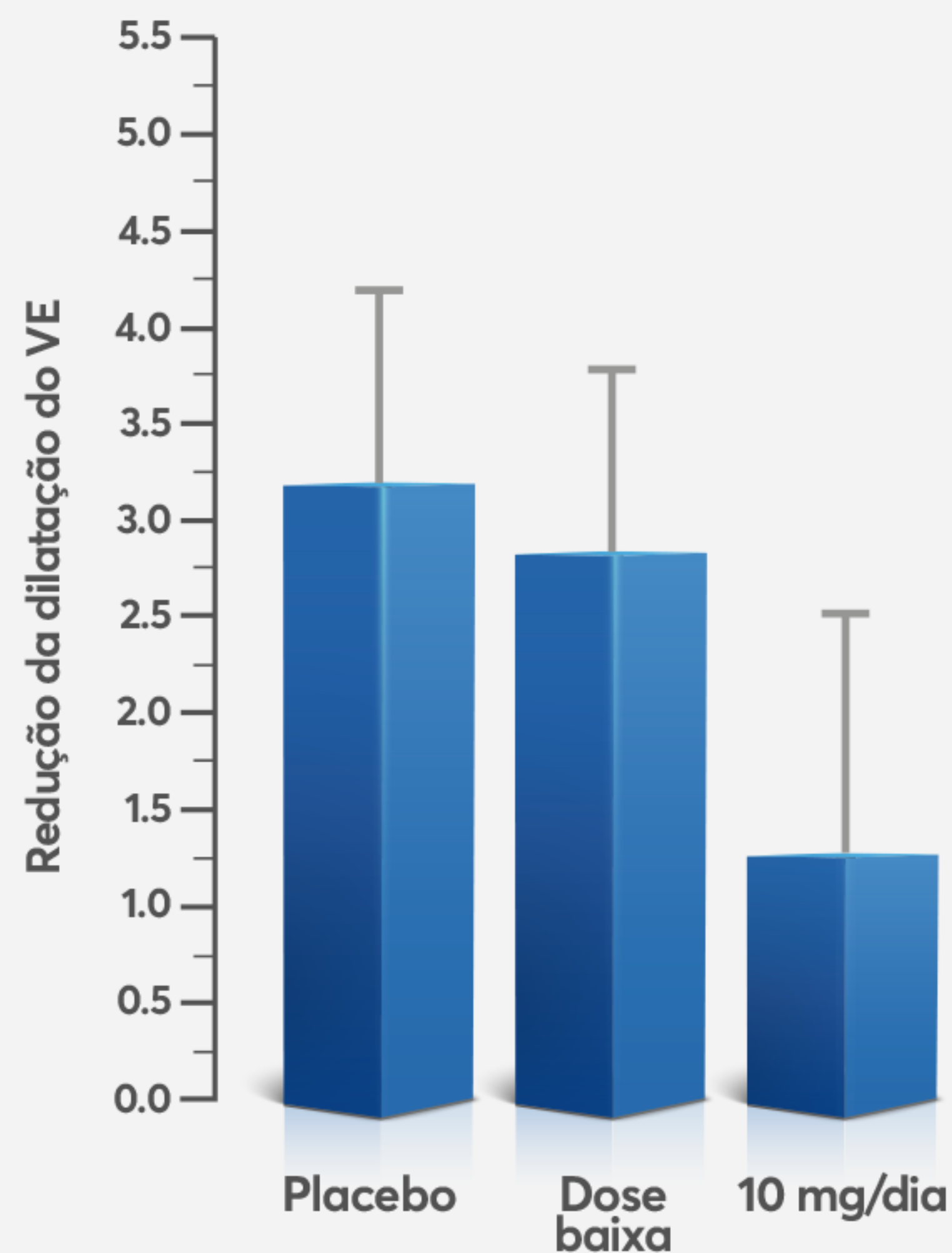
No estudo HEART em 12 semanas após um infarto do miocárdio, o Ramipril 10 mg/dia reduziu a dilatação do ventrículo esquerdo (VE) e aumentou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), protegendo contra a deterioração do músculo cardíaco.





## HEART

Diminuição da dilatação do VE e aumento da FEVE pelo Ramipril 10 mg após IAM (12 semanas)<sup>27</sup>



N=352;  
Homens: 78,2%;  
Idade: 60,7 (13,3) anos;  
Dose baixa= 0,625 mg;  
VE= Ventrículo esquerdo;  
FEVE= Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Fonte: Adaptado de Pfeffer et al., 1997.





# Referências bibliográficas

Naprix<sup>®</sup>  
ramipril

Naprix<sup>A</sup>  
ramipril + besilato de amlodipino

Naprix<sup>D</sup>  
ramipril + hidroclorotiazida

1. Naprix<sup>®</sup>. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento.
2. Naprix A<sup>®</sup>. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento.
3. Naprix D<sup>®</sup>. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento.
4. Warner GT, Perry CM. Ramipril: a review of its use in the prevention of cardiovascular outcomes. *Drugs*. 2002;62(9):1381-405.
5. Miranda RD, Mion D Jr, Rocha JC, Kohlmann O Jr, Gomes MA, Saraiva JF, et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. *Clin Ther*. 2008;30(9):1618-28.
6. Heidbreder D, Froer KL, Breitstadt A, Cairns V, Langley A, Bender N. Combination of ramipril and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension: Part 1--A double-blind, comparative, multicenter study in nonresponders to ramipril monotherapy. *Clin Cardiol*. 1992;15(12):904-10.
7. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
8. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(21):2719-28.
9. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9463):939-46.
10. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, Hall AS, Ball SG. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J*. 1997;18(1):41-51.
11. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993;342(8875):821-8.
12. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy*. *Lancet*. 1997;349(9064):1493-7.
13. Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S, et al. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation*. 2005;112(9):1339-46.
14. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
15. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation*. 2001;103(7):919-25.
16. Kjoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study (APRES). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(4):881-8.
17. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355(9200):253-9.
18. Lonn E, Shaikholeslami R, Yi Q, Bosch J, Sullivan B, Tanser P, et al. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2200-6.
19. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8.
20. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-41.
21. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J*. 2005;26(14):1369-78.
22. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, et al. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*. 2002;324(7339):699-702.
23. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001;134(8):629-36.
24. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997;349(9069):1857-63.
25. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002;288(19):2421-31. Erratum in: *JAMA*. 2006;295(23):2726.
26. Edgar L, Hogg A, Scott M, Timoney M, Mc Elnay J, Mairs J, Janknegt R. ACE inhibitors for the treatment of hypertension drug selection by means of the SOJA method. *Rev Recent Clin Trials*. 2011;6(1):69-93. Review.
27. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, Glynn RJ, LaMotte FS, Lee RT, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation*. 1997;95(12):2643-51.



## Anexo 1. Incidence of the primary outcome and deaths from any cause. (Figura na íntegra)

Outcome	Ramipril Group (N=4645) no. (%)	Placebo Group (N=4652) no. (%)	Relative Risk (95% CI)*	z Statistic	P Value†
Myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes‡	651 (14.0)	826 (17.8)	0.78 (0.70-0.86)	- 4.87	<0.001
Death from cardiovascular causes§	282 (6.1)	377 (8.1)	0.74 (0.64-0.87)	- 3.78	<0.001
Myocardial infarction§	459 (9.9)	570 (12.3)	0.80 (0.70-0.90)	- 3.63	<0.001
Stroke§	156 (3.4)	226 (4.9)	0.68 (0.56-0.84)	- 3.69	<0.001
Death from noncardiovascular causes	200 (4.3)	192 (4.1)	1.03 (0.85-1.26)	0.33	0.74
Death from any cause	482 (10.4)	569 (12.2)	0.84 (0.75-0.95)	- 2.79	0.005

Fonte: extraído de Yusuf et al., 2000.

## Anexo 2. Incidence of the secondary and other outcomes. (Figura na íntegra)

OUTCOME	RAMIPRIL GROUP (N=4645) no. (%)	PLACEBO GROUP (N=4652) no. (%)	RELATIVE RISK (95% CI)*	Z STATISTIC	P VALUE†
Secondary outcomes‡					
Revascularization	742 (16.0)	852 (18.3)	0.85 (0.77-0.94)	- 3.17	0.002
Hospitalization for unstable angina	554 (11.9)	565 (12.1)	0.98 (0.87- 1.10)	- 0.41	0.68
Complications related to diabetes§¶	299 (6.4)	354 (7.6)	0.84 (0.72-0.98)	- 2.16	0.03
Hospitalization for heart failure	141 (3.0)	160 (3.4)	0.88 (0.70-1.10)	- 1.16	0.25
Other outcomes					
Heart failure§	417 (9.0)	535 (11.5)	0.77 (0.67-0.87)	- 4.09	<0.001
Cardiac arrest	37 (0.8)	59 (1.3)	0.62 (0.41-0.94)	- 2.28	0.02
Worsening angina§	1107 (23.8)	1220 (26.2)	0.89 (0.82-0.96)	- 2.91	0.004
New diagnosis of diabetes	102 (3.6)	155 (5.4)	0.66 (0.51-0.85)	- 3.31	<0.001
Unstable angina with electrocardiographic changes‡	175 (3.8)	180 (3.9)	0.97 (0.79-1.19)	- 0.30	0.76

Fonte: extraído de Yusuf et al., 2000.



### Anexo 3. Clinical outcomes for ramipril and placebo groups. (Figura na íntegra)

Outcome	Ramipril (n=1808)	Placebo (n=1769)	Relative risk reduction (95% CI)	p
<b>Primary outcome</b>				
Combined	277 (15.3%)	351 (19.8%)	25% (12 to 36)	0.0004
Myocardial infarction	185 (10.2%)	229 (12.9%)	22% (6 to 36)	0.01
Stroke	76 (4.2%)	108 (6.1%)	33% (10 to 50)	0.0074
Cardiovascular death	112 (6.2%)	172 (9.7%)	37% (21 to 51)	0.0001
<b>Secondary outcomes</b>				
Total mortality	196 (10.8%)	248 (14.0%)	24% (8 to 37)	0.004
Unstable angina*	213 (11.8%)	207 (11.7%)	0 (-21 to 17)	0.99
Heart failure*	81 (4.5%)	79 (4.5%)	1% (-34 to 28)	0.93
Revascularisation	254 (14.0%)	291 (16.4%)	17% (2 to 30)	0.031
Overt nephropathy†	117 (6.5%)	149 (8.4%)	24% (3 to 40)	0.027
<b>Other outcomes</b>				
Any heart failure	198 (11.0%)	236 (13.3%)	20% (4 to 34)	0.019
Transient ischaemic attacks	80 (4.4%)	104 (5.9%)	26% (1 to 45)	0.04
Worsening angina	363 (20.1%)	397 (22.4%)	13% (0 to 24)	0.057
Laser therapy‡	170 (9.4%)	186 (10.5%)	22% (-9 to 28)	0.24
Dialysis	10 (0.5%)	8 (0.5%)	-20% (-205 to 53)	0.70
Overt nephropathy, † laser therapy, or dialysis	273 (15.1%)	312 (17.6%)	16% (1 to 29)	0.036

\*Requiring admission. †Based on positive 24 h urine collection or albumin/creatinine ratio  $\geq 36$  mg/mmol if no 24 h urine available. ‡Laser therapy for retinopathy.

Fonte: extraído de HOPE study investigators, 2000.

### Anexo 4. Effects of ramipril on left ventricular mass and function. (Figura na íntegra)

**Table 4.** Effects of Ramipril on Left Ventricular Mass and Function

	Placebo n = 151	Ramipril 2.5 mg/day n = 149	Ramipril 10 mg/day n = 146	p for Trend*
$\Delta$ LVM (g)	8.21 $\pm$ 4.01	7.86 $\pm$ 3.54	-3.53 $\pm$ 4.40†	0.03
$\Delta$ LVMI (g/m <sup>2</sup> )	3.98 $\pm$ 2.08	4.16 $\pm$ 1.86	-2.02 $\pm$ 2.25†	0.02
$\Delta$ LVEDV (ml)	4.16 $\pm$ 2.55	-0.43 $\pm$ 2.75	-5.90 $\pm$ 2.93†	0.02
$\Delta$ LVESV (ml)	5.31 $\pm$ 1.67	2.90 $\pm$ 1.45	-1.90 $\pm$ 1.55‡	0.001
$\Delta$ LVEF (%)	-2.02 $\pm$ 0.72	-1.54 $\pm$ 0.74	-0.17 $\pm$ 0.72†	0.01
$\Delta$ WMS	0.05 $\pm$ 0.01	0.029 $\pm$ 0.01	0.018 $\pm$ 0.01§	0.06
NWMAB	31 (20.8%)	30 (20.4%)	23 (15.8%)	0.24

Values are means  $\pm$  SEM; all changes ( $\Delta$ ) in echocardiographic measurements are calculated as study end minus baseline values. \*Corrected for baseline value; †p < 0.05 for the comparison of ramipril 10 mg/day versus placebo; ‡p < 0.01 for the comparison of ramipril 10 mg/day versus placebo; §p = 0.06 for the comparison of ramipril 10 mg/day versus placebo.

$\Delta$ LVEDV = change in left ventricular end-diastolic volume measured by two-dimensional echocardiography;  $\Delta$ LVEF = change in left ventricular ejection fraction measured by two-dimensional echocardiography;  $\Delta$ LVESV = change in left ventricular end-systolic volume measured by two-dimensional echocardiography;  $\Delta$ LVM = change in left ventricular mass measured by M-mode echocardiography;  $\Delta$ LVMI = change in left ventricular mass index measured by M-mode echocardiography;  $\Delta$ WMS = change in wall motion score; NWMAB = new wall motion abnormalities.

Fonte: extraído de Lonn et al., 2004.





**Anexo 5.** Impact of ramipril on stroke subdivided by non-fatal and fatal stroke, subtype of stroke, and presence or absence of functional impairment. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise. (Figura na íntegra)

Outcome	Ramipril (n=4645)	Placebo (n=4652)	Relative risk (95% CI)
Total strokes	156 (3.4)	226 (4.9)	0.68 (0.56 to 0.84)
Non-fatal:	139 (3.0)	182 (3.9)	0.76 (0.61 to 0.94)
No functional impairment	49 (1.1)	80 (1.7)	0.61 (0.43 to 0.87)
Some functional impairment*	85 (1.8)	108 (2.3)	0.78 (0.59 to 1.04)
Fatal	17 (0.4)	44 (1.0)	0.39 (0.22 to 0.67)
<b>Subtype of stroke</b>			
Ischaemic	101 (2.2)	157 (3.4)	0.64 (0.50 to 0.82)
Non-ischaemic†:	63 (1.4)	78 (1.7)	0.80 (0.57 to 1.12)
Haemorrhagic	12 (0.26)	16 (0.34)	0.74 (0.35 to 1.57)
Uncertain aetiology	52 (1.1)	65 (1.4)	0.79 (0.55 to 1.14)

\*Any impairment from functional impairment that does not limit daily activities to assistance needed for all activities of daily living.

†Stroke of haemorrhagic or uncertain aetiology.

**Table 2** Details of cognitive and motor changes (24 hours after stroke) associated with stroke in patients with an event.\* Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

Outcome	Ramipril (n=4645)	Placebo (n=4652)	Relative risk (95% CI)
Change in cognition	28 (0.6)	47 (1.1)	0.59 (0.37 to 0.94)
Change in consciousness	19 (0.4)	28 (0.6)	0.67 (0.38 to 1.20)
Ocular or visual symptoms	30 (0.7)	33 (0.7)	0.90 (0.55 to 1.47)
Weakness in face or limb	92 (2.0)	127 (2.7)	0.72 (0.55 to 0.94)
Sensory symptoms	51 (1.1)	45 (1.0)	1.12 (0.75 to 1.67)
Dysarthria/dysphasia	49 (1.1)	71 (1.5)	0.68 (0.48 to 0.98)
Dysphagia	19 (0.4)	33 (0.7)	0.57 (0.32 to 1.0)

\*Data were collected for all but 11 patients who had a stroke; five of the 11 died.

Fonte: extraído de de Bosch et al., 2002.

**Anexo 6.** Cause of death in study patients according to treatment group. (Figura na íntegra)

	Number of Patients		% Risk Reduction (95% CI)	p Value
	Ramipril N = 80	Placebo N = 79		
All deaths	2	8	76 (-1-92)	0.053
Cardiovascular*	1	8	88 (24-94)	0.018
Cardiac death	1	7	86 (14-95)	0.032
Sudden death/fatal AMI†				
Without progressive heart failure	1	6	84 (-3-95)	0.054
Sudden death				
With progressive heart failure	0	1	—	—
Stroke	0	1	—	—
Noncardiovascular‡	1	0	—	—

\*Cardiovascular death includes cardiac death and fatal stroke. †One case of fatal AMI within 6 h of onset of symptoms.

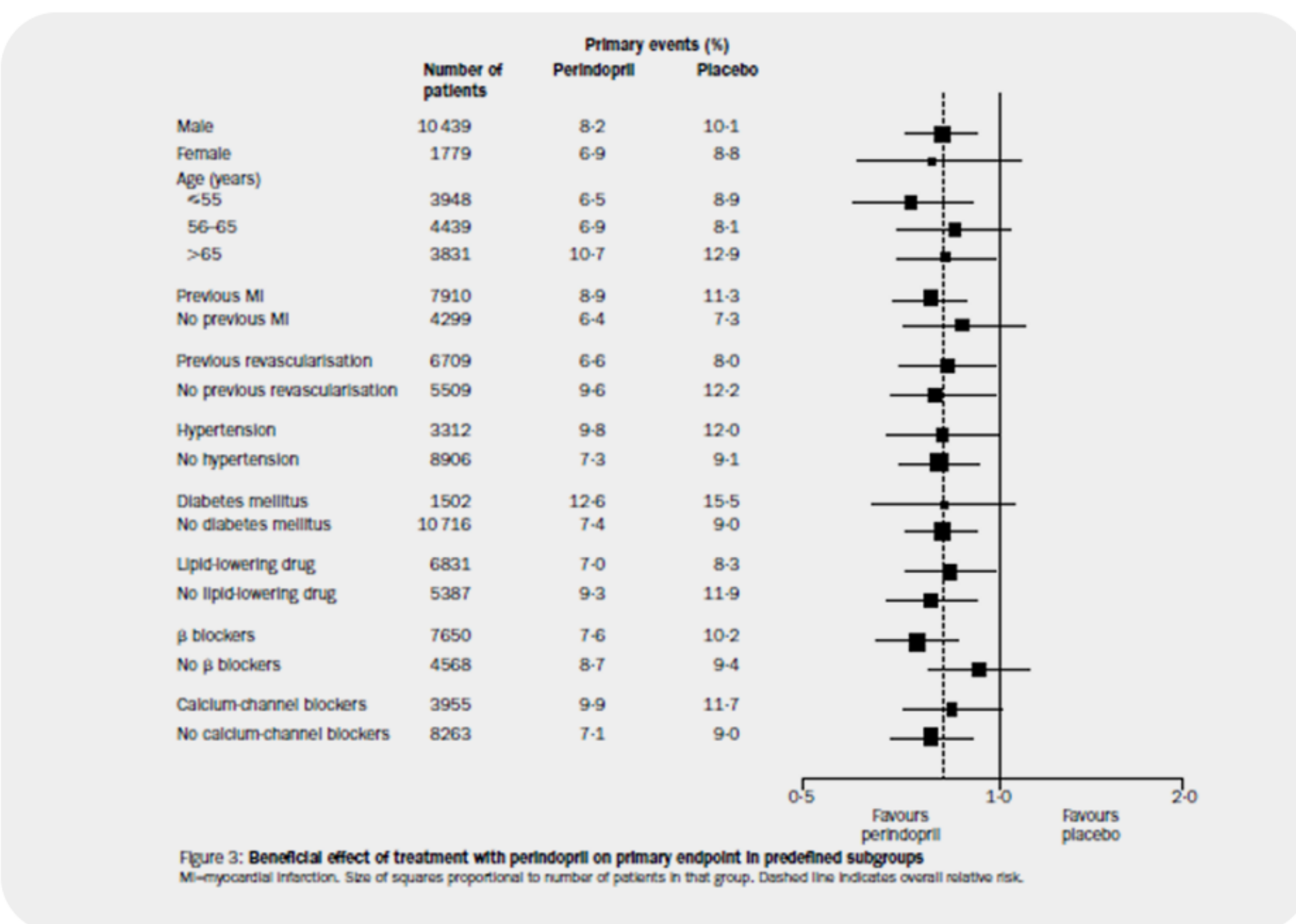
‡Esophageal cancer. — = not relevant; AMI = acute myocardial infarction.

Fonte: extraído de Kjoller-Hansen et al., 2000.





**Anexo 7.** Beneficial effect of treatment with perindopril on primary endpoint in predefined subgroups. (Figura na íntegra)



Fonte: extraído de Yusuf et al., 2000.

**Anexo 8.** Incidence of the primary outcome and of deaths from any cause. (Figura na íntegra)

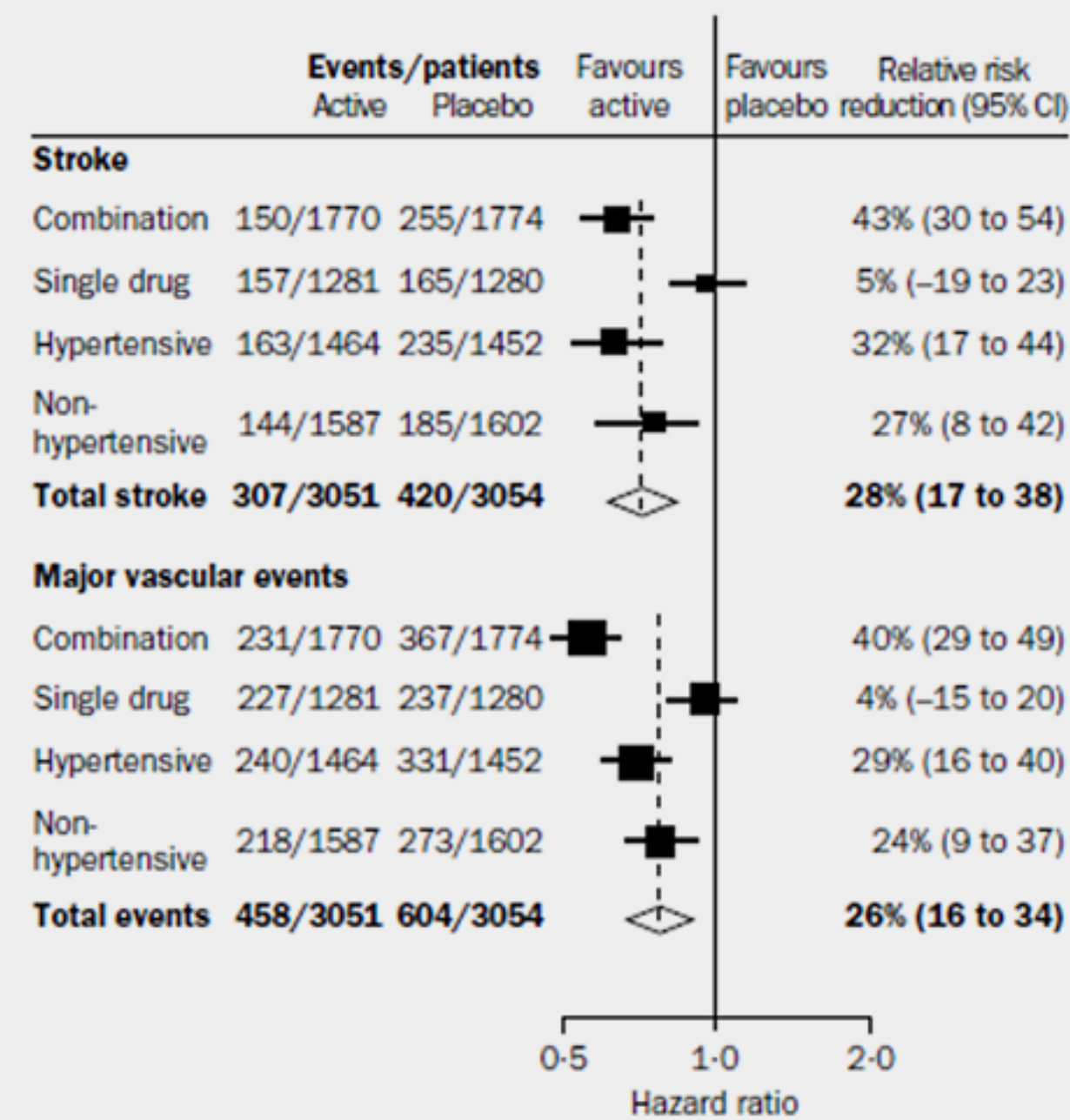
OUTCOME	RAMIPRIL GROUP (N=4645)	PLACEBO GROUP (N=4652)	RELATIVE RISK (95% CI)*	Z STATISTIC	P VALUE†
	no. (%)				
Myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes‡	651 (14.0)	826 (17.8)	0.78 (0.70–0.86)	–4.87	<0.001
Death from cardiovascular causes§	282 (6.1)	377 (8.1)	0.74 (0.64–0.87)	–3.78	<0.001
Myocardial infarction§	459 (9.9)	570 (12.3)	0.80 (0.70–0.90)	–3.63	<0.001
Stroke§	156 (3.4)	226 (4.9)	0.68 (0.56–0.84)	–3.69	<0.001
Death from noncardiovascular causes	200 (4.3)	192 (4.1)	1.03 (0.85–1.26)	0.33	0.74
Death from any cause	482 (10.4)	569 (12.2)	0.84 (0.75–0.95)	–2.79	0.005

\*CI denotes confidence interval.  
†P values were calculated with use of the log-rank test.  
‡In the substudy, 34 of 244 patients (13.9 percent) assigned to take a low dose of ramipril (2.5 mg per day) reached the composite end point, as compared with 31 of 244 assigned to take 10 mg of ramipril per day (12.7 percent) and 41 of 244 assigned to placebo (16.8 percent). The inclusion of the data from the low-dose group did not change the overall results (relative risk of the primary outcome, 0.78; 95 percent confidence interval, 0.70 to 0.86).  
§All patients with this outcome are included.

Fonte: extraído de Fox et al., 2003.



**Anexo 9.** Effects of study treatment on stroke and major vascular events in subgroups of patients. (Figura na íntegra)

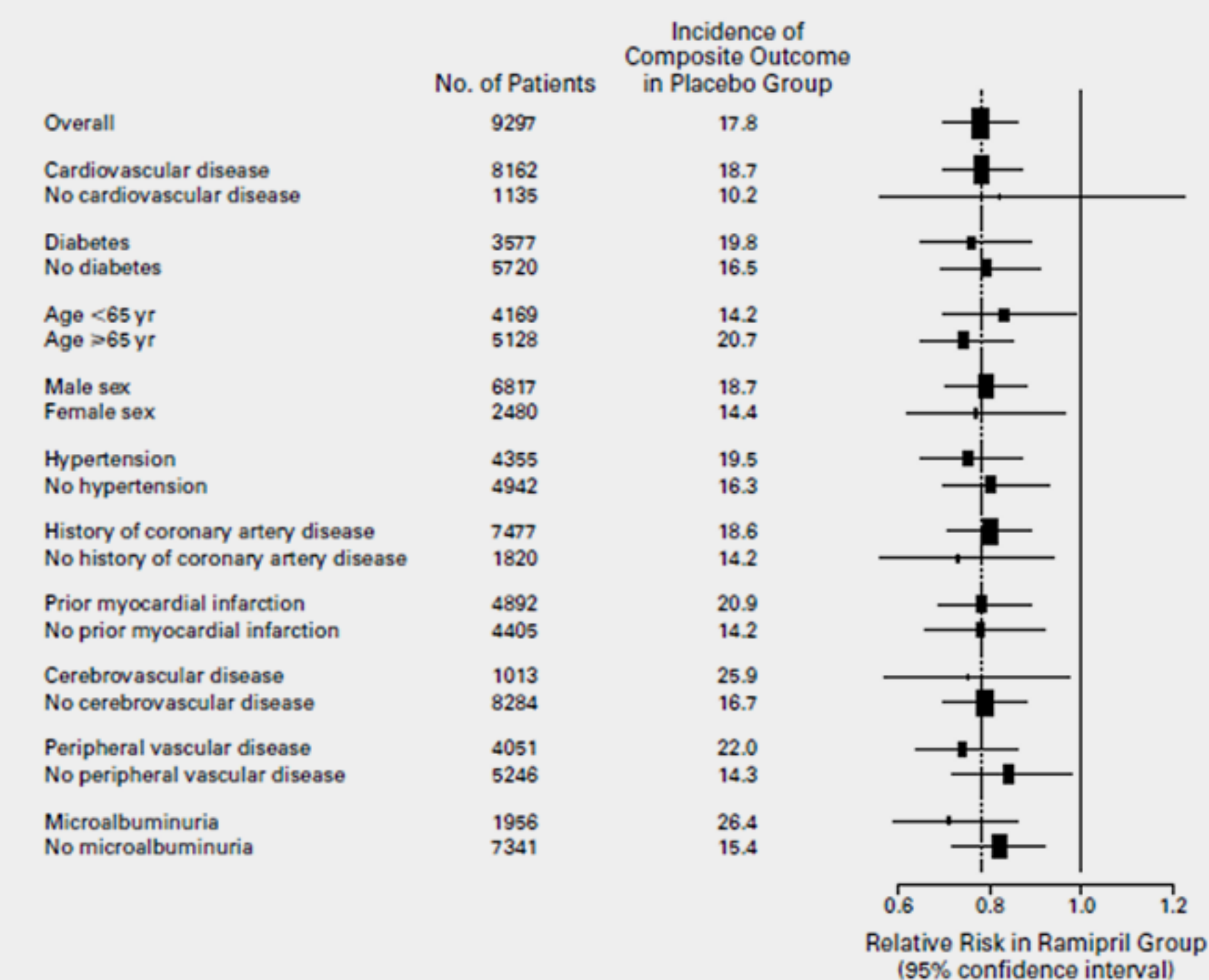


**Figure 5: Effects of study treatment on stroke and major vascular events in subgroups of patients**

Hazard ratios (and 95% CIs) for hypertensive and non-hypertensive subgroups standardised to study-wide proportions of patients for whom combination or single drug therapy was planned. p values for homogeneity (combination therapy vs single drug therapy) both <0.001. p values for homogeneity (hypertensive vs non-hypertensive) both >0.6. Conventions as in figure 4.

Fonte: extraído de PROGRESS Collaborative Group, 2001.

**Anexo 10.** The beneficial effect of treatment with Ramipril on the composite outcome of myocardial infarction, stroke or death from cardiovascular causes overall and in various predefined subgroups. (Figura na íntegra)



**Figure 2.** The Beneficial Effect of Treatment with Ramipril on the Composite Outcome of Myocardial Infarction, Stroke, or Death from Cardiovascular Causes Overall and in Various Predefined Subgroups. Cerebrovascular disease was defined as stroke or transient ischemic attacks. The size of each symbol is proportional to the number of patients in each group. The dashed line indicates overall relative risk.

Fonte: extraído de de Yusuf et al., 2000.





**Anexo 11.** SOJA score for ACE Inhibitors in Hypertension. (Figura na íntegra)

**Table 7. SOJA score for ACE Inhibitors in Hypertension**

Drug	Form	Ind	Var	Int	TPR	Eff	Side	Dos	Doc	Clin	Score
Captopril	16	17	35	32	4	150	105	80	100	182	721
Cilazepril	12	11	28	32	12	175	105	100	100	0	575
Enalapril	16	11	30	36	12	175	105	90	100	156	731
Fosinopril	12	11	30	36	8	175	105	100	85	26	588
Imidapril	12	8	26	36	16	175	105	100	86	0	564
Lisinopril	16	17	25	36	8	175	105	100	100	156	738
Moexipril	12	8	26	32	0	175	105	100	88	0	546
Perindopril	16	14	32	32	20	175	105	100	100	156	750
Quinapril	16	11	28	36	4	175	105	100	100	39	614
Ramipril	12	20	36	36	12	175	105	100	100	260	856
Trandolapril	12	11	37	36	20	175	105	100	99	26	621

Fonte: extraído de Edgar et al., 2011.





## **NAPRIX® - ramipril - 2,5; 5,0 e 10 mg com 30 comprimidos. USO ADULTO. USO ORAL.**

**Indicações:** Hipertensão arterial; insuficiência cardíaca; redução da mortalidade em pacientes pós-infarto do miocárdio; redução da necessidade de revascularização miocárdica. Tratamento de nefropatia em diabéticos e não diabéticos; Prevenção de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e de morte cardiovascular (CV). **Contraindicações:** Naprix® é contraindicado: em pacientes com hipersensibilidade ao ramipril, aos inibidores da ECA ou a qualquer componente da formulação; se houver histórico de angioedema; na estenose significativa da artéria renal, bilateral ou unilateral em rim único; em pacientes hipotensos ou hemodinamicamente instáveis; durante a gravidez. Deve-se evitar o uso concomitante de inibidores da ECA e tratamentos que utilizem circulação extracorpórea, incluindo diálise e hemofiltração, com certas membranas de alto fluxo (por exemplo: poliácridonitrila, sulfato de dextrano), pois podem ocorrer reações anafilactoides severas. **Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Precauções e advertências - Advertências: Angioedema de cabeça, pescoço ou extremidades:** caso ocorra angioedema durante o tratamento com inibidor da ECA, o mesmo deve ser interrompido imediatamente. **Angioedema intestinal:** angioedema intestinal tem sido relatado em pacientes tratados com inibidores da ECA. **Crianças e nefropatas avançados:** não existem dados suficientes sobre o uso de Naprix® em crianças ou pacientes com depuração de creatinina <20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou em diálise. **Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):** O duplo bloqueio do SRAA pela combinação de Naprix® com um antagonista do receptor de angiotensina II ou alisquireno não é recomendado devido ao risco de hipotensão, hipercalemia e de alterações da função renal. **Monitoração da função renal:** recomenda-se monitorização da função renal, principalmente nas primeiras semanas de tratamento com um inibidor da ECA. **Monitoração eletrolítica:** recomenda-se monitoração regular do potássio e sódio séricos. **Monitoração hematológica:** a contagem de leucócitos deve ser monitorizada para detectar uma possível leucopenia. **Gravidez e lactação:** Naprix® não deve ser administrado durante a gravidez (vide “Contraindicações”). Se a paciente engravidar durante o tratamento, Naprix® deve ser substituído por uma opção sem antagonista do SRAA. **Pacientes com SRAA hiperestimulado:** em pacientes que utilizam diuréticos ou apresentam disfunção renal, a introdução de um antagonista do SRAA pode induzir hipotensão arterial significativa. Deve-se suspender o diurético 24 a 48 horas antes e somente reintroduzi-lo após mais 48 horas. Caso não seja possível, iniciar Naprix® em baixa dose, preferencialmente ao deitar, que deve ser escalonada mais lentamente. (vide “Posologia e Modo de usar”). **Doenças hepáticas:** em pacientes com disfunção hepática, a resposta ao tratamento com Naprix® pode estar reduzida ou aumentada. Em casos de cirrose hepática severa, com edema e/ou ascite, o SRAA pode estar significativamente ativado; deve-se ter cautela especial no tratamento destes pacientes (vide “Posologia e Modo de usar”). **Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas:** este agente pode prejudicar a habilidade de concentração e de reação do paciente, sobretudo no início do tratamento, e deve ser utilizado com cautela em situações em que estas habilidades são importantes (por exemplo: dirigir veículos ou operar máquinas). **Interações com medicamentos, alimentos e álcool: Associações contraindicadas:** Tratamentos extracorpóreos, como diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (por exemplo: poliácridonitrila ou sulfato de dextrano) pelo risco de reações anafilactoides severas (vide “Contraindicações”). **Antagonistas do SRAA:** o uso de Naprix® em combinação com antagonistas do SRAA deve ser evitado (vide “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”). **Associações medicamento-medicamento não-recomendadas. Sais de potássio e diuréticos poupadores de potássio ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico:** existe risco de hipercalemia. Utilizar com cautela. O potássio sérico deve ser monitorado. **Associações medicamento-medicamento que exigem precauções no uso: agentes anti-hipertensivos (por exemplo: diuréticos) e outras substâncias com potencial anti-hipertensivo (por exemplo: nitratos, antidepressivos tricíclicos e anestésicos):** a potencialização do efeito anti-hipertensivo pode ser observada (em relação aos diuréticos: vide “Advertências e precauções”, “Reações adversas” e “Posologia”). Recomenda-se monitorização regular do sódio sérico em pacientes que utilizam diuréticos. **Vasoconstritores simpatomiméticos:** podem reduzir o efeito anti-hipertensivo de Naprix®. **Alopurinol, imunossuppressores, corticosteroides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que podem alterar o perfil hematológico:** aumento da probabilidade de reações hematológicas (vide “Precauções”). **Sais de lítio:** pode haver aumento dos níveis séricos de lítio e da toxicidade relacionada ao lítio. Os níveis de lítio devem ser monitorados. **Associações medicamento - medicamento e medicamento -Anti-inflamatórios não-esteroidais e ácido acetilsalicílico:** a atenuação do efeito anti-hipertensivo do Naprix® pode ser observada, além de poder ocorrer piora da função renal. **Heparina:** possível aumento da concentração de potássio sérico. **Álcool:** aumento da vasodilatação. Naprix® pode potencializar o efeito do álcool. **Terapia dessensibilizante:** a possibilidade de reações a veneno de insetos e a outros alérgenos pode aumentar pela inibição da ECA. **Reações Adversas e alterações de exames laboratoriais:** A frequência de reações adversas é definida pela seguinte convenção: Reação muito comum (≥ 1/10); Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10); Reação incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); Reação rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); Reação muito rara (< 1/10.000); Não conhecido (não pode ser estimado pelos dados disponíveis). Dentro da frequência de cada grupamento, os efeitos indesejáveis estão descritos em ordem decrescente de gravidade. **Reações adversas comuns:** cefaleia, tonturas, hipotensão, dor no peito, fadiga, tosse seca, dispnéia, dispepsia, desconforto abdominal, rash cutâneo e mialgia. **Reações adversas incomuns:** isquemia miocárdica, taquiarritmia, edema periférico, eosinofilia, tonturas, boca seca, perda de apetite, gastrite, disgeusia, pancreatite, angioedema intestinal, constipação, visão borrada, prurido, sudorese, artralgia, rubor, angioedema, broncoespasmo e congestão nasal. **Reações adversas raras:** leucopenia, neutropenia, agranulocitose, plaquetopenia, queda de hemácias e do hematócrito. Conjuntivite, acufênios (zumbido) e diminuição de acuidade auditiva. Glossite, dermatite esfoliativa, urticária, vasculite e lesão hepática. **Incidência desconhecida:** depleção de medula óssea, anemia hemolítica, isquemia cerebral, diminuição de habilidade psicomotora, queimação e parosmia (alteração do olfato com percepção de cheiros estranhos). Estomatite, psoríase, pênfigo, fenômeno de Raynaud, ginecomastia, necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson. **Posologia - Modo de usar:** a absorção de ramipril não é significativamente afetada por alimentos. **Posologia:** o tratamento com Naprix® é geralmente de longo prazo. **Tratamento da hipertensão arterial:** recomenda-se que Naprix® seja iniciado na dose de 2,5 a 5 mg/dia e, se necessário, aumentado para 10 mg/dia, a critério médico. A dose usual de manutenção é de 2,5 a 10 mg/dia. Para a redução do risco CV, em pacientes com histórico de doença coronária, cerebrovascular, periférica ou com vários fatores de risco CV associados, a dose de manutenção recomendada é de 10 mg/dia. **Tratamento da insuficiência cardíaca:** a dose de manutenção recomendada é 10 mg/dia. **Tratamento na doença coronária, cerebrovascular ou periférica:** a dose de manutenção recomendada é 10 mg/dia. **Tratamento da nefropatia glomerular manifesta e da nefropatia incipiente:** a dose deve ser ajustada de acordo com a função renal e a potassemia. No entanto, a dose de 10 mg/dia confere maior efeito protetor renal. **Risco de uso por via de administração não recomendada:** não há estudos sobre os efeitos de Naprix® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral. **Este medicamento não deve ser mastigado. Reg. MS 1.0033.0086/Farm. Resp.: Cintia Delphino de Andrade CRF-SP nº 25.125 LIBBS FARMACÊUTICA LTDA/CNPJ 61.230.314/0001-75/Rua Alberto Correia Francfort, 88/Embu das Artes-SP/Indústria Brasileira/NAPRIX 2,5 e 5,0 mg -MB01-15/Serviço de Atendimento LIBBS: 0800-0135044. ESTE PRODUTO é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A persistirem os sintomas, o médico deve ser consultado. Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica, mediante solicitação.**

**CONTRAINDICAÇÃO:** HIPERSENSIBILIDADE AO RAMIPRIL, INIBIDORES DA ECA OU A QUALQUER COMPONENTE DA FORMULAÇÃO; **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** TRATAMENTOS EXTRACORPÓREOS, COMO DIÁLISE OU HEMOFILTRAÇÃO COM CERTAS MEMBRANAS DE ALTO FLUXO. **REAÇÃO ADVERSA:** CEFALEIA.





**NAPRIX A® - ramipril + besilato de anlodipino - 2,5 mg + 5 mg ou 5 mg + 5 mg ou 10 mg + 5 mg ou 10 mg + 10 mg com 30 cápsulas. USO ADULTO. USO ORAL.**

**Indicações:** tratamento da hipertensão arterial e de pacientes com indicação para utilizar a associação. **Contraindicações:** hipersensibilidade ao ramipril ou ao anlodipino; aos inibidores da ECA; aos diidropiridínicos. Antecedente de angioedema induzido por inibidores da ECA; angioedema hereditário ou idiopático. Gravidez e amamentação. Estenose hemodinamicamente significativa da artéria renal (bilateral ou em rim único); hipotensão arterial significativa ou hemodinamicamente instável. Insuficiência renal grave; diálise com membranas de alto fluxo com sulfato de dextrano. **Precauções e advertências:** terapia dessensibilizante: aumento da possibilidade de reações anafiláticas e anafilactoides causadas pelo veneno de insetos ou por outros alérgenos. Poderão ocorrer reações anafilactoides em pacientes que estejam em tratamento de dessensibilização com *Venoma hymenoptera* ou em diálise com membranas de alto fluxo que recebem inibidores da ECA. Há risco de angioedema de face, extremidades, lábios, língua, glote e laringe. Se ocorrer estridor de laringe ou edema de face, língua ou glote, suspender imediatamente o medicamento. Há risco de hipotensão arterial, especialmente em pacientes desidratados, em dieta hipossódica, em programa de diálise ou com baixo nível sanguíneo de sódio. Pacientes que utilizam diurético devem suspendê-lo 24 a 48 horas antes de iniciar um inibidor da ECA e somente voltar a utilizá-lo 24 a 48 horas após. Na impossibilidade de suspensão do diurético, iniciar o tratamento com dose baixa, na hora de deitar, e aumentá-la lentamente. Pacientes submetidos a cirurgia/anestesia podem sofrer hipotensão excessiva, corrigível pela reposição de líquido. Hipotensão arterial induzida pelo anlodipino é mais rara. Insuficiência cardíaca: esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados pelo risco de hipotensão arterial e de indução ou agravamento de insuficiência renal. Indução ou agravamento de angina do peito pode ocorrer durante a introdução ou o aumento da dose de anlodipino. Estenose aórtica severa: esses pacientes podem sofrer hipotensão arterial grave induzida pelo uso de vasodilatadores como o anlodipino. Neutropenia e agranulocitose: pode ocorrer agranulocitose ou depleção da medula óssea. Em pacientes com insuficiência renal, ou na presença de doença vascular colágeno-induzido, este risco aumenta mais significativamente. Morbimortalidade fetal/neonatal: inibidores da ECA podem causar graves complicações ou morte fetal quando administrados a mulheres grávidas. Na suspeita ou confirmação de gravidez, o tratamento deve ser suspenso de imediato. Insuficiência hepática: o uso de inibidores da ECA foi associado a uma síndrome que começa com icterícia colestática e pode culminar com necrose hepática fulminante. Na ocorrência de icterícia ou de elevação das enzimas hepáticas, o tratamento precisa ser suspenso. Hipercalemia: pode ocorrer elevação dos níveis séricos de potássio, especialmente quando se utiliza suplementação de potássio ou diuréticos poupadores de potássio, bem como na presença de insuficiência renal. Agravamento de função renal: pode ocorrer, especialmente, nas formas mais graves de insuficiência renal preexistente ou em casos de estenose de artéria renal. Pode ocorrer tosse. **Risco de uso por via de administração não recomendada:** por segurança, e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser feita apenas por via oral. **Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos. Gravidez e lactação:** ramipril – Categoria de risco na gravidez: D; besilato de anlodipino – Categoria de risco na gravidez: **C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Interações com medicamentos, alimentos e álcool:** **diuréticos:** podem causar hipotensão arterial e, eventualmente, choque. **Suplementação de potássio e diuréticos poupadores de potássio:** podem aumentar o risco de hipercalemia. **Diuréticos de alça e tiazídicos:** os inibidores da ECA minimizam a hipopotassemia induzida por esses agentes. **lítio:** pode ocorrer aumento dos níveis séricos de lítio. **Betabloqueadores:** pode ocorrer hipotensão arterial significativa e indução ou agravamento de insuficiência cardíaca. **Diidropiridínico:** podem aumentar a concentração sérica dos betabloqueadores, levando à hipotensão grave durante indução anestésica com fentanila. **Anti-inflamatórios não hormonais:** podem reduzir a eficácia anti-hipertensiva e natriurética dos inibidores da ECA e induzir bradicardia significativa secundária à hipercalemia. **Anticoagulantes orais:** risco de hemorragia digestiva alta. Inibidores da ECA podem ser administrados em associação com anticoagulantes orais, tiazídicos, betabloqueadores, antagonistas de cálcio, cimetidina, diuréticos de alça, digoxina, hidralazina e naproxeno, sem risco aparente de interações adversas significativas. O anlodipino foi administrado, em estudos clínicos randomizados, associado a tiazídicos, inibidores da ECA, nitratos de liberação programada, nitroglicerina sublingual, digoxina, anti-inflamatórios não hormonais, antibióticos e hipoglicemiantes orais, com bom perfil de segurança. Dados obtidos in vitro indicam que o anlodipino não altera a ligação às proteínas plasmáticas de fármacos como digoxina, fenitoína, varfarina e indometacina. **Reações adversas e alterações de exames laboratoriais:** edema periférico, rubor, taquicardia reflexa, palpitações, angina. Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, descoloração da pele, urticária, pele seca, alopecia, dermatite, fotossensibilidade, psoríase, exacerbação de acne, hiperpigmentação. Ginecomastia, hipercalemia, hiperuricemia, hipoglicemia, hiponatremia. Dor abdominal, hiperplasia gengival, náusea, alteração do paladar, anorexia, constipação, dispepsia, disfagia, diarreia, flatulência, vômito, gastrite, pancreatite, aumento do apetite, angioedema intestinal. Agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia, púrpura. Elevação sérica de alanina transferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina e de bilirrubinas; icterícia, anorexia, colestase, insuficiência hepática aguda. Dor muscular, artralgia, artrose, mialgia. Dor de cabeça, distúrbios do sono, depressão, ansiedade, tremores, reações extrapiramidais, sintomas parkinsonianos, parestesia, astenia, vertigem, insônia, nervosismo, apatia, amnésia, agitação. Alteração visual, dor nos olhos, conjuntivite, diplopia, olhos secos, alteração da acomodação da visão. Ototoxicidade, zumbidos. Nefrite intersticial, poliúria, nictúria, enurese, ginecomastia unilateral. Disfunção sexual. Dispneia, tosse, edema pulmonar, epistaxe, edema de laringe. **Posologia:** doses diárias de 2,5 mg a 10 mg. Pacientes idosos ou com insuficiência hepática devem ser monitorados e iniciar o tratamento com a dose menor. **Reg. MS 1.0033.0096/Farm. resp.: Cintia Delphino de Andrade CRF-SP nº 25.125 LIBBS FARMACÊUTICA LTDA/CNPJ 61.230.314/0001-75/Rua Alberto Correia Francfort, 88/Embu das Artes-SP/Indústria brasileira /NAPRIX A-MB01-15/Serviço de Atendimento LIBBS: 0800-0135044. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. NAPRIX A® é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. A persistirem os sintomas, o médico deve ser consultado. Documentação Científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica, mediante solicitação.**

**CONTRAINDICAÇÃO:** HIPERSENSIBILIDADE AO RAMIPRIL OU AO ANLODIPINO; AOS INIBIDORES DA ECA; AOS DIIDROPIRIDÍNICOS. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** DIURÉTICOS: PODEM CAUSAR HIPOTENSÃO ARTERIAL E, EVENTUALMENTE, CHOQUE. **REAÇÃO ADVERSA:** AUMENTO DA POSSIBILIDADE DE REAÇÕES ANAFILÁTICAS E ANAFILACTOIDES CAUSADAS PELO VENENO DE INSETOS OU POR OUTROS ALÉRGENOS.





**NAPRIX D® - ramipril + hidroclorotiazida - 5 mg + 12,5 mg com 30 comprimidos ou 5 mg + 25 mg com 30 cápsulas. USO ADULTO. USO ORAL.**

**Indicações:** hipertensão arterial e para pacientes em que a associação ramipril + hidroclorotiazida seja indicada. **Contraindicações:** hipersensibilidade ao ramipril, à hidroclorotiazida, aos inibidores da ECA, aos tiazídicos, às sulfonamidas ou a qualquer componente da fórmulação. Pacientes com história de angioedema induzido por inibidores da ECA; angioedema hereditário ou idiopático. Na insuficiência renal grave, em casos de diálise com membranas de alto fluxo com sulfato de dextrano. Se houver estenose hemodinamicamente significativa da artéria renal (bilateral ou em rim único). Distúrbio significativo no balanço eletrolítico (principalmente sódio, magnésio e potássio). Doenças autoimunes. Depleção da medula óssea. Insuficiência hepática severa. Gravidez e lactação. **Precauções e advertências: angioedema de cabeça, pescoço ou extremidades:** o tratamento deverá ser interrompido. Na ocorrência de angioedema de face, extremidades, lábios, pálpebras, língua, glote ou laringe, o médico deverá ser imediatamente informado e o medicamento suspenso. **Angioedema intestinal:** dor abdominal, em alguns casos associado com angioedema facial. **Dirigir veículos ou realizar tarefas que requeiram atenção:** há risco de hipotensão arterial, de superficialização de consciência e de vertigem, que podem prejudicar a capacidade de concentração e a reação do paciente; é necessário cautela ao dirigir ou operar equipamentos que requeiram atenção, especialmente após a dose inicial, aumento de dose ou na associação com outros anti-hipertensivos. **Monitoração da função renal:** é recomendada principalmente nas primeiras semanas de tratamento, com atenção especial à possibilidade de diminuição excessiva da pressão arterial; na insuficiência cardíaca severa; na hipertensão maligna; no paciente desidratado; na estenose de artéria renal bilateral ou em rim único; na alteração de base da função renal; no transplante renal; em pacientes tratados previamente com diurético. **Monitoração metabólica e eletrolítica:** devem-se monitorar regularmente os níveis séricos de sódio, potássio, cálcio e magnésio, bem como o ácido úrico e a glicemia. Pacientes com função renal alterada devem ser monitorados com maior frequência em relação ao potássio sérico. **Monitoração hematológica:** deve ser monitorada a contagem de leucócitos (risco de leucopenia), sobretudo na fase inicial do tratamento, em pacientes com doenças do colágeno ou, ainda, em caso de uso concomitante de medicamentos que alteram o perfil hematológico. **Gravidez e lactação:** Categoria de risco na gravidez: **D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.** **Interações com medicamentos, alimentos e álcool. Contraindicadas:** tratamentos extracorpóreos como hemodiálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (membranas de poliácilonitrila ou dextrano) pelo risco de reações anafilactoides severas. **Não recomendadas ou uso com cautela:** uso cauteloso com agentes poupadores de potássio, pelo risco de hiperpotassemia. O potássio sérico deve ser monitorado. **Exigem precaução:** agentes anti-hipertensivos e outras substâncias com potencial hipotensivo, como nitratos, antidepressivos tricíclicos e anestésicos: risco de potencialização do efeito anti-hipertensivo. Vasoconstritores simpatomiméticos: pode ocorrer redução do efeito anti-hipertensivo de NAPRIX D®. Alopurinol, imunossuppressores, corticosteroides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que podem alterar o perfil hematológico: possível aumento de alterações hematológicas. Sais de lítio: pode haver aumento dos níveis séricos de lítio e redução de sua excreção, aumentando a toxicidade por este agente. Os níveis séricos de lítio devem ser monitorados. **A ser considerado:** anti-inflamatórios não esteroidais e ácido acetilsalicílico: provável redução do efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA, bem como risco de insuficiência renal aguda. Heparina: possível aumento da concentração sérica de potássio. Corticosteroides, carbenoxolona, grande quantidade de alcaçuz, uso prolongado de laxantes e outros agentes espoliadores de potássio: risco de hipopotassemia. Digital: possível intensificação da toxicidade pela digital. Resina, como a colestiramina: redução da absorção da hidroclorotiazida. Relaxantes musculares do tipo curare: possível intensificação ou prolongamento do efeito relaxante muscular. **Álcool:** o ramipril pode aumentar a vasodilatação e potencializar o efeito do álcool. **Terapia dessensibilizante:** aumento da possibilidade de reações anafiláticas e anafilactoides causadas pelo veneno de insetos ou por outros alérgenos. **Alimentos:** a absorção do ramipril não é significativamente afetada por alimentos. **Reações adversas e alterações de exames laboratoriais:** hipotensão arterial; distúrbio eletrolítico; reações anafilactoides; reações inflamatórias das membranas mucosas. As seguintes reações adversas foram observadas durante o tratamento com ramipril + hidroclorotiazida: **Reação comum (≥ 1% e < 10%):** tosse seca irritativa (não produtiva) que piora geralmente à noite e durante período de repouso; é mais frequente em mulheres e fumantes. **Reação incomum (≥ 0,1% e < 1%):** cefaleia, alteração do equilíbrio, taquicardia, fraqueza, sonolência, superficialização de consciência, diminuição da capacidade de reação. Aumento da ureia e da creatinina séricas, alteração da função renal; podem ocorrer insuficiência renal aguda e nefrite intersticial, induzidas pela hidroclorotiazida. A associação ramipril + hidroclorotiazida pode causar hiponatremia, principalmente na vigência de regime de restrição de sal. A hidroclorotiazida pode levar à hipocloremia, hipomagnesemia e hipercalcemia. A associação ramipril + hidroclorotiazida pode induzir ou agravar alcalose metabólica, reações cutâneas e nas mucosas, tais como exantema, prurido ou urticária. Mais isoladamente, exantema maculopapular, pênfigo, exacerbação psoriática, reação psoriasiforme, exantema e enantema penfigoide ou liquenoide, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, alopecia, onicólise e fotossensibilidade. Existe a possibilidade de reações anafiláticas à hidroclorotiazida e ao ramipril. A gravidade das reações anafiláticas causadas por veneno de insetos pode estar aumentada pela inibição da ECA. Considera-se que esse efeito também possa ocorrer com outros alérgenos. **Reação rara (≥ 0,01% e < 0,1%):** edema periférico, rubor, vertigem, zumbido, fadiga, nervosismo, depressão, tremor, agitação, alterações visuais, distúrbio do sono, confusão, ansiedade, disfunção erétil, palpitações, sudorese, alterações auditivas, sonolência, disfunção da regulação ortostática, dor no peito, arritmias cardíacas e síncope. Hipotensão grave, fenômeno de Raynaud e exacerbação de hipoperfusão tecidual dvida a estenose vascular. O ramipril pode provocar hiperpotassemia e a hidroclorotiazida, hipopotassemia. Durante a terapia com Naprix D® pode ocorrer, portanto, aumento ou diminuição dos níveis séricos de

