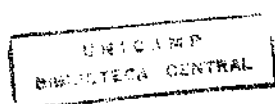


Fernando Antônio Frota Bezerra

**ESTUDO FASE I DO CLORIDRATO DE (1R,2R)–(+)
–N–METIL–N– [2 (1-PIRROLIDINIL) CICLOHEXIL]
BENZO [B] TIOFENO–4–ACETAMIDA (RSD921) EM
VOLUNTÁRIOS SADIOS DO SEXO MASCULINO.**

Universidade Estadual de Campinas

1999



Fernando Antônio Frota Bezerra

**ESTUDO FASE I DO CLORIDRATO DE (1R,2R)–(+)
–N–METIL–N– [2 (1-PIRROLIDINIL) CICLOHEXIL]
BENZO [B] TIOFENO–4–ACETAMIDA (RSD921) EM
VOLUNTÁRIOS SADIOS DO SEXO MASCULINO.**

*Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação
em Farmacologia do Departamento de Farmacologia
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de
Mestre em Farmacologia*

Orientador: Prof. Dr. Gilberto de Nucci

Campinas

1999



Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador:

Prof. Dr. Gilberto De Nucci

Membros

1. Prof. Dr. Gilberto De Nucci

2. Prof. Dr. Francisco R. M. Laurindo

3. Prof. Dr. Heitor Moreno Jr.

Curso de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 29/06/99

Agradecimentos

Aos professores Célio Brasil Girão (*in memoriam*), Gilberto de Nucci, Elizabete Amaral de Moraes e Manuel Odorico de Moraes.

Aos alunos do curso de pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará Gilmara, Ana Paula e Inácia.

Aos bolsistas da Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará.

Aos funcionários MariaTeresa Rocha e Sérgio.

Aos voluntários deste ensaio clínico.

A minha esposa Fatima e a meus filhos Fernando, Bruno e Patrícia.

SUMÁRIO

Resumo	iv
Lista de Abreviaturas	vi
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xi
Capítulo I – Introdução Geral	1
Conceitos	2
Arritmias Cardíacas e Drogas Antiarrítmicas	13
Capítulo II - Estudo Fase I do RSD921	23
Introdução	24
Objetivos	44
Metodologia	45
Resultados	70
Discussão	79
Conclusões	86
Summary	87
Referências Bibliográficas	90
Anexos	
Anexo I: Quadro de Eventos	117
Anexo II: Uso de Medicação Não Planejada/Visita Hospitalar	119
Anexo III: Término ou Descontinuação do Estudo	121
Anexo IV: Critério de Alta	123
Anexo V: Registro de Eventos Adversos	125
Anexo VI: Registro de Medicações Para Tratamento de Eventos Adversos	127
Anexo VII: Notificação de Eventos Adversos Severos	129
Anexo VIII: Termo de Consentimento	131
Anexo IX: Resultados de Exames de Patologia Clínica	135
Anexo X: Intervalos P-R, QRS e Q-Tc vs Doses Crescentes de RSD921	172
Anexo XI: Pressão Arterial Sistólica e Diastólica vs Doses Crescentes de RSD921	181
Anexo XII: Frequência Respiratória vs Doses Crescentes de RSD921	185
Anexo XIII: Frequência Cardíaca vs Doses Crescentes de RSD921	189
Anexo XIV: Parâmetros Farmacocinéticos do RSD921	193
Anexo XV: Declaração de Helsinki	212

Resumo

O presente trabalho, um ensaio clínico Fase I, aberto, com doses únicas crescentes, teve como propósitos avaliar, em voluntários humanos saudáveis, a tolerância, a segurança, possíveis efeitos farmacodinâmicos e o perfil farmacocinético do Cloridrato de (1R,2R) -(+)-N-metil-N-[2-(1-pirrolidinil) ciclohexil] benzo [b] tiofeno-4-acetamida (RSD921).

18 voluntários saudáveis, masculinos, foram escolhidos após avaliação através de exame clínico, exames cardiológicos e exames de patologia clínica. O estudo consistiu de uma infusão intravenosa, por 15 minutos, de RSD921, administrado em doses crescentes por três ocasiões diferentes. A dose máxima administrada foi de 1/10 (0,02 mg/kg) da dose de segurança (0,2 mg/kg) em animais de laboratório. Amostras de plasma e urina foram colhidas antes da infusão da droga e a intervalos frequentes até 24 horas após infusão. Nesse período os voluntários foram clinicamente observados e o seu eletrocardiograma continuamente monitorizado e registrado em um sistema Holter de eletrocardiografia. Exames clínicos e laboratoriais foram repetidos após cada infusão de RSD921.

Um voluntário (Vol.II-UNN) apresentou sintomas alérgicos caracterizados por conjuntivite e rinite durante a segunda infusão (dose de 0,0004 mg/kg), posteriormente classificado como não relacionado a droga em teste, determinando porém, uma modificação do protocolo de modo que todos os voluntários restantes receberam em seu primeiro internamento uma infusão de RSD921 na dose de 0,0004 mg/kg. Nenhum outro voluntário relatou sintomas ou sinais alérgicos durante ou após administração do RSD921. Um outro voluntário, (Vol. XIV-AFA), apresentou significativa hematúria apenas após a segunda infusão de RSD921, também não atribuída ao RSD921. Nenhuma hematúria foi observada após a terceira infusão de RSD921. Nenhuma outra alteração clínica, laboratorial e eletrocardiográfica considerada de relevância foi detectada ou relatada durante ou após infusão da droga nos voluntários, permitindo concluir que o RSD921 foi seguro e bem tolerado até a dose de 0,02 mg/kg, quando administrado por infusão intravenosa durante 15 minutos.

As concentrações plasmáticas de RSD921 foram quantificadas por cromatografia líquida de alta pressão acoplada a espectrometria de massa.

Os gráficos semi-logarítmicos de concentração plasmática *versus* tempo permitiram a conclusão de que a distribuição da droga não obedeceu ao modelo teórico de um compartimento, sendo mais consistente com o modelo de dois compartimentos.

As variáveis farmacocinéticas AUC, C_{max} , $t_{1/2}$, k_e , V_d ; foram calculadas a partir das curvas de concentração plasmática *versus* tempo. CL , $t_{1/2}$, k_{10} para os compartimentos alfa e beta, V_1 e V_{ss} foram calculados utilizando o modelo teórico de dois compartimentos.

A linearidade farmacocinética foi aceita com base na correlação entre AUC, k_e e $t_{1/2}$ *versus* dose total administrada. 95% de intervalo de confiança para o coeficiente r de Pearson foram -0,47 a 0,005; -0,17 a 0,037 e 0,78 a 0,92 para; k_e , $t_{1/2}$ e AUC *versus* Dose Total Administrada, respectivamente, permitindo concluir que o RSD921 apresenta farmacocinética linear ou de 1ª ordem.

Lista de Abreviaturas

AV: átrio - ventricular

PA: potencial de ação

V_m: potencial de membrana

Na⁺: sódio

Ca⁺⁺: cálcio

K⁺: potássio

Cl⁻: cloro

ATP: adenosina trifosfato

V_{max}: velocidade máxima de elevação do potencial de ação

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry

PRA: período refratário absoluto

PRR: período refratário relativo

PRE: período refratário efetivo

PRT: período refratário total

ECG: eletrocardiograma

QRS: intervalo QRS do eletrocardiograma

Q-T_i: intervalo Q-T do eletrocardiograma

Q-T_c: Intervalo Q-T corrigido pela frequência cardíaca

CEP: comitê de ética em pesquisa

DL₅₀: dose letal 50%

HIV: vírus da imunodeficiência humana

TGO: transaminase glutâmico oxalacética

TGP: transaminase glutâmico pirúvica

Gama GT: gama glutamil transferase

AUC_(0-∞): área sobre a curva concentração plasmática *versus* tempo zero ao infinito

AUC_(0-24h): área sobre a curva concentração plasmática *versus* tempo zero a 24 horas.

AUC_(last): área sobre a curva concentração plasmática *versus* tempo zero ao tempo da ultima dosagem da concentração plasmática detectável laboratorialmente

C_{max}: concentração plasmática máxima alcançada.

t_{1/2}: meia vida de eliminação.

k_e: constante de eliminação.

K₁₀: constante de eliminação associada com a eliminação da droga do compartimento central.

V_d: volume aparente de distribuição.

V_{ss}: volume de distribuição no estado de equilíbrio.

V₁: volume do compartimento central.

V_s: “versus”.

CL: clearance total da droga no corpo em relação ao plasma.

SD: desvio padrão.

n: tamanho da amostra.

r²: coeficiente de determinação ou grau de aderência

Lista de Figuras

Figura 1-	O potencial de ação cardíaco de uma fibra de Purkinje	3
Figura 2-	Tipos principais de potenciais de ação cardíacos	5
Figura 3-	Fenômeno de Reentrada	12
Figura 4-	Distribuição inicial do número de voluntários de acordo com a concentração de RSD921 a ser administrada.	45
Figura 5-	Distribuição final do número de voluntários de acordo com a concentração de RSD921 a ser administrada.	46
Figura 6-	Efeito de doses em "bolus" de RSD921 sobre a pressão arterial e frequência cardíaca em ratos anestesiados	54
Figura 7-	Efeito de doses em "bolus" de RSD921 sobre a pressão arterial sistólica e diastólica em babuínos anestesiados com halotano.	55
Figura 8-	Efeito de doses em "bolus" de RSD921 sobre os intervalos Q-T e P-R em babuínos anestesiados com halotano	56
Figura 9-	Quadro demonstrativo de doses de RSD921 utilizadas	58
Figura 10-	Quadro de preparo de doses de RSD921	60
Figura 11-	Área hospitalar destinada a um ensaio Fase 1	66
Figura 12-	Equipe médica e de enfermagem em um ensaio Fase 1	66
Figura 13-	Ke vs Dose Total administrada e $t_{1/2}$ vs Dose Total administrada	74
Figura 14-	AUC vs Dose Total administrada	75
Figura 15-	Curvas das Médias das Concentrações Plasmáticas de RSD921 vs Tempo	76

Lista de Tabelas

Tabela 1- Classificação de Vaughan Williams para drogas antiarrítmicas	16
Tabela 2- Média e desvio padrão dos parâmetros farmacocinéticos em diferentes diluições de RSD921 administradas a voluntários sadios	77
Tabela 3- Média dos parâmetros farmacocinéticos calculados para modelo de dois compartimentos em diferentes diluições de RSD921 administradas a voluntários sadios	78
Tabela 4- Efeito da infusão de 0,0002 mg/kg (1/1000) de RSD921 no intervalo P-R de voluntários sadios.	172
Tabela 5- Efeito da infusão de 0,0004 mg/kg (1/500) de RSD921 no intervalo P-R de voluntários sadios.	172
Tabela 6- Efeito da infusão de 0,0008 mg/kg (1/250) de RSD921 no intervalo P-R de voluntários sadios	173
Tabela 7- Efeito da infusão de 0,002 mg/kg (1/100) de RSD921 no intervalo P-R de voluntários sadios	173
Tabela 8- Efeito da infusão de 0,004 mg/kg (1/50) de RSD921 no intervalo P-R de voluntários sadios	174
Tabela 9- Efeito da infusão de 0,0002 mg/kg (1/1000) de RSD921 no intervalo QRS de voluntários sadios	174
Tabela 10- Efeito da infusão de 0,0004 mg/kg (1/500) de RSD921 no intervalo QRS de voluntários sadios	175
Tabela 11- Efeito da infusão de 0,0008 mg/kg (1/250) de RSD921 no intervalo QRS de voluntários sadios	175
Tabela 12- Efeito da infusão de 0,002 mg/kg (1/100) de RSD921 no intervalo QRS de voluntários sadios	176
Tabela 13- Efeito da infusão de 0,004 mg/kg (1/50) de RSD921 no intervalo QRS de voluntários sadios	176
Tabela 14- Efeito da infusão de 0,0002 mg/kg (1/1000) de RSD921 no intervalo Q-Tc de voluntários sadios	177
Tabela 15- Efeito da infusão de 0,0004 mg/kg (1/500) de RSD921 no intervalo Q-Tc de voluntários sadios	177
Tabela 16- Efeito da infusão de 0,0008 mg/kg (1/250) de RSD921 no intervalo Q-Tc de voluntários sadios.	178
Tabela 17- Efeito da infusão de 0,002 mg/kg (1/100) de RSD921 no intervalo Q-Tc de voluntários sadios	178
Tabela 18- Efeito da infusão de 0,004 mg/kg (1/50) de RSD921 no intervalo Q-Tc de voluntários sadios	179
Tabela 19- Efeito da infusão de 0,0002 mg/kg (1/1000) de RSD921 na pressão arterial sistólica e diastólica de voluntários sadios.	181
Tabela 20- Efeito da infusão de 0,0004 mg/kg (1/500) de RSD921 na pressão arterial sistólica e diastólica de voluntários sadios.	181
Tabela 21- Efeito da infusão de 0,0008 mg/kg (1/250) de RSD921 na pressão arterial sistólica e diastólica de voluntários sadios.	182
Tabela 22- Efeito da infusão de 0,002 mg/kg (1/100) de RSD921 na pressão arterial sistólica e diastólica de voluntários sadios.	182
Tabela 23- Efeito da infusão de 0,004 mg/kg (1/50) de RSD921 na pressão arterial sistólica e diastólica de voluntários sadios.	183
Tabela 24- Efeito da infusão de 0,0002 mg/kg (1/1000) de RSD921 na frequência respiratória de voluntários sadios.	185
Tabela 25- Efeito da infusão de 0,0004 mg/kg (1/500) de RSD921 na frequência respiratória de voluntários sadios.	185

Tabela 26- Efeito da infusão de 0,0008 mg/kg (1/250) de RSD921 na frequência respiratória de voluntários sadios.	186
Tabela 27- Efeito da infusão de 0,002 mg/kg (1/100) de RSD921 na frequência respiratória de voluntários sadios.	186
Tabela 28- Efeito da infusão de 0,004 mg/kg (1/50) de RSD921 na frequência respiratória de voluntários sadios.	187
Tabela 29- Efeito da infusão de 0,0002 mg/kg (1/1000) de RSD921 na frequência cardíaca de voluntários sadios.	189
Tabela 30- Efeito da infusão de 0,0004 mg/kg (1/500) de RSD921 na frequência cardíaca de voluntários sadios.	189
Tabela 31- Efeito da infusão de 0,0008 mg/kg (1/250) de RSD921 na frequência cardíaca de voluntários sadios.	190
Tabela 32- Efeito da infusão de 0,002 mg/kg (1/100) de RSD921 na frequência cardíaca de voluntários sadios.	190
Tabela 33- Efeito da infusão de 0,004 mg/kg (1/50) de RSD921 na frequência cardíaca de voluntários sadios.	191

Capítulo I

Introdução Geral

O coração possui duas propriedades básicas: uma propriedade elétrica e outra mecânica. A interação sincrônica entre essas duas propriedades é complexa, mas permite ao mesmo ser despolarizado de maneira coordenada, determinando uma contração miocárdica eficiente. Isso ocorre porque as células miocárdicas são ligadas entre si, por junções de baixa resistência (os chamados discos intercalados), que permitem a um estímulo elétrico, iniciado em uma célula, espalhar-se rapidamente para as células adjacentes

As células do coração, capazes de gerar impulsos elétricos espontaneamente, e com uma velocidade de condução muito grande, localizam-se no nó sinusal, também chamado de nó sino-atrial ou de Keith Flack, no nó átrio-ventricular (AV) e no sistema de His-Purkinje (WALLER & SCHLANT, 1994).

Conceitos

1. O Potencial de Ação Cardíaco

O impulso elétrico, que movimenta-se através do coração, para iniciar um batimento cardíaco, é chamado de potencial de ação (PA). Durante a sua propagação, o potencial de cada célula torna-se momentaneamente positivo, retornando de maneira rápida aos valores negativos iniciais de repouso. As modificações do potencial de membrana (V_m) de cada célula, durante o potencial de ação cardíaco normal, determinam uma curva (Figura 1), que pode ser subdividida em: FASE 0, que representa a despolarização inicial rápida da membrana; FASE 1, que consiste de uma repolarização rápida porém limitada; FASE 2, que é chamada de fase de platô ou de despolarização

prolongada, característica dos potenciais de ação das células cardíacas; FASE 3, que é a repolarização rápida final; e a FASE 4, que é o período de diástole (RODEN, 1994).

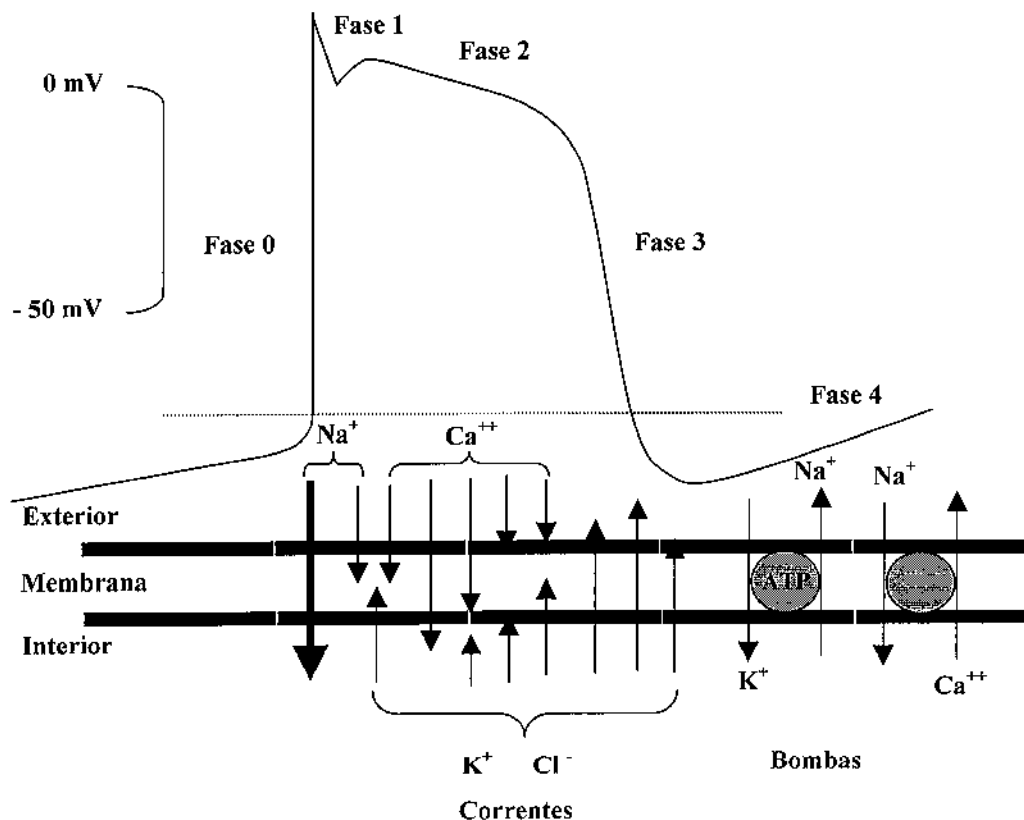


Figura 1 - O potencial de ação cardíaco de uma fibra de Purkinje

Modificações da permeabilidade da membrana celular causam a fase de despolarização do PA pela abertura e fechamento de canais especiais da membrana, ou poros, através dos quais, íons podem passar facilmente. Acredita-se que “portões” de controle de abertura e fechamento existam e permitam que esses canais, em determinados momentos, possam encontrar-se abertos, fechados ou inativados. A despolarização rápida, inicial do PA, é

causada por uma grande corrente de entrada de íons sódio fluindo para a célula, em decorrência de um gradiente de potencial eletroquímico, através de canais de sódio abertos (DRAPER & WEIDMANN, 1951).

Em células cardíacas normais, a corrente de entrada de sódio, responsável pela ascensão rápida do PA, é seguida por uma segunda corrente de entrada, que é de menor intensidade; e mais lenta que a corrente de sódio, que é a corrente do íon cálcio (REUTER, 1967). Estas correntes são chamadas de correntes lentas de entrada e, de maneira similar às correntes de sódio, fluem através de canais, chamados de canais lentos de entrada de cálcio com características de condutância dependentes de voltagem e tempo (WIT & BIGGER, 1975).

Reconhece-se dois tipos principais de PA cardíacos (CRANEFIELD et al., 1972): o PA dos tecidos de resposta rápida e o dos tecidos de resposta lenta (Figura 2). Nos tecidos chamados de resposta rápida, encontrados nos átrios, feixe de His, sistema de Purkinje e ventrículos, a fase de despolarização é desencadeada, primordialmente, por correntes de entrada de sódio, possuindo velocidade de ascensão rápida e propagando-se rapidamente através do coração (WIT et al., 1974).

Nos tecidos chamados de resposta lenta, localizados no nó sinusal e nó AV, o potencial de ação é desencadeado, primordialmente, por correntes de entrada de cálcio, caracterizando-se por velocidade de ascensão e propagação mais lenta (VITEK & TRAUTWEIN, 1971; REUTER, 1973).

Injúria nos tecidos de resposta rápida pode determinar danos à função dos canais de sódio, transformando-os em tecidos de despolarização, cálcio dependentes ou de resposta lenta (CARMELIET & VEREECKE, 1969).

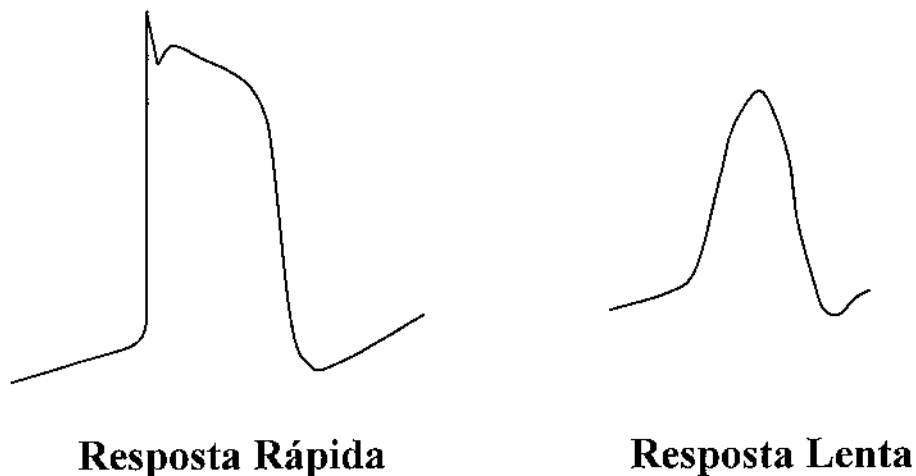


Figura 2- Tipos principais de potenciais de ação cardíacos

2. Velocidade de Condução

A velocidade de condução de uma onda de despolarização no tecido cardíaco é função da velocidade máxima de elevação do potencial de ação (V_{max}) durante a FASE 0, em cada célula, (NEHER & STEVENS, 1977) e da geometria das conexões elétricas entre os miócitos (JAMES et al., 1966; JAMES & SHERF, 1968; SOMMER & JONHSON, 1968).

A amplitude do PA e a V_{max} são funções da condutância dos canais de sódio, portanto da disponibilidade de canais de sódio ativáveis e do V_m no

momento da aplicação de um estímulo (WEIDMANN, 1955; SINGER & TEN-EICK, 1969).

A amplitude do PA também determina a taxa de condutividade da onda de despolarização, através do miocárdio. Quando a amplitude é menor que 55 mV, a condução vai diminuindo. Se a amplitude do PA declina progressivamente, pode ocorrer falha de condução antes que a onda de despolarização possa emergir de uma região de tecido de resposta rápida lesado (SINGER & TEN EICK, 1969).

Tecidos de resposta lenta e tecidos de resposta rápida lesados possuem potenciais transmembrana de repouso menos negativos, menor disponibilidade de canais de sódio, exibindo ascensão do potencial de ação (Fase 0) lenta e com amplitudes menores, que chegam apenas a valores de 40 a 70 mV (FRIEDMAN et al., 1973; WIT et al., 1974; LAZZARA et al., 1974; LAZZARA et al., 1975; HORDOF et al., 1976; DOWNAR et al., 1977; BOYDEN et al., 1984).

Isquemia miocárdica, hiperpotassemia, infecção e outros processos patológicos podem tornar o potencial de repouso dos tecidos de resposta rápida menos negativo (GETTES & SURAWICZ, 1968; DOMINGUEZ & FOZZARD, 1970; LAZZARA et al., 1975; HORDOF et al., 1976; BOYDEN et al., 1984).

A velocidade de condução pode ser reduzida por drogas antiarrítmicas que atuem inativando os canais de sódio, reduzindo o seu número disponível durante a FASE 0 do potencial de ação (LEE et al., 1981; KVAN et al., 1984).

3. Período Refratário

Nos tecidos cardíacos de resposta rápida, a célula torna-se absolutamente refratária a um segundo estímulo elétrico no início da FASE 0 do potencial de ação e, em condições normais, assim permanece até que a FASE 2 termine. Esse período de tempo é chamado de Período Refratário Absoluto (PRA) e nele, os canais de sódio tornam-se inativados e incapazes de responder a estímulos novos, mesmo de forte intensidade (BIGGER, 1984).

Nesse tipo de tecido, durante a FASE 3, acontece a reativação dos canais de sódio. No restante da FASE 3, quando o potencial move-se de -60mV a -90 mV , a célula permanece relativamente insensível, isto é, refratária a praticamente qualquer estímulo, salvo a um superestímulo, que seria capaz de desencadear um segundo potencial de ação. Este período é chamado de Período Refratário Relativo (PRR) (VAN DAM et al., 1963).

Nos tecidos cardíacos de resposta lenta, que possuem despolarização canais de cálcio dependente, a situação é diferente, já que o principal fator controlador da recuperação dos canais de cálcio inativados é o tempo. Nesses tecidos, as células costumam permanecer refratárias até depois de se completar a repolarização (HOFFMAN, 1961).

Os potenciais de ação, iniciados durante o PRR, têm menor velocidade de ascensão e velocidade de condução baixa, favorecendo o aparecimento de anormalidades de condução do estímulo elétrico (SINGER & TEN EICK, 1969).

Denomina-se Período Refratário Efetivo (PRE), ao intervalo de tempo entre o início de um potencial de ação e o início de um novo estímulo capaz de produzir um novo potencial de ação; e Período Refratário Total (PRT), ao intervalo situado entre o início do potencial de ação e o final do período refratário relativo (VLAY, 1996).

4. Automaticidade

O declínio do potencial de membrana, durante a fase 4, é chamado de despolarização diastólica espontânea e constitui a base da automaticidade, que é uma propriedade intrínseca de células do nó sinusal, de algumas partes dos átrios, da porção distal do nó AV e de fibras do sistema His-Purkinje (WIT & CRANEFIELD, 1977).

Células miocárdicas atriais e ventriculares comuns, normalmente não desenvolvem despolarização diastólica espontânea e não iniciam impulsos espontaneamente. Entretanto, quando o potencial de membrana dessas fibras é experimentalmente reduzido para menos de -60 mV, a despolarização espontânea e o início de um impulso automático podem ocorrer (IMANISHI & SURAWICZ, 1976).

Em corações normais, a frequência de despolarização deve-se à automaticidade das células do nó sinusal, modulada, principalmente, pelo sistema nervoso simpático (BROWN & NOBLE, 1974; BROWN et al., 1975) e pelo parassimpático (CHESS & CALARESU, 1971; SAITO, 1973; HARIMAN & HOFFMAN, 1982). Essa frequência costuma ser suficientemente elevada para originar ondas de despolarização, capazes de excitar outras células possuidoras de automaticidade, antes que o limiar de

despolarização espontânea seja por elas alcançado. Deste modo, a automaticidade potencial de outras células é normalmente suprimida (VASSALLE, 1971; BROWN, 1982).

Arritmias Cardíacas e Drogas Antiarrítmicas

1. Gênese e Mecanismos das Arritmias

As arritmias cardíacas surgem, quando as propriedades elétricas do coração são alteradas de maneira desorganizada (CRANFIELD et al., 1973). Várias são as condições que podem alterar uma ou mais propriedades eletrofisiológicas das células cardíacas, levando a uma atividade arritmica, entre as quais, se incluem isquemia miocárdica, estiramento mecânico de fibras musculares cardíacas, estimulação nervosa intensa, infecções e distúrbios eletrolíticos (SURAWICZ et al., 1967; SURAWICZ, 1967; LEVY & ZIESKE, 1971; LEVY & ZIESKE, 1972; LAZZARA, 1974; HANSEN et al., 1990; ARMSTRONG & MENAHEN, 1993).

Existem três mecanismos responsáveis pelo aparecimento das arritmias cardíacas: 1) anormalidades na geração do impulso elétrico, que podem ser decorrentes de automaticidade normal, anormal e de atividade deflagrada, também chamada de atividade de gatilho; 2) anormalidades na condução do impulso elétrico, que ocorre pelo fenômeno de reentrada, e 3) anormalidades simultâneas da geração e condução do impulso elétrico (CRANFIELD et al., 1973; HOFFMAN & ROSEN, 1981).

As arritmias decorrentes de automaticidade normal são frequentemente resultados da ação do sistema nervoso autônomo.

Estimulação parassimpática, geralmente mediada pela estimulação dos receptores muscarínicos, reduz a frequência de início de impulsos e estimulação simpática, mediada através do estímulo dos receptores beta-1-adrenérgicos, eleva a frequência. São exemplos: a bradicardia sinusal e a taquicardia sinusal. Esse controle autonômico também acontece com as células de estruturas consideradas marcapassos latentes ou subsidiários (células do nó AV e do sistema His-Purkinje), que só costumam assumir o comando elétrico do coração, quando não há um funcionamento normal do nó sinusal (WIT et al., 1974).

Automaticidade anormal é observada, quando a função de marcapasso dominante do nó sinusal é assumida por células não automáticas dos átrios e dos ventrículos ou, às vezes, por células automáticas que se mostram anormais. Essas células assumem o marcapasso do coração por redução patológica ou induzida experimentalmente do seu potencial de repouso, fazendo com que despolarização diastólica espontânea possa ocorrer e causar inícios de impulsos repetitivos. As arritmias que costumam ocorrer por automaticidade anormal são a taquicardia atrial ectópica, os ritmos idioventriculares acelerados e algumas taquicardias ventriculares idiopáticas (WIT & FRIEDMAN, 1975).

Atividade deflagrada surge, quando um impulso é gerado por oscilações do potencial de membrana (pós-potenciais), que ocorrem durante a repolarização do PA (pós-potenciais precoces ou pós-despolarizações precoces) ou após a repolarização ter sido completada (pós-potenciais tardios ou pós-despolarizações tardias ou retardadas), mas antes da FASE 4 do PA. Os pós-potenciais podem estar relacionados a um influxo anormal de cálcio e

sódio durante, ou logo após a repolarização celular ter sido completada (CRANEFIELD, 1977; WIT & CRANEFIELD, 1977).

As arritmias por pós-despolarizações precoces desenvolvem-se nas situações em que, por alguma razão, a repolarização é demorada. Essas arritmias surgem assim, quando a frequência cardíaca é baixa, após pausas longas, em pacientes com intervalo Q-T do eletrocardiograma longo, ou porque os potenciais de ação encontram-se prolongados por outros fatores como hipopotassemia, hipomagnesemia, drogas antiarrítmicas como a quinidina, o sotalol, a N-acetilprocainamida, e têm sido implicadas em um tipo sério de arritmia cardíaca chamada de “torsades de pointes”: um padrão especial de taquicardia ventricular polimórfica, capaz de evoluir para fibrilação ventricular (DANGMAN & HOFFMAN, 1981; DAMIANO & ROSEN, 1984; HABBAB & el-SHERIF, 1990; SOYKA et al., 1990; ZHOU et al., 1991; SICOURI & ANTZELEVITCH, 1993).

A causa primária dos pós-potenciais tardios é a sobrecarga intracelular de cálcio, que resulta em liberação repetitiva de cálcio do retículo sarcoplasmático. A sobrecarga de cálcio pode se encontrar associada a toxicidade digitálica, atividade aumentada das catecolaminas, isquemia e reperfusão miocárdica e pode ser suprimida por inibidores de canais de cálcio. As arritmias desse modo desencadeadas variam de extrassístoles ventriculares simples até arritmias ventriculares complexas e malignas (FABIATO & FABIATO, 1975; el-SHERIF et al., 1990; ZIPES, 1991; CORONEL et al., 1992).

A situação em que uma onda de despolarização consegue propagar-se indefinidamente, e desse modo continuamente excitar o músculo cardíaco, porque sempre encontra tecidos não refratários, é chamado de reentrada. Este fenômeno requer para a sua ocorrência uma longa via de condução, ou uma velocidade de condução reduzida, ou ambas, um bloqueio de condução do impulso unidirecional e um período refratário efetivo encurtado.

O modelo de Schmitt e Erlanger (1928-29) ilustra de maneira simples e clara (Figura 3) as condições necessárias para que ocorra reentrada e fornece as bases para o conhecimento de como os agentes antiarrítmicos podem interromper as arritmias que surgem por esse mecanismo (*apud* ARNSDORF, 1984).

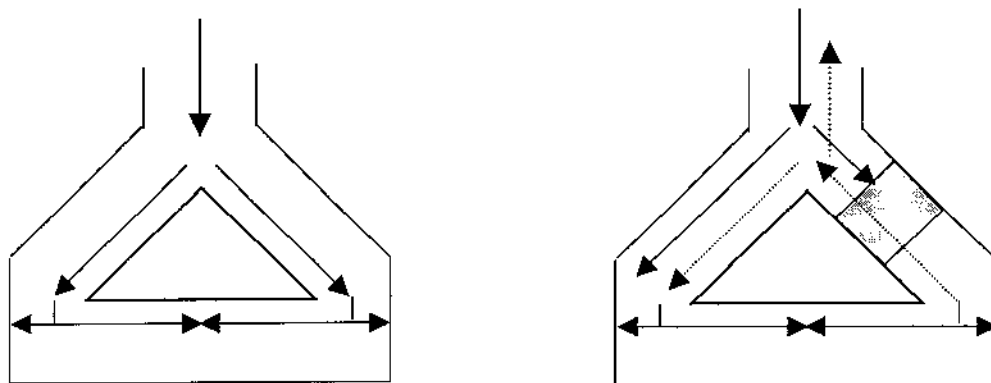


Figura 3 - Fenômeno de Reentrada - Representação esquemática de uma parte da fibra de Purkinje. A área sombreada representa uma região de injúria, onde o estímulo de despolarização é bloqueado anterogradamente, podendo ocorrer, no entanto, embora de maneira mais lenta, uma condução do estímulo de maneira retrógrada. Assim, a área de injúria oferece uma velocidade de condução baixa e bloqueio unidirecional. A onda de despolarização é conduzida normalmente em um lado da fibra de Purkinje e no outro é bloqueada. A onda percorre o lado sadio, chegando à musculatura ventricular e à porção distal do lado lesado. Encontrando-o não refratário, o estímulo avança em direção retrógrada, despolarizando, então, a área sombreada. Como a condução retrógrada é muito lenta, o estímulo, ao chegar às porções proximais da fibra de Purkinje, já as encontra não refratárias, despolarizando-as e desencadeando um batimento extrassistólico. Dessa maneira, uma série de batimentos extrassistólicos podem, assim, ser gerados, quando a onda de despolarização faz esse caminho repetidamente.

As arritmias mais frequentemente ocasionadas por reentrada são a fibrilação atrial, o flutter atrial, as taquicardias das síndromes de pré-excitação, as taquicardias AV nodais e as taquicardias ventriculares (VLAY, 1996).

2. Importância Clínica das Arritmias

Em estudo de crianças portadoras de cardiopatias congênitas, avaliadas no “The Hospital for Sick Children” de Toronto, Canadá, no período de 1940 a 1971, THORNBAC & FOWLER (1975) identificaram arritmias cardíacas como a segunda causa mais frequente de morte súbita.

RUBERMAN et al., (1980) seguiram, durante 5 anos, homens com angina de esforço e sem antecedentes de infarto do miocárdio, e identificaram neste grupo a presença de extrassístolia ventricular como uma das variáveis independentes mais importantes associadas à morte súbita. O mesmo autor, em 1981, publicou uma análise multivariada de sobrevida de pacientes, após 5 anos de infarto do miocárdio. Nesse trabalho, identificou extrassístoles ventriculares como a variável de mais forte influência para risco de morte súbita coronariana e a insuficiência cardíaca congestiva como principal variável associada a outros tipos de mortes de natureza cardíaca.

A demonstração de arritmias, determinando sintomas cerebrais periódicos como tonturas, desmaios, ou ambos, foi evidenciada por JONAS et al., (1977) em um estudo, utilizando monitorização eletrocardiográfica pelo sistema Holter em 358 pacientes com exame neurológico normal.

SCHOTT et al., (1977) detectaram arritmias cardíacas como causadoras de sintomas sugestivos de epilepsia em 20% dos pacientes referidos a um serviço de neurologia como portadores de epilepsia idiopática.

Em uma revisão sobre etiologia e patogênese do tromboembolismo, ARONOW (1991) afirma que a fibrilação atrial é a causa cardíaca que mais comumente predispõe ao tromboembolismo e que a fibrilação atrial não valvular responde por 45% dos acidentes vasculares cerebrais embólicos, incluindo pacientes com doença coronariana, hipertensão arterial, cardiopatia tireotóxica, cardiomiopatia hipertrófica e fibrilação atrial idiopática.

Grupo de trabalho sobre fibrilação atrial do “The National Heart, Lung and Blood Institute” dos Estados Unidos da América em publicação intitulada: Fibrilação Atrial: Conhecimentos Atuais e Pesquisas Imperativas (1993), afirma que o tratamento da fibrilação atrial é necessária para reduzir o risco de acidente vascular cerebral ou embolias sistêmicas, para controlar palpitações, para melhorar a tolerância ao exercício e tratar a congestão venosa pulmonar.

Vários outros relatos na literatura médica referem arritmias cardíacas, induzindo a diminuição da eficiência mecânica do coração, desencadeando ou agravando uma insuficiência cardíaca, favorecendo a formação de trombos intracavitários e fenômenos tromboembólicos, aumentando o consumo de oxigênio miocárdico e provocando, assim, um agravamento de isquemia miocárdica, além de ser a principal responsável pela morte súbita de natureza cardíaca (HOLMES et al., 1985; KENNEDY, 1985; McLARAN et al., 1985; RODEN, 1994; ARONOW, 1995; KRAHN et al., 1995; STEVENSON, 1995).

Assim, torna-se evidente a grande importância de terapêuticas para o controle das arritmias cardíacas que sejam capazes de prevenir ou eliminar sintomas e quadros clínicos ocasionados por essas alterações, inclusive a morte súbita.

3. Classificação das Drogas Antiarrítmicas

A primeira classificação das drogas antiarrítmicas, de larga aceitação, surgiu no início da década de 70, com o trabalho de VAUGHAN WILLIAMS (1970) intitulado: “Classificação das Drogas Antiarrítmicas”, que toma como base algumas propriedades eletrofisiológicas e ações farmacológicas, subdividindo as drogas antiarrítmicas em Classe 1, Classe 2, Classe 3 e Classe 4.

Na década de 80, essa classificação foi revista e as drogas da Classe 1 foram subclassificadas em 1a, 1b e 1c (Tabela 1), com base em seus efeitos sobre alguns aspectos específicos da condução do impulso e da refratariedade (VAUGHAN WILLIAMS, 1984).

Os agentes antiarrítmicos Classe 1 possuem atividade anestésica local ou atividade estabilizadora da membrana, tendo como ação primordial o bloqueio dos canais de entrada de sódio, que determinaria uma diminuição na velocidade de ascensão do potencial de ação (FASE 0), redução da velocidade de condução e retardo da condução intracardíaca do estímulo e da repolarização (VAUGHAN WILLIAMS, 1984).

A subdivisão em Classes 1a, 1b, 1c tem por base os efeitos sobre alguns aspectos específicos da condução do impulso e da refratariedade, em parte, determinados por variações na velocidade com que as drogas de cada

subgrupo se dissociam de suas ligações com os canais de sódio, geralmente em tecidos normais. As da Classe 1b, mais rapidamente; as da Classe 1c, mais lentamente e de maneira intermediária as substâncias da Classe 1a (VAUGHAN WILLIAMS, 1984; NATTEL, 1991).

Tabela 1 - Classificação de Vaughan Williams para drogas antiarrítmicas

CLASSE	MECANISMO
CLASSE 1	BLOQUEADORES DOS CANAIS DE SÓDIO
CLASSE 1a	Ex: Quinidina, Procainamida, Disopiramida
CLASSE 1b	Ex: Lidocaína, Mexiletina, Tocainida
CLASSE 1c	Ex: Flecainida, Encainida, Moricizina , Propafenona
CLASSE 2	BLOQUEADORES β -ADRENÉRGICOS
	Ex: Propranolol, Timolol, Metoprolol, Nadolol
CLASSE 3	BLOQUEADORES DOS CANAIS DE POTÁSSIO
	Ex: Amiodarona, Sotalol, Bretílio
CLASSE 4	ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO
	Ex: Verapamil, Diltiazem

As drogas da Classe 1a como a quinidina, procainamida e disopiramida possuem um moderado efeito sobre a Fase 0, diminuem a velocidade de condução e prolongam a repolarização, reduzindo assim a V_{max} , prolongando o potencial de ação e determinando aumento na refratariedade ventricular. Em concentrações terapêuticas podem causar um pequeno aumento nos intervalos P-R, Q-T e complexo QRS do eletrocardiograma (JOSEPHSON et al., 1973; JOSEPHSON et al., 1974; HOFFMAN et al., 1975; LaBAREE et al., 1979; KOCH-WESSER, 1979; SOMBERG, 1998).

As da Classe 1b, lidocaína, mexiletine e tocainida possuem uma potência apenas moderada para os canais de sódio e, em tecidos isolados, não reduzem V_{max} e encurtam a duração do potencial de ação e a refratariedade, determinando pequeno efeito sobre os intervalos P-R, Q-T e complexo QRS (DAVIS & TENDE, 1969; ANDERSON et al., 1978; MANOLIS et al., 1990; SOMBERG, 1998).

Drogas da Classe 1c, flecainida, encainida, propafenona e indecainida são mais potentes, por terem uma ação inibidora muito pronunciada sobre os canais de sódio, reduzindo a V_{max} , a velocidade de condução, com pequeno efeito na repolarização e prolongando minimamente a refratariedade. Essas drogas aumentam o intervalo P-R e QRS causando apenas pequenas modificações no intervalo Q-T (JACKMAN et al., 1982; HELLESTRAND et al., 1982; ANDERSON et al., 1983; VIDAL, et al., 1983; CAMPBELL, 1983; HOROWITZ et al., 1985; FUNCK-BRENTANO et al., 1990; SOMBERG, 1998).

Os agentes Classe 2 exercem um efeito bloqueador beta adrenérgico e têm como representante clássico o propranolol, incluindo ainda o timolol, metropolol, pindolol, oxprenolol, alprenolol, acebutalol, atenolol entre outros. Eles atuam predominantemente na FASE 4 do potencial de ação e são muito efetivos em arritmias secundárias a uma atividade simpática aumentada. Embora não sejam muito ativos em arritmias ventriculares severas, são eficazes em reduzir a morte súbita cardíaca em pacientes infartados (SHAND, 1974; BETA-BLOCKER HEART ATTACK TRIAL RESEARCH GROUP, 1981; THE NORWEGIAN MULTICENTER STUDY, 1981; HJALMARSON et al., 1981; UPWARD et al., 1988; SOMBERG, 1998).

Os agentes Classe 3 prolongam, de maneira homogênea, a duração do potencial de ação e o PRE, revertendo, de maneira mais eficiente que os agentes Classe 1a, as arritmias por reentrada. Fazem parte deste grupo: amiodarona, sotalol, bretílio e N-acetilprocainamida (NAPA), um metabólito da procainamida (KOCH-WESSER, 1979; ZIPES et al., 1984; KUS et al., 1992; SOMBERG, 1998).

Os antagonistas dos canais de cálcio, cujo principal representante como droga antiarrítmica é o verapamil, são pertencentes à Classe 4 e exercem sua ação antiarrítmica, reduzindo o influxo de cálcio. A contribuição das correntes de cálcio para o potencial de ação é diferente nas diversas regiões do coração. O nó sinusal e o nó AV são dependentes das correntes de cálcio e extremamente sensíveis aos antagonistas dos canais de cálcio. Nessas estruturas cardíacas, eles determinam diminuição da frequência de despolarização diastólica, tornam menos negativo o potencial limiar, diminuem a velocidade de ascensão e a amplitude da FASE 0, prolongam a duração do PA e do PRE, provocando redução da frequência cardíaca e prolongamento da condução através do nó AV (ROSEN, 1975; ANTMAN et al., 1980; KAWAI et al., 1981; MITCHELL et al., 1982; SOMBERG, 1998).

A classificação de Vaughan Williams, apesar de ainda muito utilizada, apresenta limitações como, por exemplo, o fato de uma droga poder ser tipificada em mais de uma classe e a exclusão de algumas drogas com capacidade antiarrítmica evidente como a digoxina e a adenosina. Em 1991, uma classificação alternativa, “The Sicilian Gambit”, foi proposta com base nos diferentes efeitos das drogas antiarrítmicas sobre os canais, receptores e bombas transmembranas. As drogas foram agrupadas primeiro em função de

sua ação predominante e, segundo, por outras ações de relevância clínica (THE TASK FORCE OF THE WORKING GROUP ON ARRHYTHMIAS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1991; SCHWART & ZAZA, 1992). Entretanto, esta classificação ainda não teve aceitação na prática médica.

4. A Necessidade de Novos Antiarrítmicos

Bloqueadores de canais de sódio têm sido usados como drogas para tratamento de arritmia cardíaca há várias décadas. A quinidina começou a ser prescrita como droga antiarrítmica desde o século passado e a procainamida foi identificada como tendo ação antiarrítmica na década de 1930, embora tenha levado cerca de 20 anos para que uma formulação mais estável fosse produzida (SOMBERG, 1998). Entretanto uma maior atenção a este tipo de droga só foi dada a partir da década de 70, quando estudos identificaram extrassístoles ventriculares como um fator preditivo, positivo para morte súbita em pacientes com doença isquêmica cardíaca (MOSS et al., 1976; RUBERMAN et al., 1977; SCHULZE et al., 1977; MOSS et al., 1977a; MOSS et al., 1977b; MYERBURG et al., 1977; VISMARA et al., 1977).

Durante as décadas de 1970 e 1980, drogas muito ativas sobre os canais de íons das células cardíacas como a encainida, amiodarona, flecainida, propafenona e outras, foram desenvolvidas e passaram a ser utilizadas com o objetivo de eliminar ou controlar as extrassístoles ventriculares para reduzir o risco de arritmias malignas e a morte súbita (RODEN et al., 1980; SEIPEL & BREITHARDT, 1980; SOMANI, 1980; ANDREASEN et al., 1981; DUFF et al., 1981; SOMANI, 1981; WINKLE et

al., 1981; CONNOLLY et al., 1983; RAKITA & SOBOL, 1983; SALERNO et al., 1984; HODGES et al., 1984).

Esse pensamento prevaleceu durante essas duas décadas até que, em 1989, os achados do ensaio clínico “THE CARDIAC ARRHYTHMIA SUPPRESSION TRIAL (CAST) INVESTIGATORS”, demonstraram que duas dessas drogas: a flecainida e a encainida eram bastante eficazes em suprimir extrassístoles ventriculares, porém, o grupo de pacientes que as utilizou, apresentou um aumento da mortalidade maior que o grupo tratado com placebo. Um outro estudo, o CAST II, feito para testar a mesma hipótese com outra droga, a moricizina, foi terminado prematuramente, quando tornou-se evidente que a droga aumentava a mortalidade (THE CARDIAC ARRHYTHMIA SUPPRESSION TRIAL II INVESTIGATORS, 1992).

Em metanálises de estudos com lidocaína e quinidina, chegou-se a conclusões que associavam essas drogas antiarrítmicas com o aumento de taxas de mortalidade entre os pacientes tratados com essas substâncias (HINE et al., 1989; COPLEN et al., 1990).

Por outro lado, ensaios com betabloqueadores no pós-infarto do miocárdio mostraram uma redução significativa na morte súbita cardíaca, bem como uma redução no índice de reinfarto, com pouco ou nenhum efeito sobre as extrassístoles ventriculares. A explicação para esses achados foi a de que essa proteção poderia ocorrer por uma diminuição dos efeitos pró-arrítmicos das catecolaminas circulantes (THE BETA-BLOCKER POOLING PROJECT RESEARCH GROUP, 1988).

Desde então, uma atenção especial passou a ser dada para o efeito pró-arrítmico das drogas existentes no mercado, que é definido como a capacidade potencial de uma substância antiarrítmica poder agravar uma arritmia pré-existente ou desencadear novas arritmias (VELEBIT et al., 1982). A incidência do efeito pró-arrítmico é variável, dependendo da droga utilizada, e manifesta-se por um aumento do número de extrassístoles isoladas, surgimento de taquicardia ventricular não sustentada, transformação de taquicardia ventricular não sustentada em taquicardia ventricular sustentada e desencadeamento de fibrilação ventricular (RAVID, 1991; DHEIN et al., 1993).

Os efeitos pró-arrítmicos são mais comuns em pacientes com doença cardíaca significativa. Os mecanismos responsáveis parecem ser inúmeros e podem estar relacionados com a presença de regiões cicatriciais não condutoras e lesão das vias normais de condução, capazes de determinar alterações da dispersão da refratariedade, modificações na formação do impulso, aumento do PRE, prolongamento da repolarização e não uniformidade da distribuição das drogas no miocárdio, favorecendo, assim, ao aparecimento de reentrada. Contratilidade miocárdica diminuída, hipotensão arterial que reduza a perfusão coronariana, atividade reflexa simpática aumentada e efeitos anticolinérgicos de algumas drogas são também capazes de exacerbar arritmias. Por último, podemos citar como fatores que podem também influenciar no aparecimento e agravamento das arritmias as alterações eletrolíticas, a acidose, a isquemia miocárdica e a atividade neural (SAGER et al., 1992; VLAY, 1996; VAUGHAN WILLIAMS, 1998).

De posse desses conhecimentos, algumas indústrias farmacêuticas direcionaram seus esforços, no sentido de encontrar drogas antiarrítmicas com ação farmacológica apenas nos tecidos lesados do coração, não interferindo com a atividade elétrica normal dos tecidos musculares cardíacos saudáveis ou de outros tecidos corporais.

Procura-se, portanto, um antiarrítmico ideal, capaz de prevenir arritmias ventriculares malignas e a morte súbita, induzindo ou provocando poucos ou nenhum efeito colateral, mesmo quando utilizado em doses elevadas. Dentro desse paradigma é que surgiu o RSD921, a "droga alvo" do presente estudo.

Capítulo II

Estudo Fase I do RSD921

Introdução

1. Avaliação Clínica de Novas Drogas em Humanos

As pesquisas com drogas em humanos ou ensaios clínicos devem ser precedidas de uma avaliação pré-clínica, levada a efeito em animais de laboratório para avaliar toxicidade, prováveis mecanismos de ação, farmacocinética e inferir sobre possíveis efeitos terapêuticos. No entanto, um medicamento destinado ao homem, jamais terá uma validação científica e clínica, enquanto não tiver sido empregado e experimentado no próprio homem (SGRECCIA, 1996).

É na passagem do período de investigação pré-clínica para o período de investigação clínica que surge o problema ético e, por isso, esse tipo de investigação deve ser conduzido de maneira que os indivíduos participantes sejam expostos, o menos possível, a riscos, e que esses, se existirem, sejam consistentes com o benefício potencial da pesquisa. Para salvaguardar o investigador, a instituição patrocinadora do estudo, o local onde se efetuará a investigação e, principalmente o indivíduo que será testado, dois princípios básicos devem nortear a investigação: a) revisão ou avaliação institucional do projeto de pesquisa nos aspectos metodológicos, éticos e de biosegurança e b) consentimento livre e esclarecido dos sujeitos da pesquisa (Brasil, 1996).

A revisão institucional é feita, na grande maioria dos países, por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). A Resolução MS 196/96, ora em vigor no Brasil, determina que toda pesquisa envolvendo seres humanos seja submetida à apreciação de um CEP, que deve levar em conta, no projeto, a existência dos quatro referenciais básicos da bioética: a *autonomia*, aquinhoadada pelo consentimento esclarecido dos indivíduos-alvo e pela proteção a grupos vulneráveis e aos legalmente incapazes; a *beneficência*, pela ponderação entre riscos e benefícios, comprometendo-se com o mínimo de riscos e o máximo de benefícios; a *não-maleficência*, com a garantia de que danos previsíveis serão evitados; e a *justiça e equidade*, quando a relevância social da pesquisa determinar vantagens significativas para os sujeitos da pesquisa e minimização do ônus para os sujeitos vulneráveis, sem perder de vista que, as pesquisas envolvendo seres humanos deverão sempre ter uma destinação sócio-humanitária.

O consentimento livre e esclarecido dos sujeitos da pesquisa, indivíduos ou grupos, é a manifestação da concordância, após esclarecimento, em participar do experimento, e deve ser dado por escrito pelo indivíduo ou por seus representantes legais. Esse esclarecimento deve ser efetuado em documento de linguagem acessível aos leigos, incluindo a justificativa, os objetivos, os procedimentos que serão utilizados, os benefícios, possíveis riscos e desconfortos. Além disso, deve constar informações de métodos alternativos, se existentes, a garantia de esclarecimentos antes, durante e após o curso da pesquisa sobre a metodologia utilizada e da liberdade do sujeito se recusar a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase do ensaio sem penalização alguma e sem prejuízo para o seu cuidado. Deve ainda, ser assegurado o sigilo que preserve a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos no estudo, constando também as formas de

ressarcimento das despesas decorrentes da participação e de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (LEVINE, 1976; LEVINE & LEBACQZ 1979; OFFICE FOR PROTECTION FROM RESEARCH RISKS, 1983; BRASIL,1996).

2. Ensaio Clínicos

Uma investigação clínica com novas substâncias tem como objetivos avaliar se uma droga tem valor na profilaxia ou no tratamento de uma doença ou condição clínica, identificar doses com eficácia terapêutica, seus riscos e efeitos indesejáveis (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1977).

As investigações clínicas ou ensaios clínicos costumam ser classificados em quatro tipos principais, identificados como: a) Ensaio Clínico Fase I ou Ensaio de Farmacologia Clínica e Toxicidade, b) Ensaio Clínico Fase II ou Ensaio de Investigação Clínica Inicial para Efeito Terapêutico, c) Ensaio Clínico Fase III ou Ensaio de Avaliação Terapêutica em Grande Escala e d) Ensaio Clínico Fase IV ou Ensaio Pós-Comercialização (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1977; POCKOCK, 1987; GRAHAME-SMITH & ARONSON, 1992; LLOYD, 1994 ; SGRECCIA, 1996).

O Ensaio Clínico Fase I é levado a efeito, com o objetivo de introduzir o uso de uma nova droga em seres humanos. Em função do tipo de substância em estudo, podem ser realizados estudos **Fase I iniciais** e **Fase I tardios**. Os estudos Fase I iniciais têm o intuito de determinar a segurança, os parâmetros farmacocinéticos básicos, e às vezes, efeitos farmacodinâmicos de pequenas doses de uma droga, costumeiramente, em voluntários sadios. Os estudos

Fase I tardios objetivam determinar a atividade farmacológica de doses únicas e repetidas em portadores de patologias que se encontrem clinicamente estáveis e sejam minimamente sintomáticos ou assintomáticos (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1977).

O termo voluntário normal ou voluntário sadio deve ser interpretado como indivíduo adulto, sem anormalidades clínico-laboratoriais capazes de prejudicar a interpretação do experimento ou aumentar a sensibilidade do indivíduo ao potencial tóxico da droga em estudo. Assim, muitas vezes aceita-se que pacientes com doença leve e estável participem de estudos Fase I iniciais como, por exemplo, pacientes com hipertensão arterial leve, artrite leve, dislipidemia leve, principalmente quando as drogas em estudo estão indicadas para essas anormalidades. Alguns estudos de Fase I, por questões éticas ou por considerações científicas, são feitos em pacientes selecionados e não em voluntários sadios. Isso ocorre, por exemplo, com drogas que apresentam toxicidade importante como as substâncias: antineoplásicas, citostáticas, antivirais, etc. (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1977).

Os estudos Fase I devem ser desenvolvidos em ambiente hospitalar, ou em locais que permitam a observação rigorosa dos voluntários em regime de internação. Mulheres grávidas ou que possuem risco de engravidar são ordinariamente excluídas deste tipo de estudo. O número de voluntários sadios ou pacientes nesse tipo de estudo costuma variar entre 6 e 30 (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1977).

Ensaio Clínico Fase II ou Ensaio de Investigação Clínica Inicial é feito com um número maior de voluntários, portadores de patologias em que a droga estaria recomendada, com o objetivo de demonstrar eficácia, segurança

relativa e, se possível, identificar relação dose/resposta, com a finalidade de fornecer melhores subsídios para o planejamento de estudos terapêuticos mais extensos (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1977; SGRECCIA, 1996).

Ensaio Clínico Fase III ou Ensaio de Avaliação Terapêutica consiste em um ensaio clínico controlado ou não controlado, envolvendo um grande número de indivíduos, efetuados após a eficácia da droga ter sido estabelecida em algum grau, com o objetivo de obter evidências adicionais de eficácia para indicações específicas e uma definição mais precisa dos efeitos colaterais e sua relação com as doses utilizadas (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1977; SGRECCIA, 1996).

Ensaio Pós-Comercialização ou Ensaio Clínico Fase IV pode ser subdividido em vários tipos: 1) estudos para avaliar a incidência de efeitos adversos; 2) estudos para explorar um efeito farmacológico específico ou para obter informações de natureza circunscrita; 3) grandes ensaios clínicos de longa duração, realizados para determinar o impacto da droga na morbidade e mortalidade; 4) ensaios semelhantes aos da fase III para suplementar dados sobre aspectos não pesquisados anteriormente, por ter sido a droga liberada para a comercialização precocemente; 5) estudos envolvendo questões de interesse sócio-econômico; 6) ensaios para avaliar novas indicações para uma droga já disponível no mercado; 7) ensaios para avaliar a droga em populações não adequadamente estudadas na fase pré-comercialização (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1977; GRAHAME-SMITH & ARONSON, 1992; SGRECCIA, 1996).

3. Ensaios Fase I de Drogas Antiarrítmicas

No caso de drogas antiarrítmicas, o FDA reconhece a complexidade para a formulação de um plano para ensaios clínicos Fase I com este tipo de droga, em função das diferenças conhecidas e desconhecidas nas ações farmacológicas, que não permitem a antecipação satisfatória dos problemas advindos com o uso dessas substâncias. Recomenda-se,, por essas razões, a realização de ensaios Fase I iniciais e tardios, executados por investigadores com experiência no manuseio de arritmias cardíacas e familiarizados com os processos investigatórios que utilizam esse tipo de substância (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1985).

Os ensaios **Fase I iniciais** com substâncias antiarrítmicas sempre terão como objetivo principal a avaliação da segurança, porém costumam ser didaticamente subdivididos em três tipos principais: 1) *estudos de farmacocinética*; 2) *estudos farmacodinâmicos com doses únicas crescentes* ; 3) *estudos de tolerância com doses repetidas*.

Esses estudos devem ser efetuados em voluntários adultos, masculinos, hígidos, em ambientes possíveis de monitorização eletrocardiográfica e de sinais vitais, respiração assistida e que permitam a adoção de medidas terapêuticas de urgência em caso do aparecimento de eventos adversos, inclusive ressuscitação cardiopulmonar avançada. Crianças, velhos e mulheres com potencial para engravidar devem ser excluídos desta fase de investigação (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1985).

As observações clínicas nos estudos fase I iniciais devem ser dirigidas particularmente aos efeitos hemodinâmicos, com observação

frequente da pressão arterial e frequência cardíaca. Registros eletrocardiográficos, feitos através de eletrocardiograma convencional seriado ou através de registro contínuo (sistema Holter ou similar), são indicados, e atenção deve ser dirigida às alterações na condução átrio-ventricular e intraventricular, repolarização ventricular e ritmo cardíaco. Às vezes, podem ser feitas avaliações invasivas de alguns parâmetros hemodinâmicos como débito cardíaco, índices de função ventricular esquerda, resistência vascular pulmonar e periférica. Do mesmo modo, estudos eletrofisiológicos podem ser efetuados antes e após o uso da droga, com a finalidade de obter registro de variáveis eletrofisiológicas. Exames hematológicos, bioquímicos para avaliação de função hepática e renal, glicemia, eletrólitos, além de urina tipo I, devem ser feitos antes e após a administração da droga em estudo. A duração e a severidade de efeitos adversos devem ser documentadas e relacionadas com as doses administradas e com as concentrações plasmáticas observadas no momento do aparecimento (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1985).

Nos *estudos de farmacocinética*, se tecnicamente realizável, procura-se obter informações sobre parâmetros farmacocinéticos como curvas de concentração vs. tempo, concentração plasmática máxima, tempo necessário para atingir esta concentração plasmática, constante de eliminação e outros, além da obtenção se possível, de informações sobre absorção, distribuição, metabolismo e excreção da droga.

Os *estudos farmacodinâmicos* costumam ser efetuados com doses únicas crescentes da nova droga, para determinação inicial de seus efeitos farmacológicos. São realizados em indivíduos hígidos, embora possam também ser incluídos indivíduos portadores de arritmias frequentes, pouco

complexas, estáveis, sem anormalidades clínicas outras, permitindo, assim, a observação inicial de algum efeito terapêutico e de efeitos pró-arrítmicos. A primeira dose administrada deve ser uma fração da dose que, em estudos pré-clínicos, apresentou efeito farmacológico sem apresentar efeito tóxico. As doses subseqüentes devem chegar ao nível em que se pressupõe ocorrer efeito terapêutico, todavia, muitas vezes é difícil predizer esse valor de maneira adequada (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1985).

Estudos de tolerância a doses repetidas também podem ser levados a efeito nessa fase, para determinação da segurança durante e após a administração de uma dose predeterminada, por dias seguidos. Os voluntários são internados e observados criteriosamente do ponto de vista clínico, eletrocardiográfico e com os mesmos exames laboratoriais descritos anteriormente, efetuados antes, no período de internação e após o término do estudo (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1985).

Os ensaios **Fase I tardios** englobariam: a) *estudos de eficácia e segurança com doses únicas crescentes*; b) *estudos de eficácia e segurança com doses repetidas e escalonadas*; e c) *estudos de maior escala para determinar a segurança de um agente durante terapia crônica*, geralmente com formulações de administração oral. Estes últimos estudos são considerados, no caso de drogas de ação antiarrítmicas, também, como estudos Fase II iniciais. Todos têm como objetivo principal a determinação da atividade farmacológica de doses únicas ou repetidas de uma substância antiarrítmica, sem perder de vista a avaliação da segurança

Nos *estudos de eficácia e segurança com doses únicas crescentes* são incluídos pacientes com atividade ectópica frequente, porém com pouca

variação no comportamento da arritmia, para que a atividade farmacológica da droga possa ser analisada com maior precisão. Não devem ser incluídos nesse tipo de ensaio pacientes: a) com perfil eletrolítico ou metabólico anormais; b) com insuficiência cardíaca congestiva; c) com impossibilidade de suspensão, por questões de segurança, de substâncias inotrópicas, antianginosas, broncodilatadoras, por exemplo; d) em uso de outras substâncias capazes de interagir, mascarar ou confundir as ações da substância em estudo; e) que tenham feito recentemente ou estejam fazendo uso de outras drogas antiarrítmicas; f) em situações emergenciais, como por exemplo, na fase aguda de infarto do miocárdio e intoxicação digitálica; e g) crianças, mulheres com capacidade de engravidar e indivíduos muito idosos. (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1985).

Grupos de 2 ou 3 pacientes são escolhidos para uma determinada variação de doses crescentes com cada paciente recebendo somente 3 a 4 incrementos de doses. A dose do primeiro grupo deve ser uma fração daquela que tenha apresentado efeitos cardíacos em animais e que seja menor que a mais alta dose utilizada nos estudos Fase I Iniciais. O grupo subsequente recebe sempre como dose inicial, aquela já tolerada pelo grupo anterior. Os incrementos de doses nos primeiros grupos (grupos que recebem doses menores) costumam ser de duas vezes o valor anterior, porém, à medida que as doses se tornam mais elevadas, os incrementos devem ser menores. Quando os efeitos farmacológicos são estabelecidos em determinada dose, um grupo maior de 20 a 30 pacientes deve ser escolhido, para que seja administrada a última variação de doses administrada. Desse modo, esse grupo maior servirá para caracterizar a curva dose-resposta para a substância em estudo, estabelecendo-se, assim, a dose mínima e máxima efetivas (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1985).

Estudos farmacocinéticos devem ser feitos quando a concentração no plasma e/ou na urina alcançarem níveis que possam ser medidos a contento, com as técnicas disponíveis. Se possível, detecção de metabólitos deve ser feita verificando a possibilidade de acumulação e sua contribuição para a eficácia antiarrítmica. A duração da ação farmacológica, deve ser estabelecida e correlacionada com as concentrações plasmáticas. Essa ação é avaliada pela duração do efeito antiarrítmico, pelos efeitos sobre os intervalos do ECG e por efeitos pró-arrítmicos (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1985).

Os estudos de eficácia e segurança de doses repetidas e escalonadas são desenhados com base nos resultados dos estudos anteriores. A duração de ação e os dados farmacocinéticos são utilizados para predizer o tempo em que o estado de equilíbrio é atingido e o efeito máximo de uma determinada dose. O estudo deve incorporar protocolos abertos ou duplo-cego, comparando a frequência da arritmia durante um período com placebo e com uma série de doses diferentes. Evidência de que o estado de equilíbrio foi alcançado, e que o efeito farmacológico com uma determinada dose atingiu seu máximo, é essencial antes que o investigador aumente a dose subsequente. Esta deve ser aumentada até o ponto de máxima eficácia antiarrítmica ou quando ocorrer efeitos adversos que, a critério clínico, justifique a interrupção de novas elevações, ou ainda quando aumentos pré-determinados em intervalos do ECG sejam atingidos. Eficácia antiarrítmica é avaliada através do registro contínuo de ECG por pelo menos 24 horas (sistema Holter ou similar). O tempo de início do efeito e a duração da ação devem ser estabelecidos, relacionando-os com a concentração plasmática. Amostras de sangue para determinação da concentração plasmática da droga devem ser obtidas durante o período de eliminação da mesma. A correlação entre os valores dosados e o

retorno da arritmia auxiliam a determinação da concentração terapêutica mínima. Este procedimento é importante, porque nos protocolos dessa natureza podem ocorrer acúmulo da droga, e esta possibilidade deve ser sempre pesquisada (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1985).

A curva dose-resposta pode ser melhor caracterizada, desde que se faça um estudo paralelo comparando uma série de doses variadas. Um número mínimo de 25 pacientes avaliados em um ou dois centros de pesquisa geralmente é suficiente, porém, quando as respostas terapêuticas são muito variadas, pode haver necessidade de um número maior de pacientes (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1985).

Estudos de maior escala para determinar a segurança de um agente durante a terapia crônica são realizados quando as doses com eficácia antiarrítmica já foram estabelecidas e torna-se desejável obter maiores informações sobre a segurança e a tolerância da substância administrada, na maioria das vezes, por via oral e por períodos de tempo mais longos, geralmente por três meses ou mais. Para esse tipo de estudo, faz-se necessário sempre a existência de um grupo controle, devendo ser realizado sob a forma de um estudo duplo-cego, sempre que possível (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1985).

Os pacientes devem ser avaliados periodicamente pelos investigadores, inicialmente a intervalos de dias ou semanas, podendo variar para intervalos maiores ou menores, à medida que o estudo se prolonga ou que alterações do quadro clínico dos pacientes ocorram. Exames laboratoriais, eletrocardiogramas, sinais vitais, monitorizações eletrocardiográficas ambulatoriais periódicas e pesquisa de eventos adversos devem ser

conduzidos freqüentemente. Nos estudos muito longos, um período de reintrodução de placebo, em regime de internação hospitalar, deve ser feito a cada seis ou 12 meses, para determinação de supressão da arritmia (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1985).

4. RSD921

RSD921 é o R,R-enantiômero do agonista κ CAM20 (PD117302), CLORIDRATO DE (1R, 2R)- (+)-N-METIL-N-[2 (1-PIRROLIDINIL) CICLOEXIL] BENZO [B] TIOFENO- 4-ACETAMIDA, desenvolvido e estudado pelo Parke-Davis Research Institute, Cambridge, UK.

Rhythm Search Developments Ltd, Vancouver - Canadá o selecionou, durante pesquisas com bloqueadores de canais de sódio, como um composto de grande potencial antiarrítmico e anestésico local, efetuando, então, um grande número de pesquisas, com o objetivo de estabelecer seu modo de ação, seu perfil farmacológico e toxicológico e ao mesmo tempo avaliar suas ações terapêuticas potenciais. Para esses estudos, foram usados camundongos albinos, machos, pesando entre 18 e 25g, ratos Sprague-Dawley, machos pesando entre 200 e 300g, cães da raça Beagle, machos e macacos babuínos de ambos os sexos.

Os estudos animais efetuados com o RSD921 compreenderam estudos de toxicidade aguda e subaguda, efeitos sobre a hemodinâmica cardiovascular e parâmetros eletrocardiográficos, atividade opióide, efeitos eletrofisiológicos, análise farmacocinética, atividade antiarrítmica e propriedades anestésicas locais (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

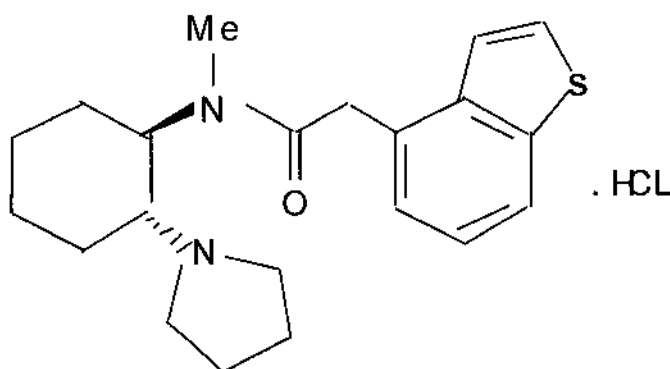
4.1 Características Químicas

Nome IUPAC: (1R,2R)-(+)-N-methyl- N-[2 (1-pyrrolidinyl) cyclohexyl] benzo [b] thiophene-4-acetamide monohydrochloride

Fórmula Molecular: C₂₁H₂₈N₂OS•HCl•0,75H₂O

Peso Molecular: 406g/mol

Fórmula Estrutural:



4.2 Estabilidade:

O RSD921 é estável como um pó branco em temperatura ambiente por vários meses. Sua atividade em soluções aquosas é totalmente preservada, mesmo quando submetido à fervura por cinco minutos (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

4.3 Toxicidade Aguda

Os estudos de toxicidade aguda foram efetuados em camundongos e ratos, com determinação de DL₅₀, identificando possíveis mecanismos presentes na morte induzida pelo RSD921 e definindo o índice terapêutico deste composto.

Várias doses de RSD921 foram administradas intravenosamente na cauda de camundongos. A mortalidade foi registrada após 24 horas. Duas modalidades de morte foram observadas após a administração do RSD921 em camundongos: 1) falência respiratória, que surgiu entre 5-15 minutos após a injeção da droga e 2) parada cardíaca dentro de 10 segundos após a injeção de altas doses da droga (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

Em ratos, a dose de RSD921 estimada após administração intravenosa em bolus, que causou morte por insuficiência respiratória, foi de 20 mmol/kg. Doses maiores, aproximadamente 64 mmol/kg, foram necessárias para produzir morte por parada cardíaca. Quando os ratos estavam sob ventilação artificial, doses maiores de RSD921 puderam ser mais toleradas e a causa da morte foi aparentemente de origem cardiovascular (hipotensão severa e sinais no ECG de bloqueio de canais de sódio (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

4.4. Toxicidade Subaguda

Nos estudos de toxicidade subaguda, ratos foram tratados com 10 mmol/kg (aproximadamente metade da DL₅₀ para ratos). O RSD921 foi

dissolvido em solução salina 0,9g% e administrado intravenosamente em um volume de 0,1 ml/100g de peso corporal. As injeções foram realizadas 2 vezes ao dia: às 8:30h e às 16:30h. Alterações fisiológicas e comportamentais foram observadas após as injeções. Todos os animais ganharam peso durante o estudo, porém nenhuma diferença significativa foi encontrada entre o grupo tratado com RSD921 e o grupo controle que recebeu salina. Nenhuma diferença significativa na temperatura corporal foi observada entre os dois grupos ($p < 0,5$) (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

O grupo que recebeu RSD921 apresentou hipoatividade (96 contagens), enquanto somente duas contagens foram registradas com os animais controles, 1 minuto após a injeção. Nenhuma hipoatividade foi registrada 30 minutos, após a injeção de RSD921. Foram observados 15 episódios de ataxia no grupo tratado, durante 1 minuto do período de observação. Ataxia não foi observada em nenhum animal durante os 30 minutos do período de observação. Sialorréia e lacrimejamento não foram observados em nenhum período. Diarréia foi observada em ambos os períodos. Respiração irregular foi observada em 8 ratos que receberam RSD921 e em 2 ratos tratados com salina, 1 minuto após administração. Trinta minutos após a exposição, 7 ratos tratados e 2 não tratados apresentaram respiração irregular. Morte, devido a toxicidade, não ocorreu em nenhum dos animais, durante os 14 dias de tratamento. Nenhuma alteração nos parâmetros hematológicos, bioquímicos, histopatológicos foi observada nos ratos durante os 14 dias de tratamento. Nenhum caso de morte aguda (24 horas após administração) foi observada (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

Os estudos de toxicidade subaguda em cães concluíram que os animais tratados com a dose de 1 mmol/kg não apresentaram qualquer efeito colateral, além de uma discreta sedação no início da infusão. No grupo que recebeu 5 mmol/kg, foram observados sintomas reversíveis como pequenos estados convulsivos, espasmos musculares, tremor, salivação e astenia, durante um período de 10 minutos de infusão. Além disso, nenhuma alteração no ECG foi observada. Nesse grupo, o exame histopatológico mostrou pequenas alterações no fígado e rins (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

4.5. Efeitos Hemodinâmicos e Eletrocardiográficos

Após a administração endovenosa em bolus do RSD921, em ratos anestesiados com fenobarbital (60 mg/kg-1), foram avaliados a pressão arterial, frequência cardíaca e alguns parâmetros eletrocardiográficos (intervalos P-R, Q-T e complexo QRS). Os dados obtidos num intervalo de tempo de 1 a 8 minutos, após a administração da droga, comprovaram uma rápida resposta da frequência cardíaca seguida de queda da pressão arterial. De particular interesse, foi a relação observada entre diminuição da frequência cardíaca e queda da pressão arterial com o aumento da dose administrada (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

Os efeitos da infusão do RSD921, sobre a frequência cardíaca e pressão arterial em ratos anestesiados, foram similares aos obtidos na administração endovenosa em bolus, ou seja, houve uma relação entre o aumento da dose administrada e a diminuição da frequência cardíaca e pressão arterial (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

As doses do RSD921, que promoveram uma diminuição importante na frequência cardíaca e na pressão arterial, apresentaram um acentuado efeito sobre o ECG, acarretando um prolongamento nos intervalos P-R, QRS e Q-T. O intervalo P-R apresentou uma maior sensibilidade para os efeitos do RSD921, o que constitui uma forte evidência de que este composto atua preferencialmente, como um bloqueador dos canais de sódio (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

4.6. Efeitos Eletrofisiológicos

O RSD921 inibiu as correntes de sódio em células cardíacas isoladas de rato, nas doses de 1 à 30 mM, quando utilizado no meio extracelular, promovendo um bloqueio das correntes de sódio. Contudo, quando aplicado intracelularmente através de micropipetas, doses de até 50 mM não foram capazes de efetuar o bloqueio da corrente de sódio, demonstrando, assim, que ao contrário da maioria dos antiarrítmicos da classe 1a, os quais apresentam uma ação bloqueadora dos canais de sódio intracelular, o RSD921 apresenta uma ação extracelular (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

Foi observado que o RSD921 possui uma notável ação em reduzir a máxima condutância sem alterar outras características de ativação e inativação dos canais, sugerindo, assim, que suas ações bloqueadoras foram independentes do potencial de voltagem, e que, além de bloquear a corrente de sódio, independente do potencial de membrana em altas concentrações, bloqueia a corrente de potássio. Esses achados foram coerentes com os resultados obtidos a partir do eletrocardiograma e dos estudos eletrofisiológicos em ratos, macacos e cães saudáveis. O RSD921 apresentou,

portanto, um perfil eletrofisiológico semelhante aos antiarrítmicos da classe 1a (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

Experimentos com estimulação elétrica também foram efetuados com o ventrículo esquerdo de rato, sendo estimulado por eletrodos inseridos no peito e implantados no ventrículo. O RSD921 produziu um aumento dose-dependente na corrente, devido a indução de pequenas extrassístoles e fibrilação ventricular. Além disso, ocorreu um aumento do PRE. Em relação as variáveis descritas anteriormente, o PRE foi pouco influenciado pelo composto. Esses dados são consistentes com o bloqueio dos canais de sódio, encontrado, por exemplo, em antiarrítmicos tipo quinidina, lidocaína e disopiramida (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

Experimentos em babuínos e em cães demonstraram que o RSD921 alterava a velocidade de condução no ventrículo esquerdo. A ação do RSD921, em babuínos anestesiados com Halotano, sobre a pressão sangüínea, freqüência cardíaca e ECG, foi similar a ação sobre os ratos. A pressão sistólica e diastólica foram igualmente reduzidas. Contudo, babuínos anestesiados com Halotano apresentaram uma potencialização do efeito hipotensor. O mesmo grau de hipotensão não pôde ser encontrado em babuínos anestesiados com fenobarbital (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

As alterações ocorridas no ECG, resultantes do bloqueio dos canais de sódio, demonstraram que o intervalo P-R e o complexo QRS são mais sensíveis aos efeitos inibitórios do RSD921 do que o intervalo Q-T. Uma dose de 2 mmol/kg promoveu um aumento de 40% no complexo QRS, 20%

no intervalo P-R e somente 10% no intervalo Q-T (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

A explicação dos efeitos do RSD921 em primatas também foi identificada como sendo similar aos efeitos promovidos por drogas antiarrítmicas da classe 1a. Assim, o bloqueio do canal de sódio teve como resultado o prolongamento do intervalo P-R e o aumento do complexo QRS do ECG. Os efeitos sobre o intervalo Q-T e o PRE foram resultantes de um bloqueio dos canais de potássio, levando a um prolongamento destes intervalos. Nesses estudos, nenhuma alteração histopatológica foi atribuída ao RSD921 (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

4.7. Farmacocinética

O estudo farmacocinético foi realizado inicialmente em ratos. A meia vida de eliminação em ratos foi estimada em 12 minutos, após administração IV. Parece que a eliminação do coração é seguida por seqüestração no cérebro e fígado, sugerindo que a redistribuição e não o metabolismo pode ser responsável pelos efeitos cardíacos terminais, após a injeção em *bolus*. Em babuínos, os dados obtidos sugeriram uma possível saturação nos mecanismos de redistribuição ou eliminação em doses acima de 3,2 mmol/Kg (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

4.8. Implicações Terapêuticas

Os estudos pré-clínicos do RSD921, como bloqueador dos canais de sódio, foram concentrados em dois aspectos terapêuticos: *atividade antiarrítmica e atividade anestésica local*.

A *propriedade antiarrítmica* do RSD921 foi estudada em ratos submetidos à oclusão aguda da artéria coronária, nos quais foi administrado RSD921, 20 minutos após a cirurgia. O RSD921 apresentou atividade antiarrítmica eficaz, reduzindo a incidência de arritmias ventriculares como: extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular em doses que não induziram alargamento nos intervalos P-R, Q-T e complexo QRS. Além disso, o RSD921 não causou quedas abruptas da frequência cardíaca ou da pressão arterial nem determinou alterações no tamanho da área isquêmica. Foi demonstrado, também, que sua marcante atividade contra arritmias, induzidas por isquemia miocárdica, ocorreu em doses menores que as necessárias para inibir àquelas induzidas eletricamente (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

Atividade anestésica local foi avaliada em experimentos com camundongos e em um estudo clínico preliminar com dois voluntários adultos do sexo masculino. Lidocaína serviu como controle positivo e solução salina foi usada como controle. Os resultados obtidos permitiram concluir que o RSD921 tem ação anestésica local ,com potência similar à lidocaína, não relacionada à atividade opióide (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

Objetivos

Elaborar, conduzir e executar um protocolo para ensaio clínico Fase I de uma droga antiarrítmica, o cloridrato de (1R, 2R)- (+)-N-metil-N-[2 (1-pirrolidinil) ciclohexil] benzo [b] tiofeno- 4-acetamida (RSD921),

Avaliar sua segurança e tolerância, em voluntários sadios do sexo masculino.

Determinar seus parâmetros farmacocinéticos básicos e possíveis efeitos farmacodinâmicos.

Metodologia

1. Tipo de Estudo

Ensaio clínico Fase I inicial, prospectivo, aberto, em que foram utilizadas sete diferentes doses, crescentes, de RSD921 para avaliação de tolerância, segurança e cálculo de parâmetros farmacocinéticos.

Após avaliação clínica e laboratorial inicial e um período de pelo menos duas semanas livre de medicações, os indivíduos selecionados foram internados por três períodos, cada um de aproximadamente 48 horas, com intervalos entre as internações de pelo menos uma semana. Não mais que três doses separadas de RSD921 foram administradas a cada voluntário.

2. População Estudada

Dezoito indivíduos do sexo masculino foram distribuídos inicialmente em 5 grupos, em consonância com o quadro da Figura 4.

<i>Grupo</i>	<i>Internação 1</i>	<i>Internação 2</i>	<i>Internação 3</i>	<i>Nº de voluntários</i>
1	0,0002mg/kg	0,0004mg/kg	0,008mg/kg	3
2	0,0004mg/kg	0,008mg/kg	0,002mg/kg	3
3	0,008mg/kg	0,002mg/kg	0,004mg/kg	3
4	0,002mg/kg	0,004mg/kg	0,01mg/kg	3
5	0,004mg/kg	0,01mg/kg	0,02mg/kg	6

Figura 4 - Distribuição inicial do número de voluntários de acordo com a dose de RSD921 a ser administrada.

Os nove primeiros indivíduos foram estudados na Unidade de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) e os nove restantes na Unidade de Farmacologia Clínica Miguel Servet da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Uma modificação no protocolo ocorreu durante o estudo porque um voluntário do Grupo I apresentou, durante a segunda infusão, sintomas sugestivos de reação alérgica que duraram cerca de duas horas, desaparecendo sem necessidade de medicação antialérgica. Desse modo, os 18 indivíduos foram redistribuídos em 6 grupos, de tal maneira que, o grupo 1 ficou composto por 2 indivíduos; o grupo 2, por 1 indivíduo; os grupos 3, 5 e 6, por 3 indivíduos; e o grupo 4, por 6 indivíduos, de acordo com o quadro da Figura 5.

<i>Grupo</i>	<i>Infusão</i> <i>1</i>	<i>Infusão</i> <i>2</i>	<i>Infusão</i> <i>3</i>	<i>Nº de</i> <i>voluntários</i>
1	0,0002mg/kg	0,0004mg/kg	0,008mg/kg	2
2	0,0002mg/kg	0,0004mg/kg	0,0004mg/kg	1
3	0,0004mg/kg	0,008mg/kg	0,002mg/kg	3
4	0,0004mg/kg	0,002mg/kg	0,004mg/kg	6
5	0,0004mg/kg	0,004mg/kg	0,01mg/kg	3
6	0,0004mg/kg	0,01mg/kg	0,02 mg/kg	3

Figura 5 - Distribuição final do número de voluntários de acordo com a dose de RSD921 administrada.

3. Quadro de Eventos

Para melhor controle das atividades desenvolvidas foi elaborado um quadro de eventos, onde todos os procedimentos previstos para cada etapa do ensaio foram listados e agendados (Anexo 1).

4. Critérios de Inclusão

Na avaliação clínica inicial, os seguintes critérios foram considerados para que o voluntário fosse considerado apto a participar do estudo:

1. Sexo masculino.
2. Idade compreendida entre 18 e 40 anos.
3. Peso corporal entre 55 e 100Kg ou dentro da faixa de 15% do peso ideal para a idade e altura.
4. Ausência de significativa doença cardíaca, hepática, renal, pulmonar, gastrointestinal, hematológica, neurológica, afastadas por uma história clínica, exame físico, além de exames complementares de diagnósticos rotineiros.
5. Disponibilidade para complementar o estudo.
6. Capacidade para compreender e assinar livremente o termo de consentimento.

5. Critérios de Exclusão

Os seguintes critérios foram considerados para excluir um voluntário do estudo:

1. Sexo feminino.

2. Homens com idade < 18 anos e > 40 anos.
3. Ingesta de qualquer medicamento por pelo menos duas semanas antes de início do estudo.
4. Teste positivo para Hepatite B, Hepatite C ou HIV.
5. Incapacidade para compreender e para assinar o termo de consentimento.
6. Resultados dos exames complementares de diagnóstico fora dos limites normais, desde que, considerados pelo médico pesquisador com significado clínico.
7. Participação em qualquer estudo experimental nos três meses que precedem ao ensaio clínico.
8. História de uso regular ou abusivo de drogas e/ou álcool, ou ainda ingestão de álcool nas 48 horas que antecedem ao estudo.
9. Hospitalização por qualquer razão nas 8 semanas anteriores ao início do estudo.
10. História de doença hepática, doença renal, doença hematopoética ou episódios de epilepsia.
11. História de doença cardíaca ou sintomas de origem cardíaca.
12. Hipotensão ou hipertensão arterial de qualquer etiologia, requerendo tratamento farmacológico.
13. Infarto do Miocárdio, angina do peito e/ou insuficiência cardíaca congestiva.
14. Prolapso de Válvula Mitral com evidência de refluxo para o átrio.
15. Pressão arterial abaixo de 90/50 mmHg em posição supina e/ou frequência cardíaca menor que 50 bpm, durante exame clínico inicial.
16. Queda da pressão arterial maior que 20 mmHg, em posição ortostática, e aumento da frequência cardíaca maior que 20 bpm, após 2 minutos em posição ereta.

17. Perda de mais que 450 ml de sangue nos três meses anteriores ao início do estudo.

18. História de hipersensibilidade a qualquer tipo de droga.

19. Qualquer outra condição clínica, que a critério médico, impossibilite a participação no estudo.

6. Avaliação Clínica Inicial

A avaliação clínica inicial consistiu de uma consulta médica onde se preencheu uma ficha de identificação que continha a data do nascimento, nome, endereço, telefone residencial e do trabalho, atribuindo-se, nesse momento, um número de código ao voluntário.

Nessa avaliação médica era observado se o voluntário tinha características fenotípicas que o classificasse como caucasiano, negróide, mongolóide ou outro tipo. Na história clínica, pesquisou-se sintomas relativos a alergias, manifestações relativas aos olhos, nariz, ouvidos, orofaringe, sistema respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, geniturinário, sistema nervoso central, linfo-hematopoético, endócrino e metabólico, musculoesquelético e dermatológico. Aspectos relativos à estabilidade emocional, antecedentes de hipersensibilidade a drogas, antecedentes cirúrgicos, antecedentes patológicos familiares e outros, considerados importantes no momento, também foram investigados.

No exame físico, foi registrada a altura em centímetros, o peso corporal em kilogramos e a temperatura axilar em graus Celsius. Os sinais vitais restantes foram medidos e registrados conforme será explicitado no item 9 deste capítulo. Exame dos segmentos corporais foi efetuado,

avaliando-se o aspecto geral, a pele, cabeça e pescoço, olhos, ouvidos, nariz, boca, orofaringe, tórax e pulmões, coração, abdômen, coluna vertebral, genitália, linfonodos, extremidades, procedendo-se também a um exame neurológico. As anormalidades, quando existentes, foram detalhadas e comentadas em formulário específico.

7. Exames de Patologia Clínica

Na avaliação clínica inicial, exames hematológicos compreendendo hemograma completo e contagem de plaquetas foram realizados, assim como sorologia para hepatite B, hepatite C e anti-HIV.

Os exames bioquímicos consistiam na determinação dos níveis sanguíneos de uréia, creatinina, bilirrubina total, proteínas totais, albumina, glicemia de jejum, fosfatase alcalina, transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), sódio, potássio, ácido úrico, e gama glutamil transferase (Gama GT). Um exame sumário de urina (urina tipo I) e exame parasitológico de fezes também foram realizados. Todos os exames, com exceção do parasitológico de fezes, sorológicos para hepatites B, C e anti-HIV, foram efetuados antes e após cada internação para infusão do RSD921. Os resultados eram judiciosamente analisados e valores anormais, quando considerados clinicamente significantes, justificavam a exclusão do voluntário do estudo.

8. Exames Cardiológicos

Ecocardiograma Bidimensional com Doppler foi efetuado em todos os voluntários, quando da consulta clínica inicial, visando avaliar o tamanho das cavidades cardíacas, as estruturas valvares e os índices de função sistólica e diastólica. Morfologia anormal das cavidades, estruturas valvares estenóticas ou insuficientes, prolapso de válvula mitral com evidências de refluxo para o átrio esquerdo e índices de função sistólica ou diastólica anormais foram considerados como critérios de anormalidade, afastando o candidato do estudo (POMBO et al., 1971; FEIGENBAUM et al., 1972; FORTUIN et al., 1972; TEICHHOLZ et al., 1976; AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY COMMITTEE ON STANDARDS, 1986).

ECG convencional foi feito também, nessa ocasião, antes de cada infusão de RSD921 e, após 24 horas do término da infusão, em todos os voluntários. Os parâmetros ritmo cardíaco SÂP, SÂQRS, SÂT, frequência cardíaca, complexo QRS, intervalos P-R e Q-T corrigido (Q-Tc), calculado segundo a fórmula de Bazet (CARNEIRO, 1983), foram registrados. O laudo final era referido como normal, anormal não clinicamente significante ou anormal com significado clínico.

Nos nove primeiros voluntários, o ECG foi também efetuado durante os seguintes tempos: T0 (antes da infusão); T1 (imediatamente, após o término da infusão); T2 (15 minutos, após o término da infusão); T3 (30 minutos, após o término da infusão); T4 (1 hora, após o término da infusão); T5 (2 horas, após o término da infusão); T6 (4 horas, após o término da infusão); T7 (12 horas, após o término da infusão) e T8 (24 horas, após o término da infusão).

Eletrocardiograma pelo sistema Holter, com registro por 24 horas em 2 derivações, realizado em gravador Cardiotachocorder III - UM Cardio Data Systems, New Jersey - USA, foi efetuado em todos os voluntários na avaliação clínica inicial e no dia da infusão do RSD921. O objetivo do exame era detectar arritmias freqüentes ou de maior significado clínico que pudessem excluir o voluntário na avaliação clínica inicial, considerando-o como portador de provável cardiopatia, e quando efetuado na internação, detectar possíveis efeitos pró-arrítmicos do RSD921. A análise foi realizada em equipamento computadorizado, utilizando software Holter Analysis - Dynamis V5.06 da Diagnostic Medical Instruments, Inc, Syracuse - USA.

9. Sinais Vitais

Na avaliação clínica inicial, a pressão arterial diastólica e sistólica, a freqüência de pulso e a freqüência respiratória foram aferidas utilizando tensiômetro aneróide, com o voluntário deitado em decúbito dorsal, sentado e 2 minutos após o mesmo encontrar-se em ortostase. O mesmo procedimento foi feito durante a internação, antes da infusão da droga em estudo e 24 horas após a infusão, no momento da avaliação para alta hospitalar.

A temperatura axilar foi também verificada e registrada na avaliação clínica inicial, na internação antes da infusão do RSD921 e no momento da alta hospitalar.

Durante o internamento, registros de pressão arterial, freqüência cardíaca e freqüência respiratória, em decúbito dorsal, foram obtidos nos nove primeiros voluntários, nos tempos: T0 (antes da infusão); T1 (imediatamente após o término da infusão); T2 (15 minutos, após infusão); T3 (30 minutos,

após o término da infusão); T4 (1 hora, após o término da infusão); T5 (2 horas, após o término da infusão); T6 (4 horas, após o término da infusão); T7 (12 horas, após o término da infusão) e T8 (24 horas, após o término da infusão).

10. Forma Farmacêutica e Apresentação

RSD921 com peso molecular de 406g/mol foi fornecido diretamente pela Nortran Pharmaceuticals Inc., Vancouver, B.C., Canadá, em frascos com solução estéril de 2,0 ml em concentração de 1,0 mg/ml, Batch nº 3-050995, pertencentes aos lotes 1, 20, 51, 52, 53, 54, 57 e 59.

11. Dose de Segurança e Quadro de Doses

A dose de segurança foi obtida com base em estudos em animais. Experimentos em ratos demonstraram o efeito do RSD921, administrado em *bolus*, utilizando diferentes doses e seu efeito sobre a frequência cardíaca e pressão arterial. Os gráficos da figura 6 mostram que diminuições mais significativas da frequência cardíaca e da pressão arterial ocorreram com doses a partir de 1,0 $\mu\text{mol/kg}$ (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

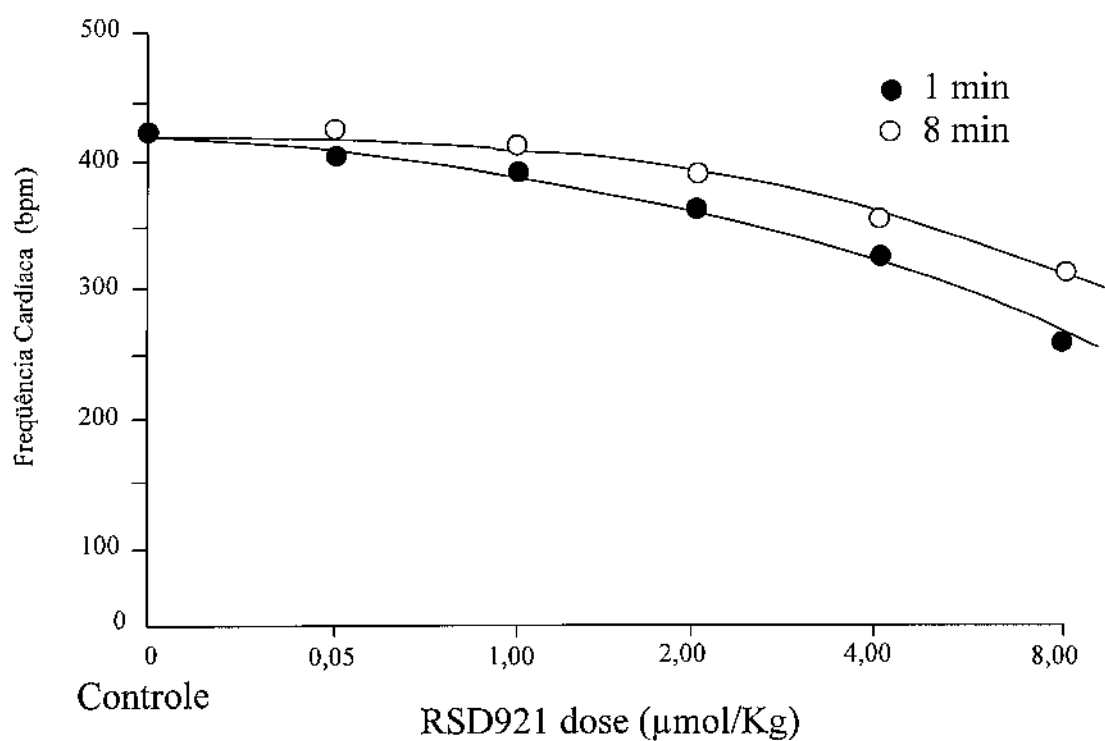
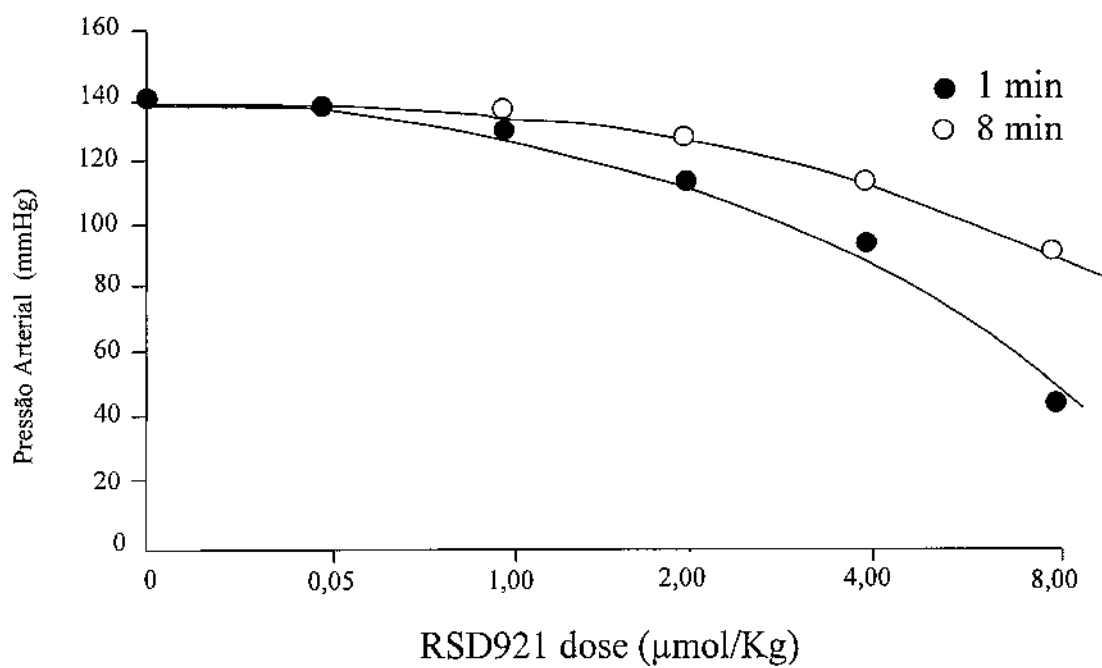


Figura 6 - Efeito de doses em *bolus* de RSD921 sobre a pressão arterial e frequência cardíaca em ratos anestesiados.

Em babuínos foi realizado ensaio semelhante correlacionando-se a dose administrada de RSD921 e os valores da pressão arterial. Na figura 7 verifica-se que a dose, a partir da qual se observa quedas mais importantes de pressão arterial, é de 1,0 $\mu\text{mol/kg}$ (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

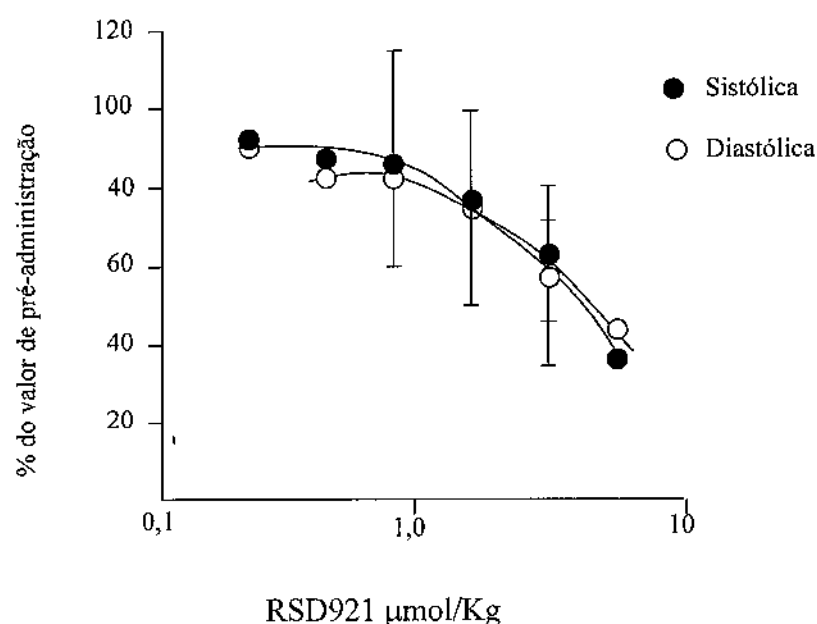


Figura 7 - Efeito de doses em *bolus* do RSD921 na pressão arterial sistólica e diastólica em babuínos anestesiados com halotano.

Também, em babuínos, experimentos foram realizados com vistas a correlacionar doses crescentes de RSD921, administradas em *bolus*, e sua ação sobre os intervalos P-R e Q-T do ECG. Como verifica-se pela análise da figura 8, prolongamentos de P-R e Q-T de interesse clínico passaram a ocorrer com doses em torno de 1,0 $\mu\text{mol/kg}$ (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996).

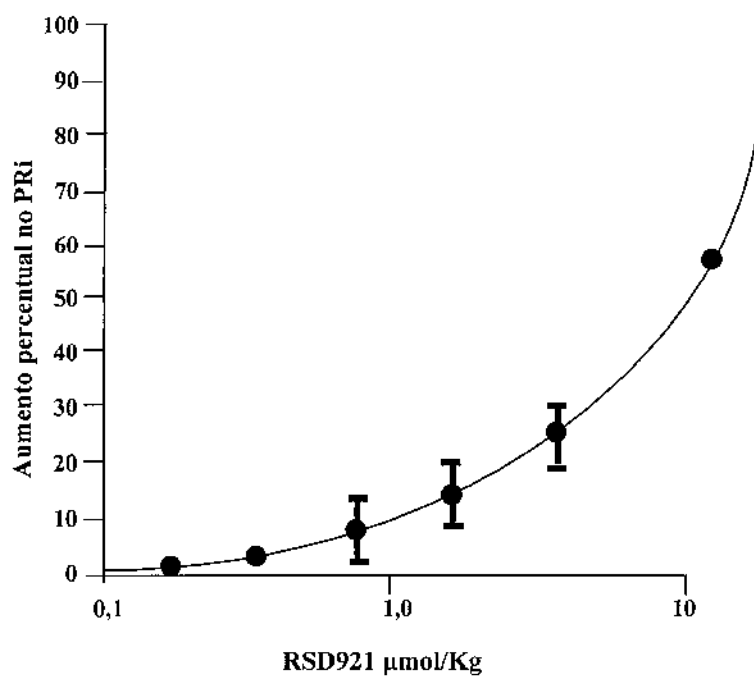
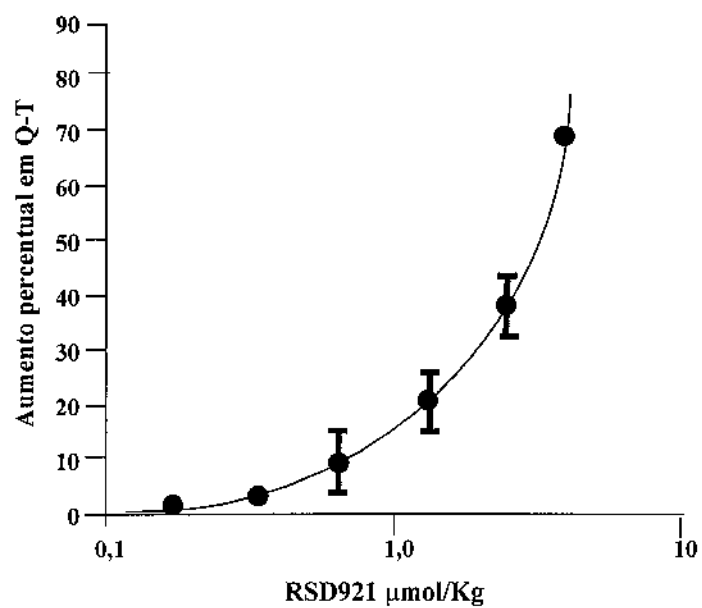


Figura 8 - Efeito de doses em *bolus* do RSD921 sobre os intervalos Q-T e P-R em babuínos anestesiados com halotano.

Em função desses experimentos, a dose de segurança calculada foi de 0,5 $\mu\text{mol/kg}$ ou 0,203 mg/kg e as doses previstas para serem administradas no estudo variaram de 1/1000 a 1/10 da dose de segurança ou seja 0,0005 $\mu\text{mol/kg}$ ou 0,0002 mg/kg a 0,05 $\mu\text{mol/kg}$ ou 0,02 mg/kg.

Para cada voluntário, três doses foram administradas com intervalos de pelo menos uma semana. As concentrações eram crescentes e uma dose subsequente só foi administrada se a dose prévia fosse considerada clinicamente segura. Com a modificação do protocolo determinada pelos sintomas apresentados pelo voluntário II-UNN e já referidos anteriormente, o quadro de doses passou a ter a distribuição observada na Figura 9, onde verificamos que o voluntário XVII-JMP não compareceu ao internamento 1, sendo autorizado o seu internamento para administração das doses subsequentes de seu grupo. Isso deveu-se ao fato de que 17 voluntários já haviam recebido a dose de 0,0004 mg/kg de RSD921, programada para a internação 1, número considerado suficiente pelos monitores do ensaio.

Figura 9 - Quadro Demonstrativo de Doses Administradas por Voluntário

GRUPO	VOLUNTÁRIO	INTERNAÇÃO 1	INTERNAÇÃO 2	INTERNAÇÃO 3
GRUPO 1	VOL. 1	1/1000 (0,0002mg/kg)	1/500 (0,0004mg/kg)	1/250 (0,008mg/kg)
	VOL. 3	1/1000 (0,0002mg/kg)	1/500 (0,0004mg/kg)	1/250 (0,008mg/kg)
GRUPO 2	VOL. 2	1/1000 (0,0002mg/kg)	1/500 (0,0004mg/kg)	1/500 (0,0004mg/kg)
GRUPO 3	VOL. 4	1/500 (0,0004mg/kg)	1/250 (0,008mg/kg)	1/100 (0,002mg/kg)
	VOL. 5	1/500 (0,0004mg/kg)	1/250 (0,008mg/kg)	1/100 (0,002mg/kg)
	VOL. 6	1/500 (0,0004mg/kg)	1/250 (0,008mg/kg)	1/100 (0,002mg/kg)
GRUPO 4	VOL. 7	1/500 (0,0004mg/kg)	1/100 (0,002mg/kg)	1/50 (0,004mg/kg)
	VOL. 8	1/500 (0,0004mg/kg)	1/100 (0,002mg/kg)	1/50 (0,004mg/kg)
	VOL. 9	1/500 (0,0004mg/kg)	1/100 (0,002mg/kg)	1/50 (0,004mg/kg)
	VOL. 10	1/500 (0,0004mg/kg)	1/100 (0,002mg/kg)	1/50 (0,004mg/kg)
	VOL. 11	1/500 (0,0004mg/kg)	1/100 (0,002mg/kg)	1/50 (0,004mg/kg)
	VOL. 12	1/500 (0,0004mg/kg)	1/100 (0,002mg/kg)	1/50 (0,004mg/kg)
GRUPO 5	VOL. 13	1/500 (0,0004mg/kg)	1/50 (0,004mg/kg)	1/20 (0,01 mg/kg)
	VOL. 14	1/500 (0,0004mg/kg)	1/50 (0,004mg/kg)	1/20 (0,01 mg/kg)
	VOL.15	1/500 (0,0004mg/kg)	1/50 (0,004mg/kg)	1/20 (0,01 mg/kg)
GRUPO 6	VOL. 16	1/500 (0,0004mg/kg)	1/20 (0,01 mg/kg)	1/10 (0,02 mg/kg)
	VOL. 17	-	1/20 (0,01 mg/kg)	1/10 (0,02 mg/kg)
	VOL. 18	1/500 (0,0004mg/kg)	1/20 (0,01 mg/kg)	1/10 (0,02 mg/kg)

12. Preparo da Dose para Administração

O preparo da solução de RSD921, a ser infundida em cada voluntário, foi feita em dois estágios.

O primeiro estágio, realizado em 4 etapas, foi o do preparo de uma solução estoque com uma concentração de 0,04 mg/ml da droga, como discriminado abaixo.

Etapa 1: Retirar 2 ml de um frasco de 50 ml de solução salina normal a 0,9%. Descartar estes 2,0 ml.

Etapa 2: Aspirar em uma seringa todo o conteúdo (2 ml) de um frasco de RSD921, anotando-se o número do lote do frasco.

Etapa 3: Adicionar o volume aspirado na etapa 2 aos 48 ml do frasco de solução salina da etapa 1, obtendo-se, assim, a solução estoque pretendida.

Etapa 4: Rotular o frasco com a seguinte etiqueta: “Solução Estoque de RSD921 a 0,04 mg/ml” e data do preparo.

O segundo estágio consistia do preparo de uma solução de 100 ml na concentração a ser infundida de acordo com o quadro abaixo, rotulando o frasco com o nome da solução e a concentração da mesma. Por exemplo: “RSD921 (1:1000)”.

Figura 10 - Quadro de Preparo de Doses

Dose de RSD921 a ser administrada	Diluição	
	Volume (mL) que deverá ser removido de um frasco de 100 ml de Salina a 0,9%.	Volume (mL) da Solução Estoque (0,04mg/ml de RSD921) que deverá ser adicionado
[] 0,0002 mg/kg (1:1000)	1	1
[] 0,0004 mg/kg (1:500)	2	2
[] 0,0008 mg/kg (1:250)	4	4
[] 0,002 mg/kg (1:100)	10	10
[] 0,004 mg/kg (1:50)	20	20
[] 0,01 mg/kg (1:20)	50	50
[] 0,02 mg/kg (1:10)	0	0

13. Internação para Infusão

Todos os voluntários foram internados por três vezes, com exceção do voluntário XVII-JMP, que internou-se apenas por duas vezes. A internação era efetuada no dia anterior a infusão do RSD921 e nessa ocasião eram formuladas as seguintes perguntas ao voluntário: a) apresentou qualquer problema médico desde a última consulta ? (na primeira internação) ou, apresentou qualquer evento adverso desde a última internação? (nas internações subseqüentes); b) ingeriu álcool nas últimas 48 horas? c) tomou qualquer medicação durante a última semana? d) foi hospitalizado na última semana? e) participou de qualquer outro estudo experimental com drogas desde a última visita ou internamento?

Essas perguntas deveriam ter resposta negativa, para que a admissão fosse processada. Caso ocorresse pelo menos uma resposta positiva deveria ser preenchido o formulário: "Uso de Medicação Não Planejada/Visita Hospitalar" (Anexo 2). Dependendo da análise efetuada com base nos critérios de exclusão o voluntário poderia ser excluído do estudo, situação em que preencheríamos o formulário: "Término ou Descontinuação do Estudo" (Anexo 3).

Processada a admissão, era prescrito jejum a partir das 23 horas, ficando o voluntário nessa situação até 4 horas, após a infusão da droga em estudo, quando, então, passava a ter uma dieta geral.

Antes do início da infusão foi efetuado um exame físico de acordo com o protocolo anteriormente descrito na consulta inicial, um eletrocardiograma convencional e instalado um holter para registro da atividade eletrocardiográfica de maneira contínua. Monitorização eletrocardiográfica e monitorização de oximetria de pulso também foram instaladas durante 6 horas, no caso da monitorização do ECG, e 2 horas, no caso da oximetria de pulso, para maior segurança do voluntário. Esvaziamento da bexiga, por micção voluntária, era então efetivada. Em seguida, com escalpe nº 19G (BD -USA), era puncionada uma veia em cada antebraço: uma para coleta de sangue e outra para infusão do RSD921. O escalpe destinado à coleta de sangue foi mantido heparinizado no intervalo entre as mesmas e o outro mantido pérvio antes e após a infusão da substância em estudo, através do gotejamento de solução salina normal a 0,9% até o volume máximo de 500 ml, quando então era retirado da veia.

A administração de RSD921, na concentração e dose determinada pelo quadro de doses, foi feita em bomba de infusão JMS- OT-601. JMSCO, LTD. – Hiroshima, Japão, por um período de 15 minutos.

Para posterior análise de parâmetros farmacocinéticos, amostras de sangue foram coletadas. A coleta de sangue (10 ml) foi realizada como descrito no item 22.

Urina foi coletada e seu volume medido e anotado em cinco períodos. O **período 1** compreendia as duas primeiras horas, após o começo da infusão; o **período 2**, o intervalo entre duas e quatro horas; o **período 3**, entre quatro e oito horas; o **período 4**, entre oito e doze horas; e o **período 5**, entre doze e vinte e quatro horas.

Alta hospitalar foi efetivada após vinte e quatro horas da infusão do RSD921, após preenchimento do formulário de “Critério de Alta” (Anexo 4), quando o número de pontos atribuídos foi maior ou igual a 7. Quando não era alcançada esta pontuação, o voluntário deveria permanecer hospitalizado até que esse número de pontos fosse alcançado.

14. Eventos Adversos

Foram considerados eventos adversos qualquer anormalidade clínica (doença, sinal ou sintoma) não intencional, surgindo ou piorando durante o estudo, independente de ser ou não considerada pelo investigador como relacionada ao tratamento.

Esses eventos foram classificados de acordo com a severidade em **leves, moderados e severos**. Eventos adversos **leves** não causariam nenhuma limitação às atividades usuais e os **moderados** determinariam algum grau de limitação. Os **severos** seriam aqueles eventos que resultassem em morte, invalidez permanente, hospitalização, prolongamento de uma hospitalização já existente, risco de vida, ou necessidade de intervenção clínica ou cirúrgica para prevenir dano permanente a estrutura ou função de um ou mais segmentos do corpo.

Os voluntários eram estimulados a relatar o aparecimento de eventos adversos leves ou moderados durante as internações e no intervalo entre elas. O investigador, os relatava no “Registro de Eventos Adversos” (Anexo 5), opinando sobre a probabilidade de o mesmo estar ou não associado ao uso da droga em teste e preenchendo, também, o “Registro de Medicações Para Tratamento de Eventos Adversos” (Anexo 6). O mesmo procedimento era adotado, caso surgissem eventos adversos severos.

Qualquer voluntário que apresentasse um evento adverso severo, ou mesmo um evento adverso leve ou moderado, mas que pelas características do RSD921 fosse considerado alarmante ou improvável de ocorrer, deveria ser retirado do estudo, caso assim fosse considerado apropriado pelos investigadores. Amostras do plasma deveriam ser obtidas para determinação do nível de RSD921 no momento da ocorrência do evento, se possível.

Notificação por telefone haveria de ser feita ao coordenador geral do estudo em todos os casos de eventos adversos severos e naqueles considerados improváveis de ocorrer ou alarmantes. Notificação por fax ou *e-mail* seria efetuada, logo que possível, constando nele o código do estudo, as

iniciais e o número de código do voluntário, a data e hora do início do evento, detalhes do evento adverso incluindo severidade e progressão e as ações desenvolvidas no caso (Anexo 7).

15. Descontinuação e/ou Término do Estudo

A descontinuação do estudo poderia ocorrer em caso de suspensão precoce da infusão, caso a presença de efeito adverso severo, por vontade própria do voluntário ou a critério dos investigadores.

A suspensão da infusão seria feita em caso de frequência cardíaca menor que 50 batimentos por minuto acompanhada de queda de pressão arterial sistólica ou diastólica em mais de 20 mmHg, prolongamento do P-Ri, Q-Tc e QRS, além de desnivelamento do segmento S-T.

A critério dos investigadores, exames laboratoriais com anormalidades julgadas de significância clínica, intercorrências médicas com ou sem hospitalização entres as visitas agendadas, uso de medicamentos antes de qualquer um dos internamentos, ingestão de álcool nas 48 horas que antecederam a hospitalização e efeito adverso leve ou moderado poderiam, também, determinar a exclusão do voluntário e descontinuação do estudo.

Para o estudo ser considerado terminado, após a última internação, uma avaliação clínica e laboratorial deveria, obrigatoriamente, ser realizada.

Nessas situações, seria preenchido o formulário: “Término ou Descontinuação do Estudo” (Anexo 3)

16. Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

O projeto de pesquisa e o modelo do “Termo de Consentimento” informado (Anexo 8), relativos ao presente ensaio clínico, foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica da Universidade Federal do Ceará e da Universidade Estadual de Campinas.

O estudo foi conduzido de acordo com o disposto na Declaração de Helsinki e suas revisões (Anexo 11) e a Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde do Brasil.(Brasil,1996)

17. Consentimento Informado

Uma apresentação verbal, completa do consentimento informado, denominado Termo de Consentimento, esclarecendo a natureza e os objetivos do estudo, foi levada a efeito por um dos investigadores. Foi dado conhecimento de que o estudo tinha apenas propósito investigacional e que não era esperado nenhum benefício terapêutico para os indivíduos. O voluntário também tomou conhecimento de que era livre para abandonar o estudo em qualquer momento, sem qualquer prejuízo para ele. Após esses esclarecimentos, foi solicitado ao voluntário que lêsse e, caso concordasse, assinasse o Termo de Consentimento para participação no estudo.

18. Monitorização do Estudo

O estudo foi monitorizado pela COROMED INC, credenciada pelo Food and Drugs Administration (FDA), para esse tipo de pesquisa.

19. Segurança do Estudo

Todos os internamentos para administração do RSD921 foram realizados em ambientes adequados a realização de procedimentos de terapia intensiva, com a presença de pessoal médico e de enfermagem qualificados (Figura 11 e Figura 12),



Figura 11- Área hospitalar destinada a um ensaio Fase I



Figura 12- Equipe médica e de enfermagem em um estudo Fase I

Desse modo os voluntários foram constantemente observados e avaliados clinicamente através de exame físico, sinais vitais, verificação de débito urinário, monitorização eletrocardiográfica, oximetria de pulso, eletrocardiograma convencional e pelo sistema Holter e por exames de patologia clínica.

20. Confidencialidade

Os resultados dos exames médicos e testes laboratoriais foram registrados nos prontuários de cada voluntário e guardados nos serviços de arquivo médico onde o estudo se processou, sendo considerada confidencial e disponível apenas, de acordo com a legislação brasileira, para o voluntário e para o corpo clínico do hospital, podendo ser relatadas, em caráter confidencial, ao Comitê de Ética.

Uma cópia dos seus exames complementares, realizados antes e após o estudo, foi dada ao voluntário.

21. Guarda de Documentos

Os documentos relativos ao estudo deverão ser mantidos por um período mínimo de dez anos.

22. Dosagem Plasmática e Análise Farmacocinética do RSD921

Com o objetivo de realizar a dosagem plasmática do RSD921 e a posterior determinação de parâmetros farmacocinéticos, amostras de sangue

foram coletadas nos 18 voluntários. A coleta de sangue foi realizada antes do início da infusão e aos 5, 10 e 15 minutos durante a infusão, e aos 5, 10 e 15 e 30 minutos, e 1, 2, 4, 12 e 24 horas, após o início da infusão. Em cada ocasião, 10 ml de sangue foi retirado com seringa, através de escalpe, e colocado em um tubo limpo contendo anticoagulante. As amostras foram centrifugadas durante 10 min a 4000 rpm (centrífuga FANEM Excelsa Baby II – São Paulo, Brasil). O plasma foi então estocado a -20°C (Frezeer Consul-Brasil), até que a dosagem fosse realizada.

As concentrações plasmáticas de RSD921 foram determinadas usando cromatografia líquida de alta pressão, acoplada a espectrometria de massa (LC-MS-MS), na Unidade Analítica Cartesius do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, através de metodologia descrita e validada na própria unidade.

Os parâmetros farmacocinéticos definidos abaixo foram obtidos a partir da curva de Concentração Plasmática *versus* Tempo e / ou através do modelo compartimental.

AUC_(0-∞): área sobre a curva Concentração Plasmática *versus* tempo zero ao infinito (ng. mL⁻¹. h), calculada usando o método trapezoidal;

AUC_(last): área sobre a curva Concentração Plasmática *versus* Tempo até o ponto limite de concentração plasmática detectável (ng. mL⁻¹. h), calculada usando o método trapezoidal;

C_{max}: concentração plasmática máxima alcançada, após a administração da droga;

K₁₀: constante de eliminação associada com a eliminação da droga do compartimento central (h⁻¹);

$t_{1/2}$: meia vida de eliminação, associada com a constante de eliminação (k_e) da curva semilogarítmica da Concentração Plasmática *versus* Tempo;

$t_{1/2\alpha}$: meia vida relacionada a fase de distribuição da droga (fase α), ou seja do declínio rápido inicial da curva semilogarítmica da Concentração Plasmática *versus* Tempo;

$t_{1/2\beta}$: meia vida relacionada a fase de eliminação da droga (fase β), ou seja do segundo declínio da curva semilogarítmica da Concentração Plasmática *versus* Tempo;

$t_{1/2K10}$: meia vida de eliminação, associada com a eliminação do compartimento central;

V_d : Volume aparente de distribuição (L/kg);

V_{ss} : Volume de distribuição no estado de equilíbrio (L/kg);

V_1 : Volume do compartimento central (L/kg);

CL: Clearance total da droga no corpo em relação ao plasma (mL/kg. min⁻¹);

A linearidade farmacocinética (cinética fase 1 ou de 1^a ordem) foi testada com correlação linear entre AUC, ou $t_{1/2}$, ou k_e *versus* Dose Total Administrada. A linearidade foi aceita se o intervalo de confiança de 95% do coeficiente r de Pearson incluísse o valor 0 para $t_{1/2}$ e k_e ; e fosse maior que 0,8 para AUC.

Para determinação desses parâmetros, foram usados os programas de computador WinNonLin Professional Network Edition, v 1.5m, Scientific Consulting Inc.-USA, Bioequivalence Program for Two-Period Crossover Studies, v 3.4 by Herman P. Winjand-USA, Microsoft Excel v 7.0, Microsoft – USA e Graph Pad Prism v 2.0.1.

Resultados

Foram estudados 18 indivíduos do sexo masculino, com idade variando de 20 a 39 anos, e idade média de 26,5. O peso dos mesmos, na consulta inicial, variou de 54,0 kg a 102,0 kg com peso médio de 73,3 kg.

A tolerância e segurança ao RSD921 foram avaliadas criteriosamente através do eletrocardiograma convencional, pelo eletrocardiograma dinâmico de 24 horas (Holter) e por parâmetros clínicos e laboratoriais, durante e após a infusão.

Apesar de não constar no protocolo experimental, determinamos, nos nove primeiros voluntários, os seguintes parâmetros: intervalo P-R, QRS e Q-Tc do eletrocardiograma convencional, a frequência cardíaca, a frequência respiratória, a pressão arterial sistólica e diastólica, que foram aferidos nos tempos: T0 (antes da infusão); T1 (imediatamente, após o término da infusão); T2 (15 minutos, após infusão); T3 (30 minutos, após término da infusão); T4 (1 hora, após término da infusão); T5 (2 horas, após término da infusão); T6 (4 horas, após término da infusão); T7 (12 horas, após término da infusão) e T8 (24 horas, após término da infusão).

Nas doses utilizadas por esses nove primeiros voluntários não se observou aumentos considerados patológicos nos intervalos P-R, QRS e Q-Tc. (Anexo 10).

Não ocorreram variações da pressão arterial sistólica ou diastólica capazes de determinar sinais ou sintomas sugestivos de diminuição da perfusão sanguínea (Anexo 11).

A infusão de RSD921 também não determinou variação de frequências respiratórias maior que 20% dos valores considerados normais (PORTO, 1982) para adultos, conforme observamos nas tabelas abaixo (Anexo 12)

Os resultados da frequência cardíaca demonstraram que variações maiores que 20% da frequência cardíaca basal não foram observadas nas doses utilizadas (Anexo13)

O ECG convencional de todos os voluntários foi considerado normal antes das infusões de RSD921 realizadas, persistindo com esse laudo, nos dezoito voluntários, 24 horas após o início da infusão.

Eletrocardiograma dinâmico pelo sistema Holter com registro de duas derivações eletrocardiográficas modificadas foi instalado pouco antes do início da infusão do RSD921, permanecendo por vinte e quatro horas, com o objetivo de identificar efeitos pró-arrítmicos. O exame foi considerado *normal*, se nenhum batimento ectópico e/ou alteração da condução átrio-ventricular ou da condução interventricular surgissem nas 24 horas de registro. *anormal sem significado clínico*, caso fossem registrados batimentos ectópicos supraventriculares isolados, em número menor que 100, nas 24 horas; ou ventriculares Classe I de Lown, também em número menor que 100, nas 24 horas. Foi considerado *anormal* o aparecimento de distúrbios da condução átrio-ventricular de qualquer grau, distúrbios da condução intraventricular, arritmias ventriculares Classe I, em número maior que 100, nas 24 horas, arritmias ventriculares Classes II, III ou IV de Lown, batimentos ectópicos supraventriculares isolados, em número maior que 100, nas 24

horas, sob a forma de salvas ou de episódios de taquiarritmias supraventriculares não sustentadas ou sustentadas, além de alterações episódicas de segmento S-T, mesmo assintomáticas, que sugerissem isquemia miocárdica. Nenhum dos 18 voluntários teve o exame considerado anormal em qualquer das internações.

Eventos adversos foram também monitorados, tendo sido identificado um evento adverso classificado como leve, no voluntário II-UNN. Esse efeito adverso, surgido após a infusão, consistiu de conjuntivite e rinite, durou cerca de duas horas, desaparecendo espontaneamente sem necessidade de medicação. Esse evento provavelmente não se relacionou ao uso da droga, já que a mesma dose foi repetida no voluntário, uma semana após, sem aparecimento do efeito. Um outro voluntário, Vol. XIV-AFA, apresentou significativa hematúria apenas após a segunda infusão de RSD921, atribuída a um intercurso sexual ocorrido uma hora antes da coleta de urina. Nenhuma hematúria foi observada após a terceira infusão de RSD921.

Os resultados dos exames hematológicos, bioquímicos, imunológicos e exames sumários de urina, realizados antes e após cada internação, foram todos considerados normais ou sem anormalidades de significância clínica. Os exames sorológicos para hepatites B e C, e síndrome da imunodeficiência adquirida, além do parasitológico de fezes, foram efetuados apenas na avaliação clínica inicial e considerados também normais (Anexo 9).

As determinações das concentrações plasmáticas de RSD921, nas diversas diluições utilizadas, são mostradas para cada voluntário em gráficos individuais de Concentração Plasmática de RSD921 vs Tempo, juntamente com tabelas individuais de Parâmetros Farmacocinéticos (Anexo 14).

Após a administração venosa de RSD921 a 18 voluntários a curva de Concentração Plasmática vs Tempo, iniciando-se na concentração máxima obtida, em escala semilogarítmica, exibiu características poliexponencial, não condizente portanto com o modelo de um compartimento. Quando aplicado o teste de aderência, não encontramos diferenças estatísticas entre os modelos de dois e de três compartimentos, entretanto, os resíduos da soma dos quadrados foi menor com o modelo de dois do que com o modelo de três compartimentos, tornando o modelo de dois compartimentos teoricamente mais consistente.

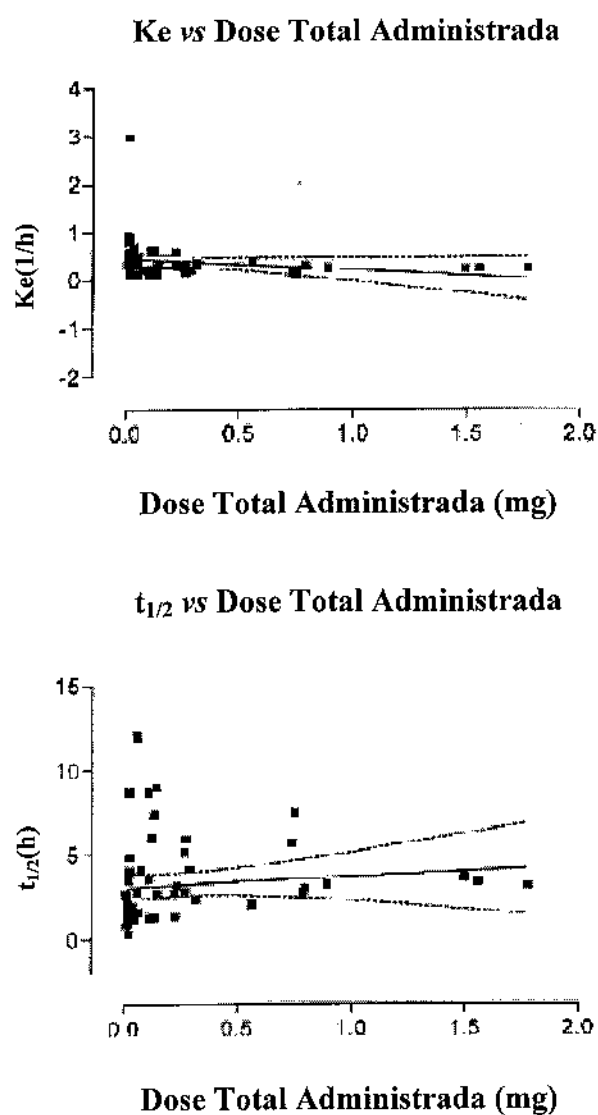
A média das concentrações plasmáticas de RSD921 nas diversas diluições utilizadas são mostradas na Figura 15 sob a forma de curvas das Médias das Concentrações Plasmática vs Tempo.

O intervalo de confiança de 95% do coeficiente r de Pearson para Constante de eliminação (k_e) *versus* Dose Total Administrada foi de $-0,47$ a $0,05$, $-0,17$ a $0,37$ para a Meia vida ($t_{1/2}$) *versus* Dose Total Administrada (Figura 13) e $0,78$ a $0,92$ para a Área sob a Curva (AUC) *versus* Dose Total Administrada (Figura 14).

A média do volume aparente de distribuição (V_d) obtido na menor dose (1/1000) de RSD921 administrada foi de $0,42 \pm 0,09$ L/kg, enquanto que na dose de 1/10 foi de $1,99 \pm 1,64$ L/kg. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}), variou de $0,386$ a $0,576$ L/kg.

Na Tabela 2 apresentamos a média e o desvio padrão (SD), para modelo não compartimental, dos parâmetros farmacocinéticos observados

$AUC_{(0-\infty)}$, $AUC_{(last)}$, C_{max} , V_d , nas diversas concentrações de RSD921 administradas.

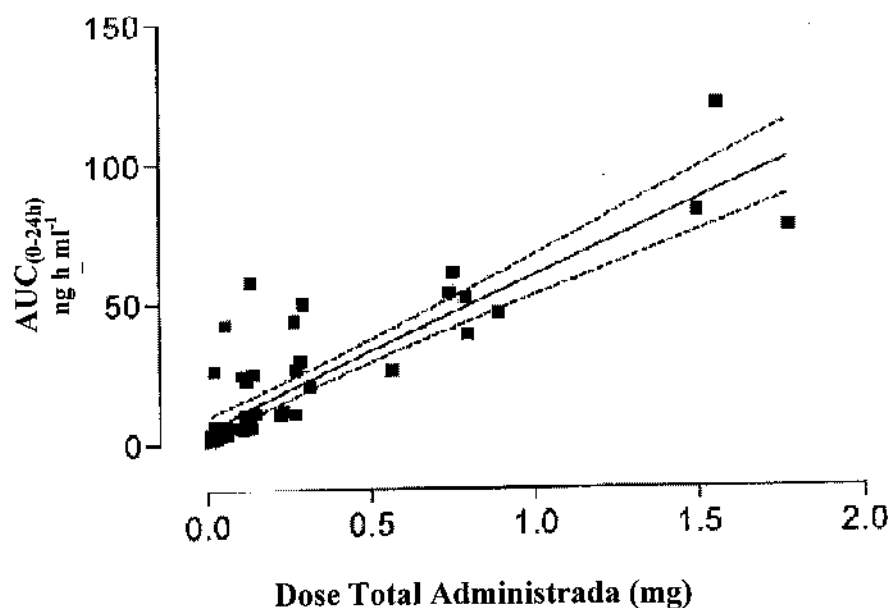


Parâmetro	Ke	t _{1/2}
Coefficiente r de Pearson	-0,22	0,10
95%IC do Coeficiente r de Pearson	-0,47 to 0,05	-0,17 to 0,37
Coefficiente de Determinação (R ²)	0,05	0,01

Figura 13- Ke vs Dose Total Administrada e t_{1/2} vs Dose Total Administrada

Na Tabela 3 são apresentados a média dos parâmetros $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2k10}$, Cl , V_{ss} , V_1 , C_{max} , AUC , calculados para o modelo de dois compartimentos.

AUC vs Dose Total Administrada



Coefficiente r de Pearson	0,87
95%IC do Coeficiente r de Pearson	0,78 a 0,92
Coefficiente de Determinação (R^2)	0,75

Figura 14- AUC vs Dose Total Administrada

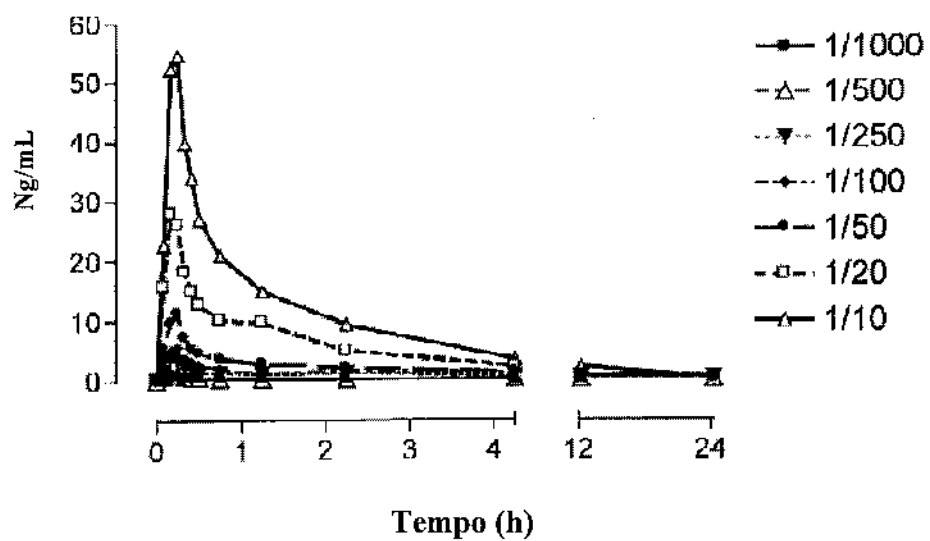


Figura 15 - Curvas das Médias das Concentrações Plasmáticas de RSD921 vs Tempo

Tabela 2- Média e Desvio Padrão (SD) dos parâmetros farmacocinéticos calculadas para modelo não compartimental, em diferentes diluições de RSD921 administradas a voluntários sadios.

RSD 921					
Diluição	Parametros Farmacocinéticos (valores observados)				
	n	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng.h/ml)	AUC _(0-∞) (ng.h/ml)	C _{max} (ng/ml)	V _d (L/kg)
1/1000					
Media	3	0,990	1,339	0,845	0,42
SD		0,602	0,909	0,300	0,09
1/500					
Media	17	1,469*	1,753*	1,396	0,78*
SD		1,244	1,403	0,713	0,43
1/250					
Media	6	9,399	12,275	4,143	0,68
SD		15,778	22,277	4,539	0,26
1/100					
Media	9	15,972	19,346	6,464	0,91
SD		16,920	19,970	1,364	0,57
1/50					
Media	9	21,975	22,736	11,536	1,11
SD		15,533	15,588	2,428	0,51
1/20					
Media	6	43,499	46,366	30,361	1,20
SD		12,065	14,195	10,523	0,31
1/10					
Media	3	85,248	91,561	56,942	1,99
SD		30,839	24,877	11,674	1,64

Tabela 3- Média dos parâmetros farmacocinéticos calculados para modelo de dois compartimentos em diferentes diluições de RSD921 administradas a voluntários sadios.

RSD921								
Dil.	$t_{1/2\alpha}$	$t_{1/2\beta}$	$t_{1/2 k_{10}}$	CI	V_{ss}	V_1	C_{max}	AUC
(N)	h	h	h	ml/kg.min	L/kg	L/kg	ng/ml	ng.h/ml
1/10	0,11	1,48	0,45	5,68	0,576	0,203	57,95	64,98
(3)								
1/20	0,06	2,03	0,38	4,75	0,678	0,133	29,47	38,71
(6)								
1/50	0,08	4,07	0,75	5,67	0,681	0,158	11,34	22,85
(9)								
1/100	0,37	4,92	1,25	5,11	0,666	0,191	6,15	13,01
(8)								
1/250	0,10	1,59	0,58	4,67	0,512	0,154	3,75	2,83
(6)								
1/500	0,24	3,56	0,72	5,85	0,704	0,195	1,15	1,66
(15)								
1/1000	0,05	1,79	0,37	3,91	0,386	0,122	0,82	1,32
(3)								

- Vol. VIII (diluição 1/500), IX (diluição 1/500) and XI (diluição 1/100) foram excluídos para todos os parâmetros calculados devido a rejeição de seus dados pelo programa utilizado. Vol. VI (diluição 1/250) foi excluído somente para o cálculo da média de AUC.

Nenhum efeito farmacológico foi observado, nos 18 voluntários, com as diversas doses de RSD921 administradas.

Discussão:

Por se tratar de um estudo FASE I inicial com substância antiarrítmica, a seleção dos voluntários normais foi efetuada de maneira muito criteriosa, principalmente no que diz respeito à possibilidade de comprometimento cardíaco. Foram recrutados voluntários masculinos, com idade entre 18 e 40 anos, de acordo com a prática usual nesse tipo de estudo (MANT AND SPECTOR, 1994). Além de anamnese e exame clínico rigorosos, foram utilizados eletrocardiograma convencional, ecocardiograma bidimensional com doppler e eletrocardiograma dinâmico pelo sistema Holter, com registro de 24 horas. Com o eletrocardiograma convencional, justificou-se a não inclusão dos indivíduos com sinais de sobrecarga de câmaras cardíacas, distúrbios da condução átrio-ventricular, da condução intraventricular e síndromes de pré-excitação, apesar de sabermos, por exemplo, que bloqueio de ramo direito pode ocorrer em uma incidência de 1,2 a 1,3/1000, indicando doença, só muito raramente, (ROTMAN & TRIEBWASSER, 1975), e que marcapasso errante, bloqueios AV do primeiro grau e do segundo grau, Mobitz tipo 1, podem estar presentes em jovens com atividade física importante (HUSTON et al., 1985). Eletrocardiograma dinâmico pelo sistema Holter também foi utilizado para eliminar da amostra candidatos que fossem portadores de arritmias ventriculares ou supraventriculares frequentes, complexas ou determinantes de risco de vida e alterações de segmento ST episódicas que sugerissem isquemia miocárdica, apesar do relato de QUYYUMI (1983) mostrar que, 23% de indivíduos normais, submetidos a este tipo de exame, podem apresentar tal anormalidades. Foram excluídos, também, indivíduos que, no ecocardiograma bidimensional com doppler, apresentassem aumento do tamanho das câmaras cardíacas, alteração da função ventricular sistólica ou diastólica e

comprometimento valvulares, incluindo prolapso de válvula mitral que apresentasse qualquer evidência de refluxo ao doppler.

O protocolo clínico e o termo de consentimento utilizados foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa das duas instituições onde foi realizado o ensaio, e incluiu todos os aspectos na Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde do Brasil. O termo de consentimento dava ênfase aos objetivos e procedimentos que seriam utilizados, nos desconfortos e possíveis riscos previsíveis e imprevisíveis, na forma de acompanhamento e assistência, na liberdade do sujeito se recusar a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase do ensaio sem nenhuma penalização ou prejuízos ao seu cuidado, na garantia do sigilo e nas formas de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. É importante ressaltar que os voluntários foram exaustivamente informados da real natureza do experimento, dos objetivos e da maneira como seria realizado, com ênfase aos exames que seriam efetuados antes, durante e após a administração da droga, além dos possíveis riscos e efeitos adversos associados com a administração de uma nova droga antiarrítmica.

A segurança dos voluntários durante o período de internamento foi alvo de muita atenção por parte dos pesquisadores. Seguindo orientação das normas do FDA (1985) para ensaios FASE I de antiarrítmicos, durante a administração do RSD921 até o momento da alta hospitalar, uma equipe formada por um médico farmacologista clínico, um médico cardiologista com habilitação em terapia intensiva e manuseio de arritmias cardíacas, uma enfermeira e dois técnicos de enfermagem intensivistas, além de estudantes de medicina (bolsistas de iniciação científica) esteve presente. A área física, situada em ambiente hospitalar, era dotada de todas as condições necessárias

à detecção e manuseio de situações emergenciais, incluindo parada cardio-respiratória. Monitores da atividade elétrica do coração e da saturação de oxigênio arterial, equipamentos para cardioversão-desfibrilação elétrica, respiradores para ventilação mecânica, além de medicamentos e material médico-hospitalar para tratamento de urgências, estavam disponíveis em todos os momentos.

O uso de substâncias antiarrítmicas na prática clínica determina preocupações constantes em quem as prescreve, no tocante à possibilidade de ações sobre o nódulo sinusal, condução AV, condução intraventricular, efeitos pró-arrítmicos, toxicidade aguda e subaguda. As drogas antiarrítmicas, classificadas como Classe 1 por Vaughan Williams, têm em comum o fato de atuarem bloqueando os canais de sódio, no entanto, diferenças clínicas entre elas fizeram com que as mesmas fossem divididas em subclasses. Compostos como a quinidina, procainamida e disopiramida foram classificados como Classe 1a. Lidocaína, mexiletina e tocainida, subclassificadas como Classe 1b. As drogas da Classe 1b encurtam a duração do potencial de ação e os potenciais de ação monofásicos *in vitro*, além do intervalo J-T *in vivo*. Elas não aumentam o tempo de condução H-V ou a largura do QRS em ritmo sinusal, porém, prolongam o período refratário efetivo. As drogas da Classe 1c como a propafenona, moricizina, flecainida, encainida e lorcainida têm pouco efeito na duração do potencial de ação e no intervalo J-T e não prolongam o período refratário efetivo, mas aumentam o tempo de condução H-V e alargam o QRS mesmo em ritmo sinusal. As da subclasse 1a apresentam efeitos intermediários, prolongando moderadamente o intervalo J-T e alargando o QRS em altas concentrações. No caso da quinidina ocorre um efeito anticolinérgico e um aumento da duração do potencial de ação

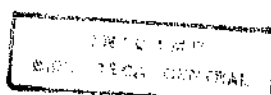
adicionais e não relacionados a sua ação Classe 1a (VAUGHAN-WILLIAMS, 1998).

O RSD921, com base nos estudos pré-clínicos, foi classificado como uma droga da Classe 1a com propriedades também de 1b, (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996) sendo assim, teoricamente possível o aparecimento de alterações na frequência cardíaca, intervalo P-R, QRS e duração do intervalo Q-T. Nos estudos realizados em animais, com o RSD921 administrado em bolo ou por infusão, verificou-se uma queda da pressão arterial e da frequência cardíaca dose relacionada. As doses que deprimiam esses sinais vitais também apresentavam efeitos marcantes no eletrocardiograma, prolongando os intervalos P-R, QRS e Q-T. As alterações do intervalo P-R eram as mais significativas, seguidas pelo QRS e Q-T (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996) Em nossos voluntários, possivelmente por terem sido usadas doses pequenas, não observamos nenhum efeito significativo sobre essas variáveis eletrocardiográficas. Entretanto, não podemos afirmar que o RSD921 seja desprovido de atividade antiarrítmica nas doses administradas, uma vez que drogas da Classe 1 como quinidina, procainamida, lidocaína, mexiletina e propafenona, apresentam efeito terapêutico mesmo em doses que não alteram as variáveis acima descritas (SOMBERG, 1998).

Efeitos pró-arrítmicos têm sido relatados com drogas antiarrítmicas das mais variadas classes (VELEBIT et al., 1982; STANTON et al., 1989; SIHM et al., 1990; KIDWELL & GONZALEZ, 1993; DHEIN et al., 1993). Após os estudos CAST I (1989) e CAST II (1992) vários cardiologistas passaram a relutar em prescrever antiarrítmicos da Classe 1 para pacientes cardíacos, notadamente no pós-infarto do miocárdio. Isto ocorreu apesar de autores como BIGGER (1990a e 1990b) terem enfatizado que o mecanismo

da mortalidade aumentada nos pacientes tratados com essas drogas não era conhecido, duvidando por razões variadas de que o causador dessas mortes fosse um efeito pró-arrítmico. Essa opinião era contrária a de outros autores que achavam que o excesso de mortes do estudo CAST foi causado por arritmias, deixando subentendido para a classe médica que o uso de antiarrítmicos para tratamento de extrassístoles ventriculares não deveria ser feito em pacientes coronarianos (RUSKIN, 1989a; RUSKIN, 1989b, GREENE et al., 1992). Recentemente, VAUGHAN WILLIAMS (1998) afirmou que, a lição mais importante advinda dos estudos CAST, não era a de que drogas da Classe I nunca deveriam ser administradas para pacientes no pós-infarto do miocárdio, mas a de que o objetivo da terapia antiarrítmica deveria ser o de administrar as doses mais baixas possíveis, capazes de controlar sintomas debilitantes advindos das arritmias, com o possível benefício de que esse controle evitasse a progressão para arritmias mais sérias e determinantes de risco de vida, e não o de simplesmente suprimir extrassístoles ventriculares. Diante disso, não pode deixar de ser ressaltado que o RSD921 apresentou nos estudos pré-clínicos capacidade para inibir arritmias induzidas por isquemia com doses menores que as necessárias para inibir arritmias induzidas eletricamente, conferindo proteção antiarrítmica em doses não tóxicas (RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS, 1996). Esse fato poderá vir a significar um importante diferencial entre o RSD921 e outros antiarrítmicos em pacientes com doença isquêmica do miocárdio.

Em nossos voluntários, como evidenciado pelos resultados do Holter, não notamos qualquer tipo de efeito pró-arrítmico, embora como temos ressaltado anteriormente, as doses utilizadas tenham sido muito pequenas.



Com relação a análise farmacocinética observamos que a curva semilogarítmica de Concentração plasmática *versus* Tempo não foi adequadamente caracterizada por uma linha reta, sugerindo que o RSD921 não apresenta modelo farmacocinético de um compartimento. Os testes realizados indicaram que o RSD921 é distribuído entre um compartimento central e outro periférico, caracterizando um modelo teórico de 2 compartimentos.

O modelo de compartimentos é somente um meio simples de matematicamente interpretar o perfil farmacocinético das curvas de concentração *versus* tempo de uma droga.

O RSD921, com base nos estudos pré-clínicos, foi classificado como uma droga da Classe 1. Uma vez que o seu perfil farmacocinético foi aqui obtido, em humanos, pela primeira vez, discutiremos somente algumas vantagens e desvantagens.

No nosso estudo a $t_{1/2}$ do RSD921 variou de 0,38 a 1,25 horas, valores menores do que o da lidocaína (2 horas). A vantagem de um antiarrítmico, na prática clínica, com uma meia vida menor é que a sua eliminação total pode ocorrer em menor tempo, diminuindo assim a exposição da droga aos tecidos. Entretanto, deve-se salientar que a meia vida de eliminação depende do volume aparente de distribuição e do clearance. O CL do RSD921 variou de 3,91 a 5,85 ml/kg.min, menor do que o clearance da lidocaína que é de 10 mL/kg.min.

O volume aparente de distribuição (V_d) é uma variável farmacocinética que relaciona a concentração plasmática de uma droga à

quantidade total desta no corpo. Esta variável geralmente não tem um significado fisiológico direto e não significa um volume real de distribuição. O volume de distribuição real está relacionado com o volume de água corporal e não pode exceder a água total do corpo (i.e. cerca de 60% do peso corporal em um adulto normal). Entretanto, o volume aparente de distribuição dá subsídios sobre a extensão da distribuição extravascular de uma droga; isto é, quanto maior o volume de distribuição, maior a distribuição extravascular e vice-versa. O RSD921 apresentou um volume de distribuição que variou de 0,42 a 1,99 L/kg, menor do que o volume de distribuição da lidocaína (3 L/kg), sugerindo assim uma menor distribuição extravascular para ele.

O volume de distribuição no estado de equilíbrio, (V_{ss}) é provavelmente a variável mais útil para descrever o espaço de distribuição de uma droga. Esta variável, inicialmente derivada por RIGGS em 1963, é independente da eliminação da droga, contrastando com o volume aparente de distribuição, o qual varia com a eliminação (JUSKO & GIBALDI, 1972). O V_{ss} do RSD921 variou de 0,386 a 0,704 L/kg, ou seja, em torno de 27 L a 49 L em um adulto normal pesando 70 kg.

Os resultados do coeficiente r de Pearson *versus* dose total administrada para k_e , $t_{1/2}$ e AUC, demonstram que o RSD921 apresenta uma velocidade de eliminação que independe da dose mas é diretamente proporcional a sua concentração, uma concentração no estado de equilíbrio proporcional a dose administrada e a $t_{1/2}$ e uma AUC proporcional a dose administrada, características de farmacocinética linear ou de 1ª ordem.

Conclusões

Diante dos dados apresentados, podemos concluir que:

É possível em nosso meio a elaboração, condução e execução de protocolos para ensaio clínicos Fase I de drogas antiarrítmicas.

O RSD921 nas doses de 0,0002 mg/kg, 0,0004 mg/kg, 0,0008 mg/kg, 0,002 mg/kg, 0,004 mg/kg, 0,01 mg/kg, 0,02 mg/kg, utilizadas em voluntários humanos sadios do sexo masculino, mostrou-se seguro e bem tolerado.

O RSD921 apresenta farmacocinética linear ou de 1ª ordem e modelo farmacocinético de dois compartimentos.

A meia vida de eliminação ($t_{1/2}$) variou de 0,38 a 1,25 horas, o Clearance (CL) de 3,91 a 5,85 ml/kg.min e o volume aparente de distribuição (V_d) de 0,42 a 1,99 L/kg. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) variou de 0,386 a 0,704 L/kg, ou seja em torno de 27 a 49 L em um adulto normal pesando 70 kg.

Nas doses administradas não foram observados efeitos farmacológicos.

Os resultados alcançados permitem a realização de novos ensaios clínicos em paciente com arritmias cardíacas, com o objetivo de pesquisar seus efeitos farmacológicos, nas doses estudadas e com doses mais elevadas.

Summary

The aim of the study was to evaluate, on healthy human male volunteers, the tolerance, the safety, pharmacokinetic profile, and some pharmacodynamic effects of the compound (1R, 2R)-(+)-N-methyl-N- [2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]benzo[b]tiophene-4-acetamide monohydrochloride (RSD921) administered as a single dose.

The study was an open, stepwise-ascending dose. Eighteen healthy male volunteers, as assessed by clinical and laboratory test evaluations, were enrolled onto the study. The study consisted in a fifteen-minute intravenous infusion RSD921, administered in three different occasions. The maximum dose reached was $1/10^{\text{th}}$ of that considered safe (0.2 mg/kg) in laboratory animals. Plasma and urine samples for RSD921 determination were obtained pre-dose and up to 24 hours post-dosing. During the infusion period and until 24 hours post-dosing the volunteers were continuously monitored by full Holter electrocardiography. Clinical and laboratory test evaluations were repeated following each infusion.

One volunteer presented allergic symptom characterised by conjunctivitis and rhinitis during the second infusion (1/500) of RSD921 that lasted two hours after the infusion. The same dose was repeated in a week later, and was not accompanied by any clinical sign or symptom of allergy. A protocol modification was introduced and all volunteers (but the last one) received first an infusion of 1/500 before proceeding to the next dose. No other volunteer reported allergic symptoms or signs during or after RSD921 administration.

One volunteer presented haematuria after the second infusion of RSD921. The volunteer did report that had sexual intercourse one hour before collecting the urine sample. The volunteer presented no haematuria after the third infusion RSD921. No other significant clinical or laboratory alteration was either reported or detected following RSD921 infusion in the volunteers. In conclusion, RSD921 up to the dose of 0.02 mg/kg was safety and well tolerated by all volunteers when administered intravenously in a fifteen-minute infusion.

RSD921 plasma concentrations were quantified by a validated method employing high-pressure liquid chromatography coupled to mass spectrometry (LC-MS-MS).

As plasma concentration of RSD921 versus time (starting at maximum concentration attained) in a semi-logarithmic plot did not show a straight-line, it could be conclude that the data did not agree with one-compartment theory model.

Goodness of fit did not show statistical difference between two- or three-compartment model. The sum of squared residual was less for two- than for three-compartment model and it has shown smaller degree of freedom (one less variable for two-compartment model), therefore it gave more consistence to the two-compartment theoretic model.

From the plasma samples, the area under the curve (AUC), the maximum concentration attained (C_{max}), the elimination half-life, the elimination constant (K_e) and the distribution volume (V_d) were calculated with the observed values. Clearance (CL), alpha, beta and K_{10} half-lives ($t_{1/2}$), volume of compartment 1 (V_1) and volume of distribution at the steady state (V_{ss}) were calculated assuming the two-compartment theoretic model. 95% CI for Pearson's r coefficient were -0.47 to 0.05, -0.17 to 0.37 and 0.78 to 0.92, for K_e , $t_{1/2}$ and AUC versus Total Dose Administered, respectively. Pharmacokinetic linearity was accepted in the basis of correlation between AUC and K_e and $t_{1/2}$ versus Total Dose Administered.

Referências Bibliográficas

ANDERSON, J.L.; LUTZ, J.R. and ALLISON, S.B. Electrophysiologic and Antiarrhythmic Effects of Oral Flecainide in Patients with Inducible Ventricular Tachycardia. **J Am Coll Cardiol**, 2(1):105-114, 1983.

ANDERSON, J.L.; MASON, J.W.; WINKLE, R.A.; MEFFIN, P.J.; FOWLES, R.E.; PETERS, L. and HARRISON, D.C. Clinical Electrophysiologic Effects of Tocainide. **Circulation**, 57(4):685-691, 1978.

ANDREASEN, F.; AGERBAEK, H.; BJERREGAARD, P.; GOTZCHE, H. Pharmacokinetics of Amiodarone After Intravenous and Oral Administration. **Eur J Clin Pharmacol**, 19(4):293-299, 1981.

ANTMAN, E.M.; STONE, P.H.; MULLER, J.E.; BRAUNWALD, E. Calcium Channel Blocking Agents in the Treatment of Cardiovascular Disorders. Part I: Basic and Clinical Electrophysiologic Effects. **Ann Intern Med**, 93(6):875-885, 1980.

ARMSTRONG, D.S. & MENAHEM, S. Cardiac Arrhythmias as a Manifestation of Acquired Heart Disease in Association with Paediatric Respiratory Syncytial Virus Infection. **J Paediatr Child Health**, 29(4):309-311, 1993.

ARNSDORF M.F. Basic Understanding of the Electrophysiologic Actions of Antiarrhythmic Drugs. Sources, Sinks, and Matrices of Information. **Med Clin North Am**, 68(5):1247-1280, 1984.

ARONOW, W.S. Etiology and Pathogenesis of Thromboembolism. **Herz**, 16(6):395-404, 1991.

ARONOW, W.S. The Heart and Thyroid Disease. **Clin Geriatr Med**, 11(2):219-229, 1995.

BETA-BLOCKER HEART ATTACK STUDY GROUP. The beta-Blocker Heart Attack Trial. **JAMA**, 246(18):2073-2074, 1981.

BIGGER, J.T.Jr. The Electrical Activity of the Heart. *In*; Schlant, R.C.; Alexander, R.W.; O'Rourke, R.A.; Roberts, R. and Sonnenblick, E.H. (eds): **Hurt's The Heart**. 8th ed. New York, Mc Graw-Hill, 1984: 645-658.

BIGGER, J.T.Jr. Implications of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial for Antiarrhythmic Drug Treatment. **Am J Cardiol**, 65(8):3D-10D, 1990.

BIGGER, J.T.Jr. Implications of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial for Antiarrhythmic Drug Treatment. **Am J Cardiol**, 65(8):68D-71D, 1990.

BOYDEN, P.A.; TILLEY, L.P.; ALBALA, A.; LIU, S.K.; FENOGLIO, J.J.; WIT, A.L. Mechanisms For Atrial Arrhythmias Associated With Cardiomyopathy: A Study of Feline Hearts with Primary Myocardial Disease. **Circulation**, 69(5):1036-1047, 1984.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução N°.196/96 **Diário Oficial da União** nº 201 (seção 1). Brasília, 16 de outubro de 1996.p.21082-21085.

BROWN, H.F. Electrophysiology of the Sinoatrial Node. **Physiol Rev**, 62(2):505-530, 1982.

BROWN, H.F.; McNAUGHTON, P.A.; NOBLE, D.; NOBLE, S.J. Adrenergic Control of Cardiac Pacemaker Currents. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, 270(908):527-537, 1975.

BROWN, H.F. & NOBLE, S.J. Proceedings: Effects of Adrenaline on Membrane Currents Underlying Pacemaker Activity in Frog Atrial Muscle. **J Physiol Lond**, 238(1):51P-53P, 1974.

CAMPBELL, T.J. Resting and Rate-Dependent Depression of Maximum Rate of Depolarisation (V_{max}) in Guinea Pig Ventricular Action Potentials by Mexiletine, Disopyramide, and Encainide. **J Cardiovasc Pharmacol**, 5(2):291-296, 1983.

CARMELIET, E. & VEREECKE, J. Adrenaline and the Plateau Phase of the Cardiac Action Potential. Importance of Ca^{++} , Na^{+} and K^{+} Conductance. **Pflugers Arch**, 313(4):300-315, 1969.

CARNEIRO, E.F. **O Eletrocardiograma**. 3ª Ed. São Paulo. Livraria Atheneu. 1983, 660p.

- CHESS, G.F. & CALARESU, F.R. Frequency Response Model of Vagal Control of Heart Rate in the Cat. **Am J Physiol**, 220(2):554-557, 1971.
- CONNOLLY, S.J.; KATES, R.E.; LEBSACK, C.S.; ECHT, D.S.; MASON, J.W.; WINKLE, R.A. Clinical Efficacy and Electrophysiology of Oral Propafenone for Ventricular Tachycardia. **Am J Cardiol**, 52(10):1208-1213, 1983.
- COPLEN, S.E.; ANTMAN, E.M.; BERLIN, J.A.; HEWITT, P.; CHSLMERS, T.C. Efficacy and Safety of Quinidine Therapy for Maintenance of Sinus Rhythm After Cardioversion. A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. **Circulation**, 82(4):1106-1116, 1990.
- CORONEL, R.; WILMS-SCHOPMAN, F.J.; OPTHOF, T.; CINCA, J.; FIOLET, J.W.; JANSE, M.J. Reperfusion Arrhythmias in Isolated Perfused Pig Hearts. Inhomogeneities in Extracellular Potassium, ST and TQ Potentials, and Transmembrane Action Potentials. **Circ Res**, 71(5):1131-1142, 1992.
- CRANEFIELD, P.F. Action Potentials, Afterpotentials, and Arrhythmias. **Circ Res**, 41(4):415-423, 1977.
- CRANEFIELD, P.F.; WIT, A.L.; HOFFMAN, B.F. Genesis of Cardiac Arrhythmias. **Circulation**, 47(1):190-204, 1973.

CRANEFIELD, P.F.; WIT, A.L.; HOFFMAN, B.F. Conduction of the Cardiac Impulse III. Characteristics of Very Slow Conduction. **J Gen Physiol**, 59(2):227-246, 1975.

DAMIANO, B.P. & ROSEN, M.R. Effects of Pacing on Triggered Activity Induced by Early Afterdepolarizations. **Circulation**, 69(5):1013-1025, 1984.

DANGMAN, K.H. & HOFFMAN, B.F. In Vivo and In Vitro Antiarrhythmic and Arrhythmogenic Effects of N-Acetyl Procainamide. **J Pharmacol Exp Ther**, 217(3):851-862, 1981.

DAVIS, L.D. & TEMTE, J.V. Electrophysiological Actions of Lidocaine on Canine Ventricular Muscle and Purkinje Fibers. **Circ Res**, 24(5):639-655, 1969.

DHEIN, S.; MULLER, A.; GERWIN, R.; KLAUS, W. Comparative Study on the Proarrhythmic Effects of Some Antiarrhythmic Agents. **Circulation**, 87(2):617-630, 1993.

DOMINGUEZ, G. & FOZZARD, H.A. Influence of Extracellular K^+ Concentration on Cable Properties and Excitability of Sheep Cardiac Purkinje Fibers. **Circ Res**, 26(5):565-574, 1970.

DOWNAR, E.; JANSE, M.J.; DURRER, D. The Effect of Acute Coronary Occlusion on Subepicardial Transmembrane Potentials on the Intact Porcine Heart. **Circulation**, 56(2):217-224, 1977.

DRAPER, M.H. & WEIDMANN, S. Cardiac Resting and Action Potential Recorded with an Intracellular electrode. **J Physiol**, 115:74-80, 1951.

DUFF, H.J.; RODEN, D.M.; MAFFUCCI, R.J.; VESPER, B.S.; CONARD, G.J.; HIGGINS, S.B.; OATES, J.A.; SMITH, R.F.; WOOSLEY, R.L. Suppression of Resistant Ventricular Arrhythmias by Twice Daily Dosing with Flecainide. **Am J Cardiol**, 48(6):1133-1140, 1981.

el-SHERIF, N.; GOUGH, W.B.; RESTIVO, M.; CRAELIUS, W; HENKIN, R.; CAREF, E.B. Electrophysiological Basis of Ventricular Late Potentials. **Pacing Clin Electrophysiol**, 13(12Pt2):2140-2147, 1990.

FABIATO, A. & FABIATO, F. Contractions Induced by a Calcium-Triggered Release of Calcium from the Sarcoplasmic Reticulum of Single Skinned Cardiac Cells. **J Physiol. Lond**, 249(3):469-495, 1975

FEIGENBAUM, H.; POPP, R.L.; WOLFE, S.B.; TROY, B.L.; POMBO, J.F.; HAINE, C.L.; DODGE, H.T. Ultrasound Measurements of the Left Ventricle. A Correlative Study with Angiocardiography. **Arch Intern Med**, 129(3):461-467, 1972.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs**. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. 1977.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-arrhythmic Drugs**. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. 1985.

FORTUIN, N.J.; HOOD W.P.; CRAIGE, E. Evaluation of Left Ventricular Function by Echocardiography. **Circulation**, 46:26-35, 1972.

FRIEDMAN, P.L.; STEWART, J.R.; WIT, A.L. Spontaneous and Induced Cardiac Arrhythmias in Subendocardial Purkinje Fibers Surviving Extensive Myocardial Infarction in Dogs. **Circ Res**, 33(5):612-626, 1973.

FUNCK-BRENTANO, C.; KROEMER, H.K.; LEE, J.T.; RODEN, D.M. Propafenone. **N Engl J Med**, 322(8):518-525, 1990.

GETTES, L.S.; & SURAWICZ, B. Effect of Low and High Concentrations of Potassium on the Simultaneously Recorded Purkinje and Ventricular Action Potential of the Perfused Pig Moderator Band. **Circ Res**, 23(6):717-729, 1968.

GRAHAME-SMITH, David & ARONSON, Jeffrey Kenneth. **Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy**. 2.ed. Oxford: Oxford University Press, 1992. 772p.

GREENE, H.L.; RODEN, D.M.; KATZ, R.J.; WOOSLEY, R.L.; SALERNO, D.M.; HENTHORN, RW. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: first CAST...then CAST-II. **J Am Coll Cardiol**, 19(5):894-898, 1992.

HABBAB, M. A & el-SHERIF, N. Drug-Induced Torsades de Pointes: Role of Early Afterdepolarizations and Dispersion of Repolarization. **Am J Med.**, 89(2):241-246, 1990.

- HANSEN, D.E.; CRAIG, C.S.; HONDEGHEM, L.M. Stretch-induced Arrhythmias in the Isolated Canine Ventricle. Evidence for the Importance of Mechanoelectrical Feedback. **Circulation**, 81(3):1094-1105, 1990.
- HARIMAN, R.J. & HOFFMAN, B.F. Effects of Ouabain and Vagal Stimulation on Sinus Nodal Function in Conscious Dogs. **Circ Res**, 51(6):760-768, 1982.
- HELLESTRAND, K.J.; BEXTON, R.S.; NATHAN, A.W.; SPURRELL, R.A.; CAMM, A.J. Acute electrophysiological effects of flecainide acetate on cardiac conduction and refractoriness in man. **Br Heart J**, 48(2):140-148, 1982.
- HINE, L.K.; LAIRD, N.; HEWITT, P.; CHALMERS, T.C. Meta-Analytic Evidence Against Prophylactic Use of Lidocaine in Acute Myocardial Infarction. **Arch Intern Med**, 149(12):2694-2698, 1989.
- HJALMARSON, A.; ELMFELDT, D.; HERLITZ, J.; HOLMBERG, S.; MALEK, I.; NYBERG, G.; RYDEN, L.; SWEDBERG, K.; VEDIN, A.; WAAGSTEIN, F.; WALDENSTROM, A.; WALDENSTROM, J.; WEDEL, H.; WILHELMSEN, L.; WILHELMSSON, C. Effect on Mortality of Metoprolol in Acute Myocardial Infarction. A Double-Blind Randomised Trial. **Lancet**, 2(8251):823-827, 1981.
- HODGES, M.; SALERNO, D.M.; GRANRUD, G. Flecainide versus Quinidine: Results of a Multicenter Trial. **Am J Cardiol**, 53(5):66B-71B, 1984.

- HOFFMAN, B.F. & ROSEN, M.R. Cellular Mechanisms for Cardiac Arrhythmias. **Circ Res**, 49(1):1-15, 1981.
- HOFFMAN, B.F. Electrical Activity of the Node AV. In: Paes de Carvalho, A & Hoffman, B.F. (eds): **The Specialized Tissues of The Heart**. Amsterdam. Elsevier Publishing Co. 1961; 143-155.
- HOFFMAN, B.F.; ROSEN, M.R.; WIT, A.L. Electrophysiology and Pharmacology of Cardiac Arrhythmias. VII. Cardiac Effects of Quinidine and Procainamide. B. **Am Heart J**, 90(1):117-122, 1975.
- HOLMES, J.; KUBO, S.H.; CODY, R.J.; KLIGFIELD, P. Arrhythmias in Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: Prediction of Mortality by Ambulatory Electrocardiography. **Am J Cardiol**, 55(1):146-151, 1985.
- HORDOF, A.J.; EDIE, R; MALM, J.R.; HOFFMAN, B.F.; ROSEN, M.R. Electrophysiologic Properties and Responses to Pharmacologic Agents of Fibers from Diseased Human Atria. **Circulation**, 54(5):774-779, 1976.
- HOROWITZ, L.N.; SPIELMAN, S.R.; WEBB, C.R.; MORGANROTH, J.; GREENSPAN, A.M. The Clinical Electrophysiology of Intravenous Indecainide. **Am Heart J**, 110(4):784-788, 1985.
- HUSTON, T.P.; PUFFER, J.C.; RODNEY, W.M. The Athletic Heart Syndrome. **N Engl J Med**, 313(1):24-32, 1985.

- IMANISHI, S. & SURAWICZ, B. Automatic Activity in Depolarized Guinea Pig Ventricular Myocardium. Characteristics and Mechanisms. **Circ Res**, 39(6):751-759, 1976.
- JACKMAN, W.M.; ZIPES, D.P.; NACCARELLI, G.V.; RINKENBERGER, R.L.; HEGER, J.J.; PRYSTOWSKY, E.N. Electrophysiology of Oral Encainide. **Am J Cardiol**, 49(5):1270-1278, 1982.
- JAMES, T.N.; SHERF, L.; FINE, G.; MORALES, A.R. Comparative Ultrastructure of the Sinus Node in Man and Dog. **Circulation**, 34(1):139-163, 1966.
- JAMES, T.N. & SHERF, L. Ultrastructure of the Human Atrioventricular Node. **Circulation**, 37(6):1049-1070, 1968.
- JONAS, S; KLEIN, I.; DIMANT, J. Importance of Holter Monitoring in Patients with Periodic Cerebral Symptoms. **Ann Neurol**, 1(5):470-474, 1977.
- JOSEPHSON, M.E.; CARACTA, A.R.; LAU, S.H.; GALLAGHER, J.J.; DAMATO, A.N. Electrophysiological Evaluation of Disopyramide in Man. **Am Heart J**, 86(6):771-780, 1973.
- JOSEPHSON, M.E.; CARACTA, A.R.; RICCIUTTI, M.A.; LAU, S.H.; DAMATO, A.N. Electrophysiologic Properties of Procainamide in Man. **Am J Cardiol**, 33(5):596-603, 1974.

- JOUBERT, P; RIVERA-CALIMLIM, L; LASAGNA, L. Commentary. The Normal Volunteer in Clinical Investigation: How Rigid Should Selection Criteria Be? **Clin Pharmacol Ther**, 17(3):2573-2577, 1975.
- JUSKO, W.J. & GIBALDI, M. Effects of Change in Elimination on Various Parameters of the Two-Compartment Open Model. **J Pharm Sci**, 61:1270-1273, 1972.
- KAWAI, C.; KONISHI, T.; MATSUYAMA, E.; OKAZAKI, H. Comparative Effects of Three Calcium Antagonists, Diltiazem, Verapamil and Nifedipine, on the Sinoatrial and Atrioventricular Nodes. Experimental and Clinical Studies. **Circulation**, 63(5):1035-1042, 1981.
- KENNEDY, R.D. Epidemiology of Heart Disease in Old Age. **Isr J Med Sci**, 21(11):928-933, 1985.
- KIDWELL, G.A. & GONZALEZ, M.D. Effects of Flecainide and D-Sotalol on Myocardial Conduction and Refractoriness: Relation to Antiarrhythmic and Proarrhythmic Drug Effects. **J Cardiovasc Pharmacol**, 21(4):621-632, 1993.
- KOCH-WESER, J. Disopyramide. **N Engl J Med**, 300(17):957-962, 1979a.
- KOCH-WESER, J. Drug Therapy: Bretylium. **N Engl J Med**, 300(9):473-477, 1979b.
- KRAHN, A.D.; MANFREDI, J.; TATE, R.B.; MATHEWSON, F.A.; CUDDY, T.E. The Natural History of Atrial Fibrillation: Incidence, Risk

- Factors, and Prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. **Am J Med**, 98(5): 476-484, 1995.
- KUS, T.; CAMPA, M.A.; NADEAU, R.; DUBUC, M.; KALTENBRUNNER, W.; SHENASA, M. Efficacy and Electrophysiologic Effects of Oral Sotalol in Patients with Sustained Ventricular Tachycardia Caused by Coronary Artery Disease. **Am Heart J**, 123(1):82-89, 1992.
- KVAM, D.C.; BANITT, E.H.; SCHMID, J.R. Antiarrhythmic and Electrophysiologic Actions of Flecainide in Animal Models. **Am J Cardiol**, 53(5):22B-25B, 1984.
- LaBARRE, A.; STRAUSS, H.C.; SCHEINMAN, M.M.; EVANS, G.T.; BASHORE, T.; TIEDEMAN, J.S.; WALLACE, A.G. Electrophysiologic Effects of Disopyramide Phosphate on Sinus Node Function in Patients with Sinus Node Dysfunction. **Circulation**, 59(2):226-235, 1979.
- LAZZARA, R.; el-SHERIF, N.; SCHERLAG, B.J. Early and Late Effects of Coronary Occlusion on Canine Purkinje Fibers. **Circ Res**, 35(3):391-399, 1974.
- LAZZARA, R.; el-SHERIF, N.; SCHERLAG, B.J. Disorders of Cellular Electrophysiology Produced by Ischemia of the Canine His Bundle. **Circ Res**, 36(3):444-454, 1975.

- LEE, K. S.; HUME, J. R.; GILES, W. and BROWN, A. M. Sodium Current Depression by Lidocaine and Quinidine in Isolated Ventricular Cells. **Nature**, May 28; 291 (5813) : 325 – 327, 1981.
- LEVINE, M.M. Informed Consent (abstract). **Am J Eppidemiol**, 104:350, 1976.
- LEVINE, R.J. & LEBACQZ, K. Some Ethical Considerations in Clinical Trials. **Clin Pharmacol Ther**, 25:728-741, 1979.
- LEVY, M.N. & ZIESKE, H. Mechanism of Synchronization in Isorhythmic A-V Dissociation. 3. Computer Model. **Circ Res**, 28(1):23-33, 1971.
- LEVY, M.N. & ZIESKE, H. Synchronization of the Cardiac Pacemaker with Repetitive Stimulation of the Carotid Sinus Nerve in the Dog. **Circ Res**, 30(6):634-641, 1972.
- LLOYD, J. Clinical Trial Design In: **Lloyd, J & Raven, A. Handbook of Clinical Research**. 2^a ed. Churchill Livingstone. London. 1994: 92-113.
- MANOLIS, A.S.; DEERING, T.F.; CAMERON, J.; ESTES, N.A. Mexiletine: Pharmacology and Therapeutic Use. **Clin Cardiol**, 13(5):349-359, 1990.
- MANT, T.G.K & SPECTOR, R.G. Phase I Studies and Pharmacokinetics In: **Lloyd, J. and Raven, A. Handbook of Clinical Research**. 2^a ed. Churchill Livingstone. London. 1994: 114-153.

McLARAN, C.J.; GERSH, B.J.; SUGRUE, D.D., HAMMILL, S.C.; SEWARD, J.B.; HOLMES, D.R.Jr. Tachycardia Induced Myocardial Dysfunction. A Reversible Phenomenon? **Br Heart J**, 53(3):323-327, 1985.

MITCHELL, L.B.; SCHROEDER, J.S.; MASON, J.W. Comparative Clinical Electrophysiologic Effects of Diltiazem, Verapamil and Nifedipine: A Review. **Am J Cardiol**, 49(3):629-635, 1982.

MOSS, A.J.; DeCAMILLA, J.; DAVIS, H.; BAYER, L. The Early Posthospital Phase of Myocardial Infarction. Prognostic Stratification. **Circulation**, 54(1):58-64, 1976.

MOSS, A.J.; DeCAMILLA, J.; DAVIS, H.; BAYER, L. Clinical Significance of Ventricular Ectopic Beats in the Early Posthospital Phase of Myocardial Infarction. **Am J Cardiol**, 39(5):635-640, 1977.

MOSS, A.J.; DeCAMILLA, J.; DAVIS, H. Cardiac Death in the First 6 Months After Myocardial Infarction: Potential for Mortality Reduction in the Early Posthospital Period. **Am J Cardiol**, 39(6):816-820, 1977.

MYERBURG, R.J.; BRIESE, F.W.; CONDE, C.; MALLON, S.M.; LIBERTHSON, R.R.; CASTELLANOS, A.Jr. Long-term Antiarrhythmic Therapy in Survivors of Prehospital Cardiac Arrest. Initial 18 Months' Experience. **JAMA**, 238(24):2621-2624, 1977.

NATTEL, S. Antiarrhythmic Drug Classifications. A Critical Appraisal of Their History, Present Status, and Clinical Relevance. **Drugs**, 41(5):672-701, 1991.

NEHER, E. & STEVENS C.F. Conductance Fluctuations and Ionic Pores in Membranes. **Ann Rev Biophys Bioeng**, 6:345-381, 1977.

OFFICE FOR PROTECTION FROM RESEARCH RISKS. CODE OF FEDERAL REGULATIONS: TITLE 45: PUBLIC WELFARE, PART 46: Protection of Human Subjects. **National Institutes of Health, Bethesda, Md, 1983.**

POCOCK, J.S. **Clinical Trials: A Practical Approach** Toronto John Wiley & Sons, 1987:1-7.

POMBO, J.F.; TROY, B.L.; RUSSEL, R.O. Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction by Echocardiography. **Circulation**, 43:480-490, 1971.

PORTO, Celmo Celso - **Exame Clínico**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1982.

QUYYUMI, A.A; WRIGHT, C.; FOX, K. Ambulatory Electrocardiographic ST Segment Changes in Healthy Volunteers. **Br Heart J**, 50(5):460-464, 1983.

- RAKITA, L. & SOBOL, S. M. Amiodarone in the Treatment of Refractory Ventricular Arrhythmias. Importance and Safety of Initial High-Dose Therapy. **JAMA**, 250(10):1293-1295, 1983.
- RAVID, S. Antiarrhythmic Drug Therapy in Congestive Heart Failure. Indications and Complications. **Postgrad Med**, D90(8):99-105, 1991.
- REUTER, H. The Dependence of Slow Inward Current in Purkinje Fibers on the Extracellular Calcium Concentrations. **J Physiol**, 192:479, 1967.
- REUTER, H. Divalent Cations as Charge Carriers in Excitable Membranes. **Prog Biophys Mol Biol**, 26:1-43, 1973.
- RHYTHM SEARCH DEVELOPMENTS. **RSD921. A Potential Antiarrhythmic and Local Anaesthetic Compound**. Vancouver, **Data on File**, 1996, p.1-135.
- RIGGS, D.S. **The Mathematical Approach to Physiologic Problems**. 2th ed. Baltimore, Williams & Williams, 1963
- RODEN, D.M. Risks and Benefits of Antiarrhythmic Therapy. **N Engl J Med** 331(12):785-791, 1994a.
- RODEN, D.M. Treatment of Cardiovascular Disorders: Arrhythmias. In: Melmon, K.L.; Morrelli, H.F.; Hoffman, B.B; Nierenberg, D.W. (eds): **Clinical Pharmacology. Basic Principles in Therapeutics**. 3th ed. New York, Mc Graw-Hill, 1994b: 151-185.

- RODEN, D.M.; REELE, S.B.; HIGGINS, S.B.; MAYOL, R.F.; GAMMANS, R.E.; OATES, J.A.; WOOSLEY, R.L. Total Suppression of Ventricular Arrhythmias by Encainide. Pharmacokinetic and Electrocardiographic Characteristics. **N Engl J Med**, 302(16):877-882, 1980.
- ROSEN, M.R.; WIT, A.L.; HOFFMAN, B.F. Electrophysiology and Pharmacology of Cardiac Arrhythmias. VI. Cardiac Effects of Verapamil. **Am Heart J**, 89(5):665-673, 1975.
- ROTMAN, M. & TRIEBWASSER, J.H. A Clinical and Follow-up Study of Right and Left Bundle Branch Block. **Circulation**, 51(3):447-484, 1975.
- RUBERMAN, W.; WEINBLATT, E.; GOLDBERG, J.D.; FRANK, C.W.; SHAPIRO, S.; CHAUDHARY, B.S. Ventricular Premature Complexes in Prognosis of Angina. **Circulation**, 61(6):1172-1182, 1980.
- RUBERMAN, W.; WEINBLATT, E.; GOLDBERG, J.D.; FRANK, C.W.; CHAUDHARY, B.S.; SHAPIRO, S. Ventricular Premature Complexes and Sudden Death After Myocardial Infarction. **Circulation**, 64(2):297-305, 1981.
- RUSKIN, J.N. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) **N Engl J Med**, 321(6):386-388, 1989a.
- RUSKIN, J.N. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) **N Engl J Med**, 321(6):406-412, 1989b.

- SAGER, P.T.; PERLMUTTER, R.A.; ROSENFELD, L.E.; BATSFORD, W.P. Antiarrhythmic Drug Exacerbation of Ventricular Tachycardia Inducibility During Electrophysiologic Study. **Am Heart J**, 123(4 Pt 1):926-933, 1992.
- SAITO, T. Effects of Vagal Stimulation on the Pacemaker Action Potentials of Carp Heart. **Comp Biochem Physiol A**, 44(1):191-199, 1973.
- SALERNO, D.M.; GRANRUD, G.; SHARKEY, P.; ASINGER, R.; HODGES, M.A. Controlled Trial of Propafenone for Treatment of Frequent and Repetitive Ventricular Premature Complexes. **Am J Cardiol**, 53(1):77-83, 1984.
- SCHILLER, N.B.; SHAH, P.M.; CRAWFORD, M.; DEMARIA, A.; DEVEREUX, R.; FEIGENBAUM, H.; GUTGESELL, H.; REICHEK, N.; SAHN, D.; SCHNITTGER, I. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. **J Am Soc Echocardiogr**, 2(5):358-367, 1989.
- SCHOTT, G.D.; McLEOD, A.A.; JEWITT, D.E. Cardiac Arrhythmias That Masquerade as Epilepsy. **Br Med J**, 1(6074): 1454 –1457, 1977.

- SCHULZE, R.A.R.; STRAUSS, H.W.; PITT, B. Sudden Death in the Year Following Myocardial Infarction. Relation to Ventricular Premature Contractions in the Late Hospitals Phase and Left Ventricular Ejection Fraction. **Am J Med**, 62(2):192-199, 1977.
- SCHWARTZ, P.J. & ZAZA, A. The Sicilian Gambit Revisited--Theory and Practice. **Eur Heart J**, 13(Suppl F):23-29, 1992.
- SEIPEL, L. & BRETHARDT, G. Propafenone - a New Antiarrhythmic Drug. **Eur Heart J**, 1(4):309-313, 1980.
- SGRECCIA, E. **Manual de Bioética. I – Fundamentos e Ética Biomédica.** São Paulo. Edições Loyola. 1996.
- SHAND, D. G. Propranolol. **Dis Mon**, 1-31, 1974.
- SICOURI, S. & ANTZEEVITCH, C. Drug-induced Afterdepolarizations and Triggered Activity Occur in a Discrete Subpopulation of Ventricular Muscle Cells (M cells) in the Canine Heart: Quinidine and Digitalis. **J Cardiovasc Electrophysiol**, 4(1):48-58, 1993.
- SIHM, I.; HANSEN, F.A.; RASMUSSEN, J.; PEDERSEN, A.K.; THYGESEN, K. Flecainide Acetate in Atrial Flutter and Fibrillation. The Arrhythmogenic Effects. **Eur Heart J**, 11(2):145-148, 1990.
- SINGER, D.H. & Ten Eick R.E. Pharmacology of Cardiac Arrhythmias. **Prog Cardiovasc Dis**, 11:488-514, 1969.

SOMANI, P. Antiarrhythmic Effects of Flecainide. **Clin Pharmacol Ther**, 27(4):464-470, 1980.

SOMANI, P. Pharmacokinetics of Lorcainide, a New Antiarrhythmic Drug, in Patients with Cardiac Rhythm Disorders. **Am J Cardiol**, 48(1):157-163, 1981.

SOMBERG, J.C. The Clinical Pharmacology of Antiarrhythmic Agents. In:Vaughan Williams, E. M.; Somberg, J. C. **Control of Cardiac Rhythm**. Lippincott- Raven Publishers. New York. 1998; 115-154.

SOMMER, J.R. & JOHNSON, E.A. Muscle. A Comparative Study of Purkinje Fibers and Ventricular Fibers. **J Cell Biol**, 36(3):497-526, 1968.

SOYKA, L.F.; WIRTZ, C.; SPANGENBERG, R.B. Clinical Safety Profile of Sotalol in Patients with Arrhythmias. **Am J Cardiol**, 65(2):74A-83A, 1990.

STEVENSON, W.G. Mechanisms and Management of Arrhythmias in Heart Failure. **Curr Opin Cardiol**, 10(3):274-281, 1995.

SURAWICZ, B. Relationship between Electrocardiogram and Electrolytes. **Am Heart J**, 73(6):814-834, 1967.

SURAWICZ, B.; CHLEBUS, H.O.; MAZZOLENI, A. Hemodynamic and Electrocardiographic Effects of Hyperpotassemia. Differences in

Response to Slow and Rapid Increases in Concentration of Plasma K.
Am Heart J, 73(5):647-664, 1967.

TEICHHOLZ, L.E.; KREULEN, T.; HERMAN, M.V.; GORLIN, R.
Problems in Echocardiographic Volume Determinations:
Echocardiographic-Angiographic Correlations in the Presence of
Absence of Asynergy. **Am. J. Cardiol.**, 37(1):7-11, 1976.

THE CARDIAC ARRHYTHMIA SUPPRESSION TRIAL (CAST)
INVESTIGATORS. Preliminary Report: Effect of Encainide and
Flecainide on Mortality in a Randomized Trial of Arrhythmia
Suppression after Myocardial Infarction. **N Engl J Med**, 321(6):406-
412, 1989.

THE CARDIAC ARRHYTHMIA SUPPRESSION TRIAL II
INVESTIGATORS. Effect of the Antiarrhythmic Agent Moricizine on
Survival after Myocardial Infarction. **N Engl J Med**, 327(4):227-233,
1992.

THE NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE WORKING
GROUP ON ATRIAL FIBRILLATION. Atrial Fibrillation: Current
Understandings and Research Imperatives. **J Am Coll Cardiol**,
22(7):1830-1834, 1993.

THE NORWEGIAN MULTICENTER STUDY GROUP. Timolol Reduces
Mortality and Reinfarct in Patients Surviving an Acute Myocardial
Infarct **MMW**, 123(22):929-938, 1981.

THE TASK FORCE OF THE WORKING GROUP ON ARRHYTHMIAS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. THE SICILIAN GAMBIT. A New Approach to the Classification of Antiarrhythmic Drugs Based on Their Actions on Arrhythmogenic Mechanisms. **Circulation**, 84(4): 1831-1851, 1991.

THE TASK FORCE OF THE WORKING GROUP ON ARRHYTHMIAS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. THE SICILIAN GAMBIT. A New Approach to the Classification of Antiarrhythmic Drugs Based on Their Actions on Arrhythmogenic Mechanisms. **Eur Heart J**, 12(10):1112-1131, 1991.

THORNBACK, P. & FOWLER, R.S. Sudden Unexpected Death in Children with Congenital Heart Disease. **Can Med Assoc J**, 113(8):745-748, 1975.

TONKIN, A.M. Treatment of Ventricular Arrhythmias after CAST. **Med J Aust**, 156(7):488-492, 1992.

UPWARD, J.W.; Waller, D.G. and George, C.F. Class II Antiarrhythmic Agents. **Pharmacol Ther**, 37(1):81-109, 1988.

VAN DAM, R.T.; MOORE, E.N.; HOFFMAN, B.F. Initiation and Conduction of Impulses in Partially depolarized Cardiac Fibers. **Am J Physiol**, 204:1133-1136, 1963.

VASSALLE, M. Automaticity and Automatic Rhythms. **Am J Cardiol**, 28(3):245-252, 1971.

VAUGHAN WILLIAMS, E.M. Classification of Antiarrhythmic Drugs. In: **Symposium on Cardiac Arrhythmias**, Ed. E. Sand Æ, E Flensted-Jensen, K.H Olesen A.B Astra. Sweden: Södertälje, 1970; 449-472.

VAUGHAN WILLIAMS, E.M. A Classification of Antiarrhythmic Actions Reassessed After a Decade of New Drugs. **J Clin Pharmacol**, 24(4): 129-147, 1984.

VAUGHAN WILLIAMS, EM. Class 1 Antiarrhythmic Action In: VAUGHAN WILLIAMS, E.M. & SOMBERG, J.C. **Control of Cardiac Rhythm**. Lippincott - Raven Publishers. New York. 1998: 11-32.

VAUGHAN WILLIAMS, E.M. Proarrhythmia and Combination Therapy In: VAUGHAN WILLIAMS, E.M. & SOMBERG, J.C. **Control of Cardiac Rhythm**. Lippincott - Raven Publishers. New York. 1998; 107-114.

VELEBIT, V.; PODRID, P.; LOWN, B.; COHEN, B.H.; GRABOYS, T.B. Aggravation and Provocation of Ventricular Arrhythmias by Antiarrhythmic Drugs. **Circulation**, 65(5):886-894, 1982.

VERVAET, P. & AMERY, W. Reproducibility of QTc- Measurements in Healthy Volunteers. **Acta Cardiol**, 48(6):555-564, 1993.

- VIDAL-GARATE, J.; ROMERO-AYALA, L.C. and CARDENAS-LOAEZA, M. Algunos Aspectos de los Nuevos Medicamentos Antiarritmicos. **Arch Inst Cardiol Mex**, 53(2):159-178, 1983.
- VISMARA, L.A.; VERA, Z.; FOERSTER, J.M.; AMSTERDAM, E.A.; MASON, D.T. Identification of Sudden Death Risk Factors in Acute and Chronic Coronary Artery Disease. **Am J Cardiol**, 39(6):821-828, 1977.
- VITEK, M. & TRAUTWEIN, W. Slow Inward Current and Action Potential in Cardiac Purkinje Fibers. The Effect of Mn plus, Plus-Ions. **Pflugers Arch**, 323(3):204-218, 1971.
- VLAY, Stephen. Principles of Basic Electrophysiology In: Vlay, S.C. **A Pratical Approach to Cardiac Arrhythmias**. New York: Little Brown and Company. 1996, cap.3, p. 34 - 53.
- WALKER, M.L.; WALL, R.W.; WALKER, M.J. Determination of an Arylacetamide Antiarrhythmic in Rat Blood and Tissues using Reversed -Phase High-Performance Liquid Chromatography. **J Chromatogr B. Biomedical Appl.**, 675 (2) 257-263, 1996
- WALLER, B.F. & SCHLANT, R.C. Anatomy of the Heart. In: SCHLANT, R.C.; ALEXANDER, R.W.; O'ROURKE, R.A.; ROBERTS, R.; SONNENBLICK, E.H. (eds): **The Heart**. 8th ed. New York, Mc Graw-Hill, 1994:59-111.

- WEIDMANN, S. The Effect of the Cardiac Membrane Potential on the Rapid Availability of the Sodium-Carrying System. **J Physiol**, 127:213-214, 1955.
- WINKLE, R.A.; PETERS, F.; KATES, R.E.; TUCKER, C.; HARRISON, D.C. Clinical Pharmacology and Antiarrhythmic Efficacy of Encainide in Patients with Chronic Ventricular Arrhythmias. **Circulation**, 64(2): 290-296, 1981.
- WIT, A.L. ; ROSEN, M R.; HOFFMAN, B.F. Electrophysiology and Pharmacology of Cardiac Arrhythmias. II. Relationship of Normal and Abnormal Electrical Activity of Cardiac Fibers to the Genesis of Arrhythmias. A Automaticity. **Am Heart J**, 88(4):515-524, 1974.
- WIT, A.L. & BIGGER, J.T.Jr. Possible Electrophysiological Mechanisms for Lethal Arrhythmias Accompanying Myocardial Ischemia and Infarction. **Circulation**, 52:(6 Suppl 3)96-111, 1975.
- WIT, A.L. & FRIEDMAN, P.L. Basis for Ventricular Arrhythmias Accompanying Myocardial Infarction: Alterations in Electrical Activity of Ventricular Muscle and Purkinje Fibers after Coronary Artery Occlusion. **Arch Intern Med**, 135(3):459-472, 1975.
- WIT, A.L. & CRANFIELD, P.F. Triggered and Automatic Activity in the Canine Coronary Sinus. **Circ Res.**, 41(4):434-445, 1977.
- ZHOU, X.H.; KNISLEY, S.B.; WOLF, P.D.; ROLLINS, D.L.; SMITH, W.M.; IDEKER, R.E. Prolongation of Repolarization Time by Electric

Field Stimulation with Monophasic and Biphasic Shocks in Open-Chest Dogs. **Circ Res**, 68(6):1761-1767, 1991.

ZIPES, D.P.; PRYSTOWSKY, E.N.; HEGER, J.J. Amiodarone: Electrophysiologic Actions, Pharmacokinetics and Clinical Effects. **J Am Coll Cardiol**, 3(4):1059-1071, 1984.

ZIPES, D.P. Monophasic Action Potentials in the Diagnosis of Triggered Arrhythmias. **Prog Cardiovasc Dis.** , 33(6):385-396, 1991.

Anexo I

Agenda de Eventos

E S P E C I F I C A Ç Ã O	Avaliação Inicial	INTERNAÇÃO Nº 1			INTERNAÇÃO Nº 2			INTERNAÇÃO Nº 3			TERMINO DO ESTUDO
		Admissão	Internação	Alta	Admissão	Internação	Alta	Admissão	Internação	Alta	
ANAMNESE	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
EXAME FÍSICO	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N
PESO EM KG	S	S	N	N	S	S	N	S	S	N	N
T. CONSENTIMENTO	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
EXAMES HEMATOLÓGICOS	S	N	N	S	N	N	S	N	N	S	N
EXAMES BIOQUÍMICOS	S	N	N	S	N	N	S	N	N	S	N
SOROLOGIA HEPATITES B e C	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
SOROLOGIA PARA HIV	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
SUMÁRIO DE URINA	S	N	N	S	N	N	S	N	N	S	N
E C G	S	S	S	N	S	S	N	S	S	N	N
ECOCARDIOGRAMA	S	N	N	N	N	S	N	N	S	N	N
HOLTER	S	N	S	N	N	S	N	N	S	N	N
MONITORIZAÇÃO DO ECG	N	N	S	N	N	S	N	N	S	N	N
OXIMETRIA DE PULSO	N	N	S	N	N	S	N	N	S	N	N
OUTROS INTERNAMENTOS	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	S
OUTROS ATENDIMENTOS	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	S
USO DE MEDICAMENTOS	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N
CHECAR USO DE ALCOOL	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N
COLETA DE SANGUE P/PROTOCOLO	N	N	S	N	N	S	N	N	S	N	N
COLETA DE URINA P/PROTOCOLO	N	N	S	N	N	S	N	N	S	N	N
SINAIS VITAIS P/PROTOCOLO	N	N	S	N	N	S	N	N	S	N	N
EFEITOS ADVERSOS	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S
QUESTIONÁRIO DE ALTA	N	N	N	S	N	N	S	N	N	S	N

Anexo II

Uso de Medicação não Planejada/Visita Hospitalar

Estudo Fase 1 do RSD921

Uso de Medicação Não Planejada/Visita Hospitalar

Voluntário: _____
(Nº e Iniciais)

Data: _____ (ano)	_____ (dia/mês)	_____ (dia/mês)	_____ (dia/mês)
Hora:	_____ (hora:minuto)	_____ (hora:minuto)	_____ (hora:minuto)
Medicações	Nome da Droga: Dose: Via de Administração: Motivo:	Nome da Droga: Dose: Via de Administração: Motivo:	Nome da Droga: Dose: Via de Administração: Motivo:
Se o voluntário foi atendido por um médico ou em um serviço hospitalar durante esta semana, favor registrar abaixo: Data: _____ Nome do médico que atendeu _____ (dia/mês) Razões:			
Duração do Atendimento: _____			

Anexo III

Término ou Descontinuação do Estudo

Estudo Fase 1 do RSD921

Término ou Descontinuação do Estudo

Voluntário: _____
(Nº e Iniciais)

	Não	Sim
O voluntário completou o estudo?	[]	[]

Se "Não", especifique as razões:

	Não	Sim
1. Evento adverso severo:	[]	[]

Especificar:

	Não	Sim
2. Vontade própria do voluntário	[]	[]

	Não	Sim
3. A critério dos investigadores	[]	[]

- [] Exames laboratoriais com anormalidades julgadas de significância clínica
- [] Intercorrências médicas com ou sem hospitalização entres as visitas agendadas
- [] Uso de medicamentos antes de qualquer um dos internamentos
- [] Ingesta de álcool nas 48 horas que antecederam a hospitalização
- [] Evento adverso leve ou moderado, considerado importantes
- [] Outras razões (especificar)

Eu declaro que todos os dados contidos neste protocolo são acurados, completos e verdadeiros.

Pesquisador: _____

Data: _____
(dia/mês/ano)

Anexo III

Crêterios de Alta

Estudo Fase 1 do RSD921

CrITÉrios de Alta (24 horas após infusão)

Voluntário: _____
(Nº e Iniciais)

Data: _____
(dia/mês/ano)

Hora da Avaliação: _____
(hora:minuto)

	Pontos				
Sinais Vitais					
2 = dentro de 20% dos valores pré-infusão					
1 = 20 a 40% dos valores pré-infusão	[]				
0 = mais que 40% dos valores pré-infusão					
Atividade, estado mental					
2 = orientado e equilibrado					
1 = orientado ou equilibrado	[]				
0 = desorientado e desequilibrado					
Dor, Náuseas, Vômitos (pontuar o sintoma que for mais severo)					
2 = mínimo					
1 = moderado	[]				
0 = severo					
Balanço Hídrico					
2 = ingeriu (VO) e eliminou líquidos					
1 = ingeriu (VO) ou eliminou líquidos	[]				
0 = não ingeriu e não eliminou					
Total de Pontos obtidos	[]				
Conclusão					
O total de pontos obtidos é maior ou igual a 7 ?	<table><tr><td>Não</td><td>Sim</td></tr><tr><td>[]</td><td>[]</td></tr></table>	Não	Sim	[]	[]
Não	Sim				
[]	[]				

Se "Não", mantenha o voluntário internado até que obtenha a pontuação 7.

Se "Sim", providencie a alta do voluntário.

Anexo V

Registro de Eventos Adversos

Estudo Fase 1 do RSD921

Registro de Eventos Adversos (AE)

Voluntário: _____
(Nº e Iniciais)

Efeitos adversos durante ou após o internamento?

() Sim

() Não

Descrição	Data de início	Hora de início	Severidade			Atribuída ao RSD921				Ação adotada
			Lev	Mod	Sev	Sim	Pos	Não	Desc	
1.			()	()	()	()	()	()	()	
2.			()	()	()	()	()	()	()	
3.			()	()	()	()	()	()	()	
4.			()	()	()	()	()	()	()	
5.			()	()	()	()	()	()	()	
6.			()	()	()	()	()	()	()	
7.			()	()	()	()	()	()	()	
8.			()	()	()	()	()	()	()	
9.			()	()	()	()	()	()	()	
10.			()	()	()	()	()	()	()	

Lev = leve

Mod. = moderada

Sev. = severa

Pos = possível

Des = desconhecida

Comentários:

Anexo VI

***Registro de Medicaciones para Tratamiento de Eventos
Adversos***

Estudo Fase 1 do RSD921

Medicação para Tratamento de Eventos Adversos

Voluntário: _____
(Nº e Iniciais)

Se o voluntário teve qualquer evento adverso que necessitou o uso de drogas para tratamento, abaixo encontra-se todas as informações relevantes que se referem ao mesmo número usado no anexo 4 de Registro de Eventos Adversos.

Nº usado no anexo para evento adverso	Drogas administradas (genérico ou nome comercial)	Via (oral, I.V., I.M.)	Dosagem (mg/dose, nº doses/dia)	Total dose administrada (mg)

Comentários:

Anexo VII

Notificação de Eventos Adversos Severos

Estudo Fase 1 do RSD921

Notificação de Ocorrência de Eventos Adversos Severos

Voluntário: _____
(Nº e Iniciais)

Do Pesquisador: _____

Fax/E-mail _____

Ao Coordenador geral do estudo: _____

Fax/E-mail _____

Data do Evento: _____ (dia/mês/ano)	Hora do início: _____ (hora:minuto)
Descrição do Evento Adverso:	
Medidas Adotadas:	
Data da Notificação:	

Anexo VII

Termo de Consentimento

Estudo Fase 1 do RSD921

TERMO DE CONSENTIMENTO

Estudo Clínico de Fase 1 (Primeira Administração) do Cloridrato de (1R,2R)-(+)-N-metil-N-[2-(1-pirrolidinil)ciclohexil]benzo[b]tiofeno-4-acetamida (RSD921) em Voluntários Sadios

Médico Responsável:

O abaixo-assinado _____, _____ anos, prontuário nº _____ HUWC - UFC, declara que é de livre e espontânea vontade que está participando, como voluntário, do projeto de pesquisa supracitado. O abaixo-assinado está ciente que:

i - O objetivo da pesquisa é avaliar a tolerância, toxicologia e farmacocinética do Cloridrato de (1R,2R)-(+)-N-metil-N-[2-(1-pirrolidinil) ciclohexil] benzo[b]tiofeno-4-acetamida (RSD921) do Rhythm Search Developments Ltd. - Vancouver, Canadá.

ii - Durante o estudo, será internado três vezes por 48 horas (total de 144 horas), com intervalo de 05 a 07 dias. Em todas as ocasiões, será administrada 01 (uma) dose diluída, pré-estabelecida da substância RSD921 por uma via venosa, e coletadas 15 amostras de sangue de 10 ml (cada) através de escalpe heparinizado e coleta de urina de 24 horas em cada internação.

iii - A participação neste estudo não lhe acarretará nenhum benefício terapêutico.

iv - Trata-se de estudo de fase I, ou seja, a experiência com a administração do RSD921 em humanos é mínima (poucos voluntários receberam esta medicação). A administração venosa de RSD921 poderá causar efeitos colaterais como diarreia e dor epigástrica, falta de ar, sonolência, estados convulsivos, espasmos musculares, tremor, salivação, fraqueza muscular, pressão baixa, bradicardia e/ou taquicardia. Em estudos preliminares em

animais de laboratório foi possível evidenciar como qualquer antiarrítmico da classe 1 de uso terapêutico que, em altas doses, podem causar insuficiência respiratória aguda e parada cardiorespiratória. Além dos efeitos citados, qualquer medicamento administrado pela primeira vez em humanos pode causar reações imprevisíveis.

v - Será submetido antes da primeira internação e após as internações subseqüentes aos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, transaminases (TGO e TGP), Gama GT, colesterol, fosfatase alcalina, proteínas totais, uréia, creatinina, cálcio, sódio, potássio, sumário de urina, eletrocardiograma. Um ecocardiograma bidimensional com doppler e holter de 24 horas serão realizados antes da primeira internação e após a última internação.

vi - Obteve todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a participação no referido ensaio clínico.

vii - Está livre para interromper a participação no ensaio clínico a qualquer momento, a não ser que esta interrupção seja contra-indicada por motivo médico.

viii - A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe da Unidade de Farmacologia Clínica, assim como será sempre assegurado o direito de atendimento a qualquer serviço médico do Hospital Universitário Walter Cantídio.

ix - Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, e a Unidade de Farmacologia Clínica ou o Rhythm Search Developments Ltda não identificarão o voluntário por ocasião da exposição e/ou publicação dos mesmos.

x - Durante o período de participação no ensaio clínico, a partir da data da assinatura do mesmo, o voluntário estará coberto por um seguro de vida, no caso de morte ou invalidez permanente.

xi - A Unidade de Farmacologia Clínica oferecerá tratamento médico no Hospital das Clínicas por um período de 6 meses, a partir da data da assinatura

deste termo, independente do tratamento estar ou não relacionado ao uso da medicação no ensaio clínico.

xii - Caso haja gastos adicionais para tratamento médico, e o motivo do tratamento seja decorrente do uso da medicação durante o ensaio clínico, estes gastos serão absorvidos pela Unidade de Farmacologia Clínica da UNICAMP - São Paulo.

xiii - A Unidade de Farmacologia Clínica o manterá informado em relação ao progresso da pesquisa, caso julgue a informação relevante para o voluntário.

xiv - Caso ocorra alguma intercorrência, deverá procurar o Serviço Médico do Hospital de Clínicas da UFC e solicitar que o mesmo contacte o médico responsável pelo ensaio clínico

xv - Poderá contactar a Secretaria da Comissão de Ética em Pesquisa Clínica do Centro de Ciências da Saúde e Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico (243-9330).

xvi - É condição indispensável para participação no ensaio clínico que esteja em boa saúde, e portanto, não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso de quaisquer drogas ou medicações.

Fortaleza,

Assinatura do voluntário

Médico Responsável (telefones para contato)

Anexo IX

Resultados de Exames de Patologia Clínica

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL I - ADMB

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/1000	0,0002 mg	0,0168 mg
2	1/500	0,0004 mg	0,0336 mg
3	1/250	0,0008 mg	0,0672 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	15/10/96	30/10/96	06/11/96	13/11/96	//////////
Hemoglobina g%	15,2	14,2	14,0	14,5	13,5-18,0
Hematócrito %	46,4	43,1	42,5	46,2	40-54
Leucócitos $10^3/\text{mm}^3$	8,7	8,5	8,1	7,2	4,5-11,0
Contagem Diferencial (%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	01	00	00	00	00-05
Segmentados	59	59,9	60,8	59,0	55-65
Linfócitos	33	31,3	30,6	32,6	23-35
Monócitos	06	07	6,7	6,3	04-08
Basófilos	00	0,4	0,5	0,6	00-01
Eosinófilos	01	1,5	1,5	1,4	02-04
Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$	263	253	267	234	150-450

Fezes: Negativo

Sorologia:	Hepatite B	(X) Negativo	() Positivo
	Hepatite C	(X) Negativo	() Positivo
	HIV	(X) Negativo	() Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL I - ADBM

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	15/10/96	30/10/96	06/11/96	13/11/96	//////////
Uréia mg/dl	32	24	35	42	15-40
Creatinina mg/dl	1,1	0,9	1,0	0,9	0,4-1,3
Bilirrubina Total mg/dl	1,2	0,7	0,8	0,5	<1,3
Proteína Total g/dl	7,8	7,2	7,1	7,2	6,0-8,0
Albumina g/dl	4,4	4,1	4,5	4,3	3,8-5,5
Glicose mg/dl	82	96	77	87	70-110
Fosfatase Alcalina U/l	146	150	173	141	65-300
TGO U/l	28	19	20	20	04-36
TGP U/l	25	15	09	14	04-32
Sódio mEq/l	137	140	137	145	130-145
Potássio mEq/l	3,9	4,2	3,8	4,4	3,5-5,5
Ácido Úrico mg/dl	4,3	6,6	6,6	5,2	2,5-7,0
Gamma GT U/l	26	17	15	17	13-88

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	15/10/96	30/10/96	06/11/96	13/11/96	//////////
Densidade	1012	1025	1025	1025	1005-1030
PH	6,0	6,0	6,0	6,0	5,0 - 6,0
Albumina	-	-	-	-	-
Glicose	-	-	-	-	-
Cetona	-	-	-	-	-
Sedimento Urinário	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Leucócitos	Raros	Raros	Raros	Raros	00 - 05
Hemácias	-	Raras	Raras	Raras	00 - 03
Cilindros	-	-	-	-	00
Células Epiteliais	Raras	Raras	Raras	Raras	00 - 05
Cristais	-	-	-	Oxalato de cálcio	00
Bactérias	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	-	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL II - UNN

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/1000	0,0002 mg	0,0145 mg
2	1/500	0,0004 mg	0,028 mg
3	1/500	0,0004 mg	0,028 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	15/10/96	30/10/96	06/11/96	13/11/96	//////////
Hemoglobina g%	15,6	16,0	15,5	15,2	13,5-18
Hematócrito %	47	46,1	45,3	47	40-54
Leucócitos 10 ³ /mm ³	6,7	6,6	6,9	6,65	4,5-11,0
Contagem Diferencial(%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	00	00	00	00	00-05
Segmentados	53	60	45	54	55-65
Linfócitos	34	30	44	34	23-35
Monócitos	08	07	06	07	04-08
Basófilos	00	01	01	01	00-01
Eosinófilos	05	02	04	04	02-04
Plaquetas 10 ³ /mm ³	232	248	264	248	150-450

Fezes: Negativo

Sorologia:	Hepatite B	(X)	Negativo	()	Positivo
	Hepatite C	(X)	Negativo	()	Positivo
	HIV	(X)	Negativo	()	Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL II - UNN

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	15/10/96	30/10/96	06/11/96	13/11/96	//////////
Uréia mg/dl	25	20	33	27	15-40
Creatinina mg/dl	0,9	1,0	0,9	0,8	0,4-1,3
Bilirrubina Total mg/dl	1,0	0,8	0,4	0,8	<1,3
Proteína Total g/dl	5,9	5,4	7,3	7,3	6,0-8,0
Albumina g/dl	4,4	4,2	4,3	4,3	3,8-5,5
Glicose mg/dl	86	N/disponível	88	85	70-110
Fosfatase Alcalina U/l	254	191	189	189	65-300
TGO U/l	14	18	23	28	04-36
TGP U/l	13	17	20	17	04-32
Sódio mEq/l	137	142	137	146	130-145
Potássio mEq/l	3,9	3,7	4,3	4,5	3,5-5,5
Ácido Úrico mg/dl	7,6	6,4	6,0	7,1	2,5-7,0
Gamma GT U/l	21	22	30	31	13-88

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	15/10/96	30/10/96	06/11/96	13/11/96	//////////
Densidade	1030	1025	1025	1020	1005-1030
PH	5,5	6,0	6,0	5,0	5,0 - 6,0
Albumina	-	-	-	-	-
Glicose	-	-	-	-	-
Cetona	-	-	-	-	-
Sedimento Urinário	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Piócitos	Raros	Raros	Raros	-	00 - 05
Hemácias	-	-	-	-	00 - 03
Cilindros	-	-	-	-	00
Células Epiteliais	Raras	Raras	Raras	Raras	00 - 05
Cristais	Oxalato de cálcio	-	-	-	00
Bactérias	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	-	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL III - ALBC

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/1000	0,0002 mg	0,0204 mg
2	1/500	0,0004 mg	0,040 mg
3	1/250	0,0008 mg	0,080 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame(dd/mm/aa)	15/10/96	30/10/96	06/11/96	20/11/96	//////////
Hemoglobina g%	15,6	15,6	15,2	14,7	13,5-18
Hematócrito %	43,4	43,6	43,5	41,6	40-54
Leucócitos $10^3/\text{mm}^3$	6,9	6,5	7,1	6,2	4,5-11,0
Contagem Diferencial(%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	00	00	00	00	00-05
Segmentados	54	52	57	52	55-65
Linfócitos	32	33	29	34	23-35
Monócitos	07	07	09	07	04-08
Basófilos	01	01	00	01	00-01
Eosinófilos	06	07	05	06	02-04
Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$	221	223	211	216	150-450

Fezes: **Negativo**

Sorologia:	Hepatite B	(X) Negativo	() Positivo
	Hepatite C	(X) Negativo	() Positivo
	HIV	(X) Negativo	() Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL III - ALBC

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	15/10/96	31/10/96	06/11/96	20/11/96	//////////
Uréia mg/dl	25	20	25	24	15-40
Creatinina mg/dl	0,8	0,8	1,0	0,8	0,4-1,3
Bilirrubina Total mg/dl	0,6	0,8	0,7	0,5	<1,3
Proteína Total g/dl	7,2	7,3	6,7	7,1	6,0-8,0
Albumina g/dl	4,3	4,8	4,4	4,1	3,8-5,5
Glicose mg/dl	94	100	86	94	70-110
Fosfatase Alcalina U/l	238	230	169	242	65-300
TGO U/l	24	33	24	23	04-36
TGP U/l	42	35	30	30	04-32
Sódio mEq/l	139	141	138	139	130-145
Potássio mEq/l	36	3,9	4,1	3,9	3,5-5,5
Ácido Úrico mg/dl	68	6,2	6,5	5,6	2,5-7,0
Gamma GT U/l	26	18	23	22	13-88

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	15/10/96	31/10/96	06/11/96	20/11/96	//////////
Densidade	1012	1015	N/disponível	1025	1005-1030
PH	6,0	6,0	N/disponível	5,0	5,0 - 6,0
Albumina	-	-	N/disponível	-	-
Glicose	-	-	N/disponível	-	-
Cetona	-	-	N/disponível	-	-
Sedimento Urinário	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Piócitos	Raros	Raros	N/disponível	Raros	00 - 05
Hemácias	-	-	N/disponível	-	00 - 03
Cilindros	-	-	N/disponível	-	00
Células Epiteliais	Raras	Raras	N/disponível	Raras	00 - 05
Cristais	-	-	N/disponível	-	00
Bactérias	-	-	N/disponível	-	-
Outros	-	-	N/disponível	-	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL IV - PAN

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/500	0,0004 mg	0,0248 mg
2	1/250	0,0008 mg	0,0496 mg
3	1/100	0,002 mg	0,126 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	15/10/96	06/11/96	20/11/96	04/12/96	//////////
Hemoglobina g%	14,5	15,2	13,6	13,9	13,5-18
Hematócrito %	42,4	44,3	39,8	41,9	40-54
Leucócitos 10 ³ /mm ³	6,2	9,3	7,2	8,2	4,5-11,0
Contagem Diferencial(%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	01	00	00	00	00-05
Segmentados	50	61	50	62	55-65
Linfócitos	41	31	41	28	23-35
Monócitos	06	05	07	07	04-08
Basófilos	00	00	00	00	00-01
Eosinófilos	02	03	02	03	02-04
Plaquetas 10 ³ /mm ³	214	217	201	192	150-450

Fezes: Negativo

Sorologia:	Hepatite B	(X) Negativo	() Positivo
	Hepatite C	(X) Negativo	() Positivo
	HIV	(X) Negativo	() Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL IV - PAN

Resultados Bioquímicos		Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame(dd/mm/aa)		15/10/96	06/11/96	20/11/96	04/12/96	//////////
Uréia	mg/dl	26	39	31	27	15-40
Creatinina	mg/dl	1,1	0,8	1,0	9,9	0,4-1,3
Bilirrubina Total	mg/dl	1,2	1,1	1,6	1,4	<1,3
Proteína Total	g/dl	7,8	8,0	7,4	7,5	6,0-8,0
Albumina	g/dl	4,3	4,5	4,0	4,4	3,8-5,5
Glicose	mg/dl	88	89	93	82	70-110
Fosfatase Alcalina	U/l	199	278	182	132	65-300
TGO	U/l	26	26	18	25	04-36
TGP	U/l	16	18	15	18	04-32
Sódio	mEq/l	139	140	139	141	130-145
Potássio	mEq/l	4,0	4,3	4,1	4,1	3,5-5,5
Ácido Úrico	mg/dl	51	4,1	4,8	5,4	2,5-7,0
Gamma GT	U/l	11	14	12	12	13-88

Resultados de Urina Tipo I		Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)		15/10/96	06/11/96	20/11/96	04/12/96	//////////
Densidade		1016	1015	1010	1015	1005-1030
PH		6,0	6,0	5,0	5,0	5,0 - 6,0
Albumina		-	-	-	-	-
Glicose		-	-	-	-	-
Cetona		-	-	-	-	-
Sedimento Urinário		//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Piócitos		Raros	Raros	Raros	Raros	00 - 05
Hemácias		-	-	-	-	00 - 03
Cilindros		-	-	-	-	00
Células Epiteliais		Raras	Raras	Raras	Raras	00 - 05
Cristais		-	-	-	-	00
Bactérias		-	-	-	-	-
Outros		-	-	-	-	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL V - PSCO

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/500	0,0004 mg	0,0216 mg
2	1/250	0,0008 mg	0,0432 mg
3	1/100	0,002 mg	0,112 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	15/10/96	06/11/96	20/11/96	27/11/96	//////////
Hemoglobina g%	15,5	15,4	14,6	14,3	13,5-18
Hematócrito %	44,8	44,9	43,6	43,0	40-54
Leucócitos $10^3/\text{mm}^3$	6,1	5,2	4,6	5,0	4,5-11,0
Contagem Diferencial(%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	00	00	00	00	00-05
Segmentados	54	51	50	57	55-65
Linfócitos	29	31	29	26	23-35
Monócitos	09	09	10	08	04-08
Basófilos	00	00	00	00	00-01
Eosinófilos	08	09	11	09	02-04
Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$	198	182	205	213	150-450

Fezes: Negativo

Sorologia:	Hepatite B	(X) Negativo	() Positivo
	Hepatite C	(X) Negativo	() Positivo
	HIV	(X) Negativo	() Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL V - PSCO

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	15/10/96	06/11/96	20/11/96	27/11/96	//////////
Uréia mg/dl	40	30	29	40	15-40
Creatinina mg/dl	1,1	1,1	1,0	1,1	0,4-1,3
Bilirrubina Total mg/dl	0,5	0,3	0,5	0,6	<1,3
Proteína Total g/dl	7,1	7,1	6,8	7,3	6,0-8,0
Albumina g/dl	3,9	4,0	3,9	3,9	3,8-5,5
Glicose mg/dl	102	101	100	95	70-110
Fosfatase Alcalina U/l	175	233	166	169	65-300
TGO U/l	24	31	31	27	04-36
TGP U/l	14	25	36	24	04-32
Sódio mEq/l	140	137	136	145	130-145
Potássio mEq/l	3,7	4,3	4,5	4,1	3,5-5,5
Ácido Úrico mg/dl	4,4	4,3	4,7	5,0	2,5-7,0
Gamma GT U/l	20	19	27	26	13-88

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	15/10/96	06/11/96	21/11/96	27/11/96	//////////
Densidade	1018	1025	1010	1011	1005-1030
PH	5,0	6,0	7,0	6,0	5,0 - 6,0
Albumina	-	-	-	-	-
Glicose	-	-	-	-	-
Cetona	-	-	-	-	-
Sedimento Urinário	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Piócitos	Raros	Raros	Raros	Raros	00 - 05
Hemácias	-	-	-	Raras	00 - 03
Cilindros	-	-	-	-	00
Células Epiteliais	Raras	Raras	Raras	Raras	00 - 05
Cristais	-	-	-	-	00
Bactérias	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	-	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL VI - CMFM

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/500	0,0004 mg	0,0304 mg
2	1/250	0,0008 mg	0,0608 mg
3	1/100	0,002 mg	0,152 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	08/11/96	20/11/96	04/12/96	18/12/96	//////////
Hemoglobina g%	13,8	14,1	14,3	13,2	13,5-18
Hematócrito %	40,1	40,5	42,4	38,2	40-54
Leucócitos $10^3/\text{mm}^3$	8,4	8,5	7,7	6,6	4,5-11,0
Contagem Diferencial(%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	00	00	00	00	00-05
Segmentados	52	56	50	48	55-65
Linfócitos	37	35	39	41	23-35
Monócitos	08	07	07	06	04-08
Basófilos	00	00	00	01	00-01
Eosinófilos	03	02	04	04	02-04
Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$	284	308	296	300	150-450

Fezes: **Negativo**

Sorologia:	Hepatite B	(X)	Negativo	()	Positivo
	Hepatite C	(X)	Negativo	()	Positivo
	HIV	(X)	Negativo	()	Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL VI - CMFM

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	08/11/96	20/11/96	04/12/96	18/12/96	//////////
Uréia mg/dl	31	26	38	56	15-40
Creatinina mg/dl	0,9	1,0	0,8	1,1	0,4-1,3
Bilirrubina Total mg/dl	0,2	0,7	0,4	0,5	<1,3
Proteína Total g/dl	7,6	7,7	6,9	7,9	6,0-8,0
Albumina g/dl	4,2	4,3	3,8	4,3	3,8-5,5
Glicose mg/dl	89	87	87	89	70-110
Fosfatase Alcalina U/l	188	232	262	243	65-300
TGO U/l	18	29	16	20	4-36
TGP U/l	16	21	21	26	4-32
Sódio mEq/l	139	141	140	139	130-145
Potássio mEq/l	42	4,1	4,1	4,3	3,5-5,5
Ácido Úrico mg/dl	4,3	5,1	5,3	4,7	2,5-7,0
Gamma GT U/l	18	20	18	17	13-88

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame(dd/mm/aa)	08/11/96	20/11/96	04/12/96	18/12/96	//////////
Densidade	1021	1015	1010	1015	1005-1030
PH	6,0	6,0	6,0	6,0	5,0 - 6,0
Albumina	-	-	-	-	-
Glicose	-	-	-	-	-
Cetona	-	-	-	-	-
Sedimento Urinário	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Piócitos	Raros	Raros	Raros	Raros	00 - 05
Hemácias	-	-	-	-	00 - 03
Cilindros	-	-	-	-	00
Células Epiteliais	Raras	Raras	Raras	Raras	00 - 05
Cristais	-	-	-	-	00
Bactérias	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	-	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL VII - PENC

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/500	0,0004 mg	0,0272 mg
2	1/100	0,002 mg	0,136 mg
3	1/50	0,004 mg	0,272 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	13/11/96	20/11/96	27/11/96	04/12/96	//////////
Hemoglobina g%	14,8	15,0	15,2	14,1	13,5-18
Hematócrito %	45,4	44,8	44,5	42,9	40-54
Leucócitos $10^3/\text{mm}^3$	5,2	6,5	5,9	6,2	4,5-11,0
Contagem Diferencial (%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	00	00	00	00	00-05
Segmentados	54	54	54	53	55-65
Linfócitos	35	36	35	36	23-35
Monócitos	07	07	07	07	04-08
Basófilos	01	00	00	00	00-01
Eosinófilos	03	03	04	04	02-04
Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$	249	264	286	286	150-450

Fezes: Negativo

Sorologia:	Hepatite B	(X)	Negativo	()	Positivo
	Hepatite C	(X)	Negativo	()	Positivo
	HIV	(X)	Negativo	()	Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL VII- PENC

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	13/11/96	20/11/96	27/11/96	04/12/96	//////////
Uréia mg/dl	33	32	32	25	15-40
Creatinina mg/dl	0,9	0,9	0,8	0,8	0,4-1,3
Bilirrubina Total mg/dl	0,5	0,5	0,6	0,8	<1,3
Proteína Total g/dl	7,5	7,5	8,1	7,1	6,0-8,0
Albumina g/dl	4,5	4,2	4,5	4,1	3,8-5,5
Glicose mg/dl	83	83	77	79	70-110
Fosfatase Alcalina U/l	192	226	132	202	65-300
TGO U/l	26	26	15	20	04-36
TGP U/l	11	19	19	17	04-32
Sódio mEq/l	145	140	145	141	130-145
Potássio mEq/l	44	4,0	4,7	4,3	3,5-5,5
Ácido Úrico mg/dl	5,1	5,6	5,0	5,0	2,5-7,0
Gamma GT U/l	17	17	18	17	13-88

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	13/11/96	20/11/96	27/11/96	04/12/96	//////////
Densidade	1010	1010	1011	1015	1005-1030
PH	6,0	5,0	6,0	6,0	5,0 - 6,0
Albumina	-	-	-	-	-
Glicose	-	-	-	-	-
Cetona	-	-	-	-	-
Sedimento Urinário	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Piócitos	Raros	Raros	Raros	Raros	00 - 05
Hemácias	-	-	-	-	00 - 03
Cilindros	-	-	-	-	00
Células Epiteliais	Raras	Raras	Raras	Raras	00 - 05
Cristais	-	-	-	-	00
Bactérias	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	-	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL VIII - SRON

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/500	0,0004 mg	0,232 mg
2	1/100	0,002 mg	0,116 mg
3	1/50	0,004 mg	0,228 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	06/11/96	20/11/96	27/11/96	04/12/96	//////////
Hemoglobina g%	17	16,3	15,7	15,7	13,5-18
Hematócrito %	50,2	48,1	46,4	46,2	40-54
Leucócitos $10^3/\text{mm}^3$	6,3	5,7	6,1	8,2	4,5-11,0
Contagem Diferencial (%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	00	00	00	00	00-05
Segmentados	63	63	65	69	55-65
Linfócitos	30	29	26	21	23-35
Monócitos	05	05	07	08	04-08
Basófilos	00	01	00	00	00-01
Eosinófilos	02	02	02	02	02-04
Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$	207	205	184	178	150-450

Fezes: Negativo

Sorologia:	Hepatite B	(X)	Negativo	()	Positivo
	Hepatite C	(X)	Negativo	()	Positivo
	HIV	(X)	Negativo	()	Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL VIII - SRON

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	06/11/96	20/11/96	27/11/96	04/12/96	//////////
Uréia mg/dl	28	31	30	25	15-40
Creatinina mg/dl	1,0	0,9	0,9	0,8	0,4-1,3
Bilirrubina Total mg/dl	1,0	0,6	0,8	0,7	<1,3
Proteína Total g/dl	8,0	7,3	7,4	7,8	6,0-8,0
Albumina g/dl	4,6	4,2	4,2	4,2	3,8-5,5
Glicose mg/dl	82	81	75	73	70-110
Fosfatase Alcalina U/l	238	165	157	128	65-300
TGO U/l	21	17	17	19	04-36
TGP U/l	18	18	16	17	04-32
Sódio mEq/l	142	140	143	139	130-145
Potássio mEq/l	4,2	4,1	4,6	4,0	3,5-5,5
Ácido Úrico mg/dl	6,3	5,4	5,7	5,1	2,5-7,0
Gamma GT U/l	12	10	16	11	13-88

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	06/11/96	20/11/96	27/11/96	04/12/96	//////////
Densidade	1016	1010	1021	1011	1005-1030
PH	6,0	5,0	6,0	6,0	5,0 - 6,0
Albumina	-	-	-	-	-
Glicose	-	-	-	-	-
Cetona	-	-	-	-	-
Sedimento Urinário	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Piócitos	Raros	Raros	Raros	Raros	00 - 05
Hemácias	-	Raras	-	Raras	00 - 03
Cilindros	-	-	-	-	00
Células Epiteliais	Raras	Raras	Raras	Raras	00 - 05
Cristais	-	-	-	-	00
Bactérias	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	-	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL IX - MEFM

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/500	0,0004 mg	0,0280 mg
2	1/100	0,002 mg	0,140 mg
3	1/50	0,004 mg	0,276 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	08/11/96	04/12/96	12/12/96	16/12/96	//////////
Hemoglobina g%	16	15,4	15,3	14,2	13,5-18
Hematócrito %	45,8	45,3	43,3	40,5	40-54
Leucócitos $10^3/\text{mm}^3$	6,1	5,4	6,3	5,6	4,5-11,0
Contagem Diferencial (%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	00	00	00	00	00-05
Segmentados	57	56	63	57	55-65
Linfócitos	30	33	23	30	23-35
Monócitos	10	08	11	09	04-08
Basófilos	00	00	01	01	00-01
Eosinófilos	03	03	02	03	02-04
Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$	201	185	190	176	150-450

Fezes: Negativo

Sorologia:	Hepatite B	(X) Negativo	() Positivo
	Hepatite C	(X) Negativo	() Positivo
	HIV	(X) Negativo	() Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL IX - MEFM

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	11/11/96	04/12/96	12/12/96	16/12/96	////////////////
Uréia mg/dl	31	26	28	48	15-40
Creatinina mg/dl	0,9	0,8	0,8	1,0	0,4-1,3
Bilirrubina Total mg/dl	0,6	0,7	0,7	0,6	<1,3
Proteína Total g/dl	7,6	7,1	7,4	6,9	6,0-8,0
Albumina g/dl	4,2	3,8	5,1	4,0	3,8-5,5
Glicose mg/dl	79	77	87	78	70-110
Fosfatase Alcalina U/l	144	168	281	229	65-300
TGO U/l	31	22	32	31	04-36
TGP U/l	20	19	26	20	04-32
Sódio mEq/l	140	140	140	138	130-145
Potássio mEq/l	3,8	4,4	4,3	4,1	3,5-5,5
Ácido Úrico mg/dl	5,5	6,3	6,3	6,2	2,5-7,0
Gamma GT U/l	19	15	15	15	13-88

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	08/11/96	04/12/96	12/12/96	16/12/96	////////////////
Densidade	1020	1010	1015	1015	1005-1030
PH	6,0	5,0	6,0	6,0	5,0 - 6,0
Albumina	-	-	-	-	-
Glicose	-	-	-	-	-
Cetona	-	-	-	-	-
Sedimento Urinário	////////////////	////////////////	////////////////	////////////////	////////////////
Piócitos	Raros	Raros	Raros	Raros	00 - 05
Hemácias	-	-	-	-	00 - 03
Cilindros	-	-	-	-	00
Células Epiteliais	Raras	Raras	Raras	Raras	00 - 05
Cristais	-	-	-	-	00
Bactérias	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	-	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL X - AVS

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/500	0,0004 mg	0,024
2	1/100	0,002 mg	0,12
3	1/50	0,004 mg	0.24

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	12/11/96	19/11/96	27/11/96	06/12/96	//////////
Hemoglobina g%	14,9	15,6	14,9	13,9	13,5 - 18,0
Hematócrito %	41	48	42	39	40 - 54
Leucócitos $10^3/\text{mm}^3$	5,2	5,9	4,4	5,1	5,0 - 10,0
Contagem Diferencial (%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	00	00	00	00	00 - 05
Segmentados	38	41	44	41	55 - 65
Linfócitos	57	52	47	54	23 - 35
Monócitos	04	05	09	02	04 - 08
Basófilos	00	01	00	01	00 - 01
Eosinófilos	01	01	00	02	02 - 04
Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$	Normal	Normal	Normal	Normal	200 - 400

Fezes: Negativo

Sorologia:	Hepatite B	(X) Negativo	() Positivo
	Hepatite C	(X) Negativo	() Positivo
	HIV	(X) Negativo	() Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL X - AVS

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	12/11/96	19/11/96	27/11/96	06/12/96	//////////
Uréia mg/dl	23	31	39	33	15 - 40
Creatinina mg/dl	1,0	1,2	1,1	1,0	0,4 - 1,3
Bilirrubina Total mg/dl	0,27	1,14	1,12	1,08	<1,2
Proteína Total g/dl	7,0	6,9	7,0	6,7	6,0 - 8,0
Albumina g/dl	3,8	3,7	3,8	3,7	3,5 - 5,5
Glicose mg/dl	94	88	90	87	70 -110
Fosfatase Alcalina U/l	36	41	33	35	13 - 43
TGO U/l	13	13	14	12	08 - 27
TGP U/l	08	10	10	07	08 - 27
Sódio mEq/l	144	135	146	144	135 -144
Potássio mEq/l	4,3	4,0	4,8	4,3	3,6 - 5,0
Ácido Úrico mg/dl	7,1	5,8	5,4	4,7	2,5-7,0
Gamma GT U/l	14	13	13	10	7 - 45

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	12/11/96	19/11/96	27/11/96	06/12/96	//////////
Densidade	1024	10116	1020	1022	1005-1030
PH	5,0	6,5	5,5	5,5	5,0 - 6,0
Albumina	-	-	-	-	-
Glicose	-	-	-	-	-
Cetona	-	-	-	-	-
Sedimento Urinário	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Piócitos	06	04	02	04	00 - 05
Hemácias	02	02	02	00	00 - 03
Cilindros	-	-	-	-	00
Células Epiteliais	-	-	-	-	00 - 05
Cristais	-	-	-	-	00
Bactérias	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	-	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL XI - VPS

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/500	0,0004 mg	0,0278 mg
2	1/100	0,002 mg	0,139 mg
3	1/50	0,004 mg	0,278 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	12/11/96	20/11/96	12/12/96	20/12/96	//////////
Hemoglobina g%	14,7	16	15,3	14,8	13,5 - 18
Hematócrito %	44	49	46	45	40 - 54
Leucócitos $10^3/\text{mm}^3$	5,1	7,5	6,3	7,0	5,0 - 10,0
Contagem Diferencial (%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	00	00	00	00	00 - 05
Segmentados	56	59	54	51	55 - 65
Linfócitos	35	30	34	32	23 - 35
Monócitos	02	07	05	10	04 - 08
Basófilos	00	00	00	00	00 - 01
Eosinófilos	07	04	07	07	02 - 04
Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$	Normal	Normal	Normal	Normal	200 - 400

Fezes: Negativo

Sorologia:	Hepatite B	(X)	Negativo	()	Positivo
	Hepatite C	(X)	Negativo	()	Positivo
	HIV	(X)	Negativo	()	Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL XI - VPS

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	12/11/96	20/11/96	12/12/96	20/12/96	//////////
Uréia mg/dl	30	42	41	40	15 - 40
Creatinina mg/dl	1,0	1,1	0,8	1,1	0,4 - 1,3
Bilirrubina Total mg/dl	1,01	0,44	0,55	1,54	<1,2
Proteína Total g/dl	6,5	7,4	6,9	6,8	6,0 - 8,0
Albumina g/dl	3,6	3,7	3,7	3,6	3,5 - 5,5
Glicose mg/dl	105	101	103	98	70 - 110
Fosfatase Alcalina U/l	30	24	24	19	13 - 43
TGO U/l	11	12	14	12	08 - 27
TGP U/l	10	14	18	14	08 - 27
Sódio mEq/l	140	143	143	142	135 - 144
Potássio mEq/l	4,0	4,1	4,6	4,0	3,6 - 5,0
Ácido Úrico mg/dl	3,3	3,6	4,0	3,5	2,5 - 7,0
Gamma GT U/l	11	12	12	10	07 - 45

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	12/11/96	20/11/96	12/12/96	20/12/96	//////////
Densidade	1028	1026	1022	1026	1005-1030
PH	6,5	5,5	5,0	5,5	5,0 - 6,0
Albumina	-	-	-	-	-
Glicose	-	-	-	-	-
Cetona	-	-	-	-	-
Sedimento Urinário	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Piócitos	05	08	04	05	00 - 05
Hemácias	03	04	01	04	00 - 03
Cilindros	-	-	-	-	00
Células Epiteliais	-	-	-	-	00 - 05
Cristais	-	-	-	-	00
Bactérias	-	-	-	-	-
Outros	-	Muco	-	-	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL XII - MAS

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/500	0,0004 mg	0,03mg
2	1/100	0,002 mg	0,148 mg
3	1/50	0,004 mg	0,29 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	18/11/96	21/11/96	07/12/96	17/12/96	//////////
Hemoglobina g%	15,9	14,3	14,0	3,6	13,5 – 18
Hematócrito %	43	43	41	41	40 – 54
Leucócitos 10 ³ /mm ³	4,6	4,6	4,9	7,4	5,0 – 10,0
Contagem Diferencial (%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	00	00	00	00	00 – 05
Segmentados	45	40	41	71	55 – 65
Linfócitos	41	46	46	46	23 – 35
Monócitos	08	08	08	08	04 – 08
Basófilos	02	00	00	01	00 – 01
Eosinófilos	04	06	05	02	02 – 04
Plaquetas 10 ³ /mm ³	Normal	Normal	Normal	Normal	200 – 400

Fezes: **Negativo**

Sorologia:	Hepatite B	(X)	Negativo	()	Positivo
	Hepatite C	(X)	Negativo	()	Positivo
	HIV	(X)	Negativo	()	Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL XII - MAS

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	18/11/96	21/11/96	07/12/96	17/12/96	//////////
Uréia mg/dl	14	N/disponível	20	15	15 – 40
Creatinina mg/dl	1,0	N/disponível	0,8	0,9	0,4 – 1,3
Bilirrubina Total mg/dl	1,3	1,72	0,21	0,8	<1,2
Proteína Total g/dl	8,4	7,4	7,1	7,2	6,0 – 8,0
Albumina g/dl	3,9	3,7	3,6	3,7	3,5 – 5,5
Glicose mg/dl	89	85	95	91	70 – 110
Fosfatase Alcalina U/l	30	23	26	28	13 – 43
TGO U/l	15	10	20	10	08 – 27
TGP U/l	18	14	18	14	08 – 27
Sódio mEq/l	143	139	138	145	135 – 144
Potássio mEq/l	4,2	4,4	3,8	4,5	3,6 – 5,0
Ácido Úrico mg/dl	5,5	3,5	3,8	4,1	2,5-7,0
Gamma GT U/l	42	35	38	38	07 – 45

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	18/11/96	21/11/96	07/12/96	17/12/96	//////////
Densidade	1010	1026	1022	1022	1005-1030
PH	6,0	6,0	5,0	6,5	5,0 – 6,0
Albumina	-	-	-	-	-
Glicose	-	-	-	-	-
Cetona	-	-	-	-	-
Sedimento Urinário	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Piócitos	04	03	02	06	00 – 05
Hemácias	02	03	01	04	00 – 03
Cilindros	-	-	-	-	00
Células Epiteliais	-	-	-	-	00 – 05
Cristais	-	-	-	-	00
Bactérias	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	-	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL XIII - AQC

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/500	0,0004 mg	0,03 mg
2	1/50	0,004 mg	0,298 mg
3	1/20	0,01 mg	0,745 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	12/11/96	23/11/96	04/12/96	13/12/96	//////////
Hemoglobina g%	14,6	14,9	14,5	13,8	13,5 - 18
Hematócrito %	43	43	42	40	40 - 54
Leucócitos $10^3/\text{mm}^3$	5,2	6,6	6,0	6,0	5,0 - 10,0
Contagem Diferencial (%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	00	00	00	00	00 - 05
Segmentados	55	68	65	63	55 - 65
Linfócitos	36	27	31	33	23 - 35
Monócitos	04	05	02	01	04 - 08
Basófilos	01	00	00	01	00 - 01
Eosinófilos	04	00	02	02	02 - 04
Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$	Normal	Normal	Normal	Normal	200 - 400

Fezes: **Negativo**

Sorologia:	Hepatite B	(X)	Negativo	()	Positivo
	Hepatite C	(X)	Negativo	()	Positivo
	HIV	(X)	Negativo	()	Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL XIII - AQC

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	12/11/96	23/11/96	04/12/96	13/12/96	//////////
Uréia mg/dl	31	33	33	N/disponível	15 - 40
Creatinina mg/dl	1,0	1,1	0,9	N/disponível	0,4 - 1,3
Bilirrubina Total mg/dl	0,35	0,24	0,55	N/disponível	<1,2
Proteína Total g/dl	7,0	7,3	6,8	N/disponível	6,0 - 8,0
Albumina g/dl	3,5	3,5	3,6	N/disponível	3,5 - 5,5
Glicose mg/dl	88	84	95	N/disponível	70 - 110
Fosfatase Alcalina U/l	28	26	28	N/disponível	13 - 43
TGO U/l	11	12	10	N/disponível	08 - 27
TGP U/l	10	07	09	N/disponível	08 - 27
Sódio mEq/l	139	147	141	N/disponível	135 - 144
Potássio mEq/l	3,8	4,1	4,2	N/disponível	3,6 - 5,0
Ácido Úrico mg/dl	2,8	2,7	2,3	N/disponível	2,5 - 7,0
Gamma GT U/l	14	11	13	N/disponível	07 - 45

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	12/11/96	23/11/96	04/12/96	13/12/96	//////////
Densidade	1012	1026	1024	N/disponível	1005-1030
PH	6,0	6,5	6,5	N/disponível	5,0 - 6,0
Albumina	-	-	-	N/disponível	-
Glicose	-	-	-	N/disponível	-
Cetona	-	-	-	N/disponível	-
Sedimento Urinário	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Plócitos	04	05	02	N/disponível	00 - 05
Hemácias	02	03	02	N/disponível	00 - 03
Cilindros	-	-	-	N/disponível	00
Células Epiteliais	-	-	-	N/disponível	00 - 05
Cristais	-	Oxalato de cálcio	-	N/disponível	00
Bactérias	-	-	-	N/disponível	-
Outros	-	-	-	-	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL XIV - AFA

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/500	0,0004 mg	0,032 mg
2	1/50	0,004 mg	0,32 mg
3	1/20	0,01 mg	0,8 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	12/11/96	23/11/96	05/12/96	19/12/96	//////////
Hemoglobina g%	15,2	14,7	14,8	14,1	13,5 - 18
Hematócrito %	45	42	44	42	40 - 54
Leucócitos $10^3/\text{mm}^3$	3,4	4,6	4,3	3,8	5,0 - 10,0
Contagem Diferencial (%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	00	00	00	01	00 - 05
Segmentados	40	51	43	33	55 - 65
Linfócitos	50	42	50	50	23 - 35
Monócitos	07	04	06	09	04 - 08
Basófilos	00	01	00	01	00 - 01
Eosinófilos	03	02	01	06	02 - 04
Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$	Normal	Normal	Normal	Normal	200 - 400

Fezes: **Negativo**

Sorologia:	Hepatite B	(X)	Negativo	()	Positivo
	Hepatite C	(X)	Negativo	()	Positivo
	HIV	(X)	Negativo	()	Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL XIV - AFA

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	12/11/96	23/11/96	05/12/96	19/12/96	//////////
Uréia mg/dl	33	28	25	35	15 - 40
Creatinina mg/dl	1,1	1,0	1,0	1,0	0,4 - 1,3
Bilirrubina Total mg/dl	0,61	0,64	0,40	0,21	<1,2
Proteína Total g/dl	6,3	6,7	6,8	6,3	6,0 - 8,0
Albumina g/dl	3,6	3,4	3,6	3,3	3,5 - 5,5
Glicose mg/dl	98	102	109	98	70 - 110
Fosfatase Alcalina U/l	28	28	29	23	13 - 43
TGO U/l	14	12	11	08	08 - 27
TGP U/l	16	17	20	13	08 - 27
Sódio mEq/l	146	145	138	143	135 - 144
Potássio mEq/l	4,7	4,3	3,9	4,6	3,6 - 5,0
Ácido Úrico mg/dl	6,5	5,7	6,7	6,6	2,5 - 7,0
Gamma GT U/l	19	19	23	18	07 - 45

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	12/11/96	23/11/96	05/12/96	19/12/96	//////////
Densidade	1028	1022	1026	1030	1005-1030
PH	5,0	5,0	5,0	6,0	5,0 - 6,0
Albumina	-	-	-	-	-
Glicose	-	-	-	-	-
Cetona	-	-	-	-	-
Sedimento Urinário	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Piócitos	05	04	06	01	00 - 05
Hemácias	02	01	Numerosas	01	00 - 03
Cilindros	-	-	-	-	00
Células Epiteliais	-	-	-	-	00 - 05
Cristais	-	-	-	Oxalato de cálcio	00
Bactérias	-	-	-	-	-
Outros	-	-	Espermat.	-	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL XV - RRC

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/500	0,0004 mg	0,023 mg
2	1/50	0,004 mg	0,23 mg
3	1/20	0,01 mg	0,57 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	12/11/96	03/12/96	11/12/96	18/12/96	//////////
Hemoglobina g%	16,7	15,9	15,8	15,3	13,5 – 18
Hematócrito %	47	46	45	44	40 – 54
Leucócitos $10^3/\text{mm}^3$	4,3	5,2	4,9	4,5	5,0 – 10,0
Contagem Diferencial (%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	00	00	00	00	00 - 05
Segmentados	42	48	42	47	55 - 65
Linfócitos	48	44	47	46	23 - 35
Monócitos	07	05	08	05	04 - 08
Basófilos	00	00	02	01	00 - 01
Eosinófilos	03	03	01	00	02 - 04
Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$	Normal	Normal	Normal	Normal	200 - 400

Fezes: Negativo

Sorologia:	Hepatite B	(X)	Negativo	()	Positivo
	Hepatite C	(X)	Negativo	()	Positivo
	HIV	(X)	Negativo	()	Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL XV - RRC

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	12/11/96	03/12/96	11/12/96	18/12/96	//////////
Uréia mg/dl	24	36	34	31	15 - 40
Creatinina mg/dl	1,0	1,2	1,1	1,0	0,4 - 1,3
Bilirrubina Total mg/dl	0,26	0,53	0,38	0,32	<1,2
Proteína Total g/dl	6,9	6,5	7,0	6,8	6,0 - 8,0
Albumina g/dl	3,9	3,8	3,9	3,8	3,5 - 5,5
Glicose mg/dl	93	92	87	88	70 - 110
Fosfatase Alcalina U/l	28	23	34	25	13 - 43
TGO U/l	12	11	09	08	08 - 27
TGP U/l	10	13	12	11	08 - 27
Sódio mEq/l	145	140	147	144	135 - 144
Potássio mEq/l	4,6	4,1	4,6	4,4	3,6 - 5,0
Ácido Úrico mg/dl	4,1	4,3	4,0	3,9	2,5-7,0
Gamma GT U/l	09	10	10	19	07 - 45

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	12/11/96	03/12/96	11/12/96	18/12/96	//////////
Densidade	1018	1020	1016	1026	1005-1030
PH	5,0	6,0	5,0	7,0	5,0 - 6,0
Albumina	-	-	-	-	-
Glicose	-	-	-	-	-
Cetona	-	-	-	-	-
Sedimento Urinário	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Piócitos	05	05	05	06	00 - 05
Hemácias	01	02	04	02	00 - 03
Cilindros	-	-	-	-	00
Células Epiteliais	-	-	-	-	00 - 05
Cristais	-	-	-	Fosfato	00
Bactérias	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	Muco	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL XVI - WRC

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/500	0,0004 mg	0,03 mg
2	1/20	0,01 mg	0,755 mg
3	1/10	0,02mg	1,5 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	13/11/96	25/11/96	10/12/96	19/12/96	//////////
Hemoglobina g%	17,1	17,5	17,0	16,6	13.5 - 18
Hematócrito %	52	53	48	48	40 - 54
Leucócitos 10 ³ /mm ³	5,0	5,1	5,3	5,0	5,0 - 10,0
Contagem Diferencial (%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	00	00	00	00	00 - 05
Segmentados	34	30	48	48	55 - 65
Linfócitos	57	55	38	37	23 - 35
Monócitos	06	11	13	07	04 - 08
Basófilos	00	02	00	01	00 - 01
Eosinófilos	03	02	01	07	02 - 04
Plaquetas 10 ³ /mm ³	Normal	Normal	Normal	Normal	200 - 400

Fezes: **Negativo**

Sorologia:	Hepatite B	(X)	Negativo	()	Positivo
	Hepatite C	(X)	Negativo	()	Positivo
	HIV	(X)	Negativo	()	Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL XVI - WRC

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	13/11/96	25/11/96	10/12/96	19/12/96	//////////
Uréia mg/dl	28	30	36	30	15 - 40
Creatinina mg/dl	1,0	1,0	1,0	1,0	0,4 - 1,3
Bilirrubina Total mg/dl	0,37	0,29	0,76	0,34	<1,2
Proteína Total g/dl	6,8	7,0	7,1	6,8	6,0 - 8,0
Albumina g/dl	4,1	3,8	3,8	3,8	3,5 - 5,5
Glicose mg/dl	80	94	88	88	70 - 110
Fosfatase Alcalina U/l	37	33	22	31	13 - 43
TGO U/l	13	17	16	12	08 - 27
TGP U/l	30	27	30	20	08 - 27
Sódio mEq/l	141	143	140	144	135 - 144
Potássio mEq/l	4,2	4,3	4,3	4,7	3,6 - 5,0
Ácido Úrico mg/dl	4,4	3,9	4,3	3,9	2,5-7,0
Gamma GT U/l	13	13	14	10	07 - 45

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	13/11/96	25/11/96	10/12/96	19/12/96	//////////
Densidade	1023	1020	1024	1020	1005-1030
pH	5,0	5,0	5,5	5,5	5,0 - 6,0
Albumina	-	-	-	-	-
Glicose	-	-	-	-	-
Cetona	-	-	-	-	-
Sedimento Urinário	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Plócitos	05	05	05	02	00 - 05
Hemácias	02	01	02	06	00 - 03
Cilindros	-	-	-	-	00
Células Epiteliais	-	Raras	Raras	-	00 - 05
Cristais	Oxalato de cálcio	-	-	-	00
Bactérias	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	-	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL XVII - JMP

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	Não realizada	Não realizada	Não realizada
2	1/20	0,01 mg	0,794 mg
3	1/10	0,02 mg	1,564 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	19/12/96		27/01/97	03/02/97	//////////
Hemoglobina g%	15,0		14,4	14,6	13,5 - 18
Hematócrito %	43		42	43	40 - 54
Leucócitos $10^3/\text{mm}^3$	4,2		5,7	4,1	5,0 - 10,0
Contagem Diferencial (%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	00		00	00	00 - 05
Segmentados	42		53	46	55 - 65
Linfócitos	51		30	44	23 - 35
Monócitos	03		07	06	04 - 08
Basófilos	00		00	01	00 - 01
Eosinófilos	04		10	03	02 - 04
Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$	Normal		Normal	Normal	200 - 400

Fezes: Negativo

Sorologia:	Hepatite B	(X)	Negativo	()	Positivo
	Hepatite C	(X)	Negativo	()	Positivo
	HIV	(X)	Negativo	()	Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL XVII - JMP

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	19/12/96		27/01/97	03/02/97	//////////
Uréia mg/dl	27		35	26	15 – 40
Creatinina mg/dl	1,1		1,1	1,1	0,4 – 1,3
Bilirrubina Total mg/dl	0,4		0,5	0,4	<1,2
Proteína Total g/dl	6,7		7,2	7,0	6,0 – 8,0
Albumina g/dl	3,6		4,1	3,6	3,5 – 5,5
Glicose mg/dl	92		95	86	70 – 110
Fosfatase Alcalina U/l	40		37	36	13 – 43
TGO U/l	14		67	19	08 – 27
TGP U/l	12		21	15	08 – 27
Sódio mEq/l	139		137	136	135 – 144
Potássio mEq/l	4,5		3,8	4,2	3,6 – 5,0
Ácido Úrico mg/dl	4,0		4,1	4,3	2,5–7,0
Gamma GT U/l	11		12	12	07 – 45

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	19/12/96		27/01/97	03/02/97	//////////
Densidade	1028		1020	1024	1005-1030
PH	5,5		5,5	5,0	5,0 - 6,0
Albumina	-		-	-	-
Glicose	-		-	-	-
Cetona	-		-	-	-
Sedimento Urinário					//////////
Piócitos	01		01	02	00 – 05
Hemácias	00		00	04	00 – 03
Cilindros	-		-	-	00
Células Epiteliais	-		-	-	00 – 05
Cristais	Oxalato de cálcio		-	-	00
Bactérias	-		-	-	-
Outros	-		-	Muco	-

Resultados de Determinações Laboratoriais

VOL XVIII - ECN

Infusão	Diluição	Dose/Kg	Dose Total
1	1/500	0,0004 mg	0,036 mg
2	1/20	0,01 mg	0,895 mg
3	1/10	0,02 mg	1,78 mg

Resultados Hematológicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	14/01/97	20/01/97	27/01/97	03/02/97	//////////
Hemoglobina g%	15,0	15,2	14,6	14,7	13,5 – 18
Hematócrito %	44	43	42	44	40 – 54
Leucócitos 10 ³ /mm ³	5,8	6,1	5,8	5,5	5,0 – 10,0
Contagem Diferencial (%)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bastonetes	00	00	00	00	00 – 05
Segmentados	59	57	47	50	55 – 65
Linfócitos	35	39	45	41	23 – 35
Monócitos	05	03	05	08	04 – 08
Basófilos	00	00	00	00	00 – 01
Eosinófilos	01	01	02	01	02 – 04
Plaquetas 10 ³ /mm ³	Normal	Normal	Normal	Normal	200 – 400

Fezes: Negativo

Sorologia:	Hepatite B	(X)	Negativo	()	Positivo
	Hepatite C	(X)	Negativo	()	Positivo
	HIV	(X)	Negativo	()	Positivo

Resultados de Determinações Laboratoriais (cont.)

VOL XVIII - ECN

Resultados Bioquímicos	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	14/01/97	20/01/97	27/01/97	03/02/97	//////////
Uréia mg/dl	17	27	19	22	15 – 40
Creatinina mg/dl	0,9	1,0	0,9	1,0	0,4 – 1,3
Bilirrubina Total mg/dl	0,6	0,4	0,4	0,4	<1,2
Proteína Total g/dl	7,7	6,5	7,3	7,7	6,0 – 8,0
Albumina g/dl	4,4	3,8	4,2	4,0	3,5 – 5,5
Glicose mg/dl	88	84	78	81	70 – 110
Fosfatase Alcalina U/l	34	44	60	41	13 – 43
TGO U/l	24	24	34	20	08 – 27
TGP U/l	23	29	28	34	08 – 27
Sódio mEq/l	146	139	140	142	135 – 144
Potássio mEq/l	4,4	3,6	3,9	4,4	3,6 – 5,0
Ácido Úrico mg/dl	3,2	3,1	3,4	3,9	2,5-7,0
Gamma GT U/l	82	75	77	80	07 – 45

Resultados de Urina Tipo I	Pré-estudo	Pós-estudo Infusão 1	Pós-estudo Infusão 2	Pós-estudo Infusão 3	Valores Normais
Data do Exame (dd/mm/aa)	14/01/97	20/01/97	27/01/97	03/02/97	//////////
Densidade	1026	1024	1020	1024	1005-1030
pH	5,5	6,0	5,0	5,0	5,0 – 6,0
Albumina	-	-	-	-	-
Glicose	-	-	-	-	-
Cetona	-	-	-	-	-
Sedimento Urinário	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Piócitos	04	02	01	02	00 – 05
Hemácias	03	00	00	00	00 – 03
Cilindros	-	-	-	-	00
Células Epiteliais	Raras	Raras	Raras	-	00 – 05
Cristais	Oxalato de Cálcio	-	-	-	00
Bactérias	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	-	-

Anexo X

*Intervalos P-R, QRS e Q-T_c vs. Doses Crescentes de
RSD921*

Tabela 4: Efeito da Infusão de 0,0002 mg/kg (1/1000) de RSD921 no Intervalo P-R de Voluntários Sadios.

	<i>VOL.1</i>	<i>VOL.2</i>	<i>VOL.3</i>
T ₀	0,16	0,14	0,14
T ₁	0,16	0,14	0,14
T ₂	0,16	0,14	0,14
T ₃	0,16	0,14	0,14
T ₄	0,16	0,14	0,14
T ₅	0,16	0,14	0,14
T ₆	0,16	0,14	0,16
T ₇	0,16	0,14	0,14
T ₈	0,16	0,14	0,14

Tabela 5: Efeito da Infusão de 0,0004 mg/kg (1/500) de RSD921 no Intervalo P-R de Voluntários Sadios.

	<i>VOL1</i>	<i>VOL2</i>	<i>VOL 2A</i>	<i>VOL3</i>	<i>VOL4</i>	<i>VOL5</i>	<i>VOL6</i>	<i>VOL7</i>	<i>VOL8</i>	<i>VOL9</i>
T ₀	0,16	0,14	0,14	0,14	0,14	0,12	0,20	0,14	0,14	0,14
T ₁	0,16	0,14	0,14	0,14	0,14	0,12	0,20	0,14	0,14	0,14
T ₂	0,16	0,14	0,14	0,14	0,14	0,12	0,20	0,14	0,14	0,14
T ₃	0,16	0,14	0,14	0,14	0,14	0,12	0,20	0,14	0,14	0,14
T ₄	0,16	0,14	0,14	0,14	0,14	0,12	0,20	0,16	0,14	0,14
T ₅	0,16	0,14	0,14	0,16	0,14	0,12	0,18	0,16	0,14	0,14
T ₆	0,16	0,14	0,16	0,14	0,14	0,12	0,18	0,14	0,14	0,14
T ₇	0,16	0,14	0,16	0,14	0,14	0,12	0,18	0,14	0,14	0,14
T ₈	0,16	0,16	0,14	0,14	0,14	0,12	0,16	0,16	0,14	0,14

Tabela 6- Efeito da Infusão de 0,0008 mg/kg (1/250) de RSD921 no Intervalo P-R de Voluntários Sadios

	<i>VOL.1</i>	<i>VOL.3</i>	<i>VOL.4</i>	<i>VOL.5</i>	<i>VOL.6</i>
T₀	0,16	0,16	0,16	0,12	0,20
T₁	0,16	0,16	0,16	0,14	0,20
T₂	0,16	0,16	0,16	0,14	0,20
T₃	0,16	0,14	0,16	0,12	0,20
T₄	0,16	0,14	0,16	0,12	0,20
T₅	0,16	0,14	0,14	0,12	0,18
T₆	0,16	0,14	0,14	0,12	0,18
T₇	0,16	0,14	0,14	0,12	0,18
T₈	0,16	0,14	0,14	0,12	0,20

Tabela 7 - Efeito da Infusão de 0,002 mg/kg (1/100) de RSD921 no Intervalo P-R de Voluntários Sadios

	<i>Vol.4</i>	<i>VOL.5</i>	<i>VOL.6</i>	<i>VOL.7</i>	<i>VOL.8</i>	<i>VOL.9</i>
T₀	0,14	0,12	0,18	0,14	0,14	0,14
T₁	0,14	0,12	0,18	0,14	0,14	0,14
T₂	0,14	0,12	0,18	0,14	0,14	0,14
T₃	0,14	0,12	0,18	0,14	0,14	0,14
T₄	0,14	0,12	0,18	0,14	0,14	0,14
T₅	0,14	0,12	0,18	0,14	0,16	0,14
T₆	0,14	0,12	0,18	0,14	0,14	0,14
T₇	0,14	0,12	0,18	0,14	0,14	0,14
T₈	0,14	0,12	0,18	0,14	0,14	0,14

Tabela 8 - Efeito da Infusão de 0,004 mg/kg (1/50) de RSD921 no Intervalo P-R de Voluntários Sadios

	<i>VOL.7</i>	<i>VOL.8</i>	<i>VOL.9</i>
T1	0,14	0,14	0,14
T2	0,14	0,14	0,14
T3	0,14	0,14	0,14
T4	0,14	0,14	0,14
T5	0,14	0,14	0,14
T6	0,14	0,14	0,14
T7	0,14	0,14	0,14
T8	0,14	0,14	0,14

Tabela 9- Efeito da Infusão de 0,0002 mg/kg (1/1000) de RSD921 no Intervalo QRS de Voluntários Sadios

	<i>VOL.1</i>	<i>VOL.2</i>	<i>VOL.3</i>
T0	0,08	0,10	0,12
T1	0,08	0,10	0,12
T2	0,08	0,10	0,12
T3	0,08	0,10	0,12
T4	0,08	0,10	0,12
T5	0,08	0,10	0,12
T6	0,08	0,10	0,12
T7	0,08	0,10	0,12
T8	0,08	0,10	0,12

Tabela 10 - Efeito da Infusão de 0,0004 mg/kg (1/500) de RSD921 no Intervalo QRS de Voluntários Sadios

	<i>VOL1</i>	<i>VOL2</i>	<i>VOL 2A</i>	<i>VOL3</i>	<i>VOL4</i>	<i>VOL5</i>	<i>VOL6</i>	<i>VOL7</i>	<i>VOL8</i>	<i>VOL9</i>
T0	0,08	0,10	0,10	0,12	0,12	0,08	0,08	0,10	0,08	0,10
T1	0,08	0,10	0,10	0,12	0,12	0,08	0,08	0,10	0,08	0,10
T2	0,08	0,10	0,10	0,12	0,12	0,08	0,08	0,10	0,08	0,10
T3	0,08	0,10	0,10	0,12	0,12	0,08	0,08	0,10	0,08	0,10
T4	0,08	0,10	0,10	0,12	0,12	0,08	0,08	0,10	0,08	0,10
T5	0,08	0,10	0,10	0,12	0,12	0,08	0,08	0,10	0,08	0,10
T6	0,08	0,10	0,10	0,12	0,12	0,08	0,08	0,10	0,08	0,10
T7	0,08	0,10	0,10	0,12	0,12	0,08	0,08	0,10	0,08	0,10
T8	0,10	0,10	0,10	0,12	0,12	0,10	0,10	0,10	0,10	0,12

Tabela 11- Efeito da Infusão de 0,0008 mg/kg (1/250) de RSD921 no Intervalo QRS de Voluntários Sadios

	<i>VOL.1</i>	<i>VOL.3</i>	<i>VOL.4</i>	<i>VOL.5</i>	<i>VOL.6</i>
T0	0,08	0,12	0,12	0,08	0,08
T1	0,08	0,12	0,12	0,08	0,08
T2	0,08	0,12	0,12	0,08	0,08
T3	0,08	0,12	0,12	0,08	0,08
T4	0,08	0,12	0,12	0,08	0,08
T5	0,08	0,12	0,12	0,08	0,08
T6	0,08	0,12	0,12	0,08	0,08
T7	0,08	0,12	0,12	0,08	0,08
T8	0,08	0,12	0,12	0,08	0,08

Tabela 12 - Efeito da Infusão de 0,002 mg/kg (1/100) de RSD921 no Intervalo QRS de Voluntários Sadios

	<i>Vol.4</i>	<i>VOL.5</i>	<i>VOL.6</i>	<i>VOL.7</i>	<i>VOL.8</i>	<i>VOL.9</i>
T₀	0,12	0,08	0,08	0,10	0,08	0,10
T₁	0,12	0,08	0,08	0,10	0,08	0,10
T₂	0,12	0,08	0,08	0,10	0,08	0,10
T₃	0,12	0,08	0,08	0,10	0,08	0,10
T₄	0,12	0,08	0,08	0,10	0,08	0,10
T₅	0,12	0,08	0,08	0,10	0,08	0,10
T₆	0,12	0,08	0,08	0,10	0,08	0,10
T₇	0,12	0,08	0,08	0,10	0,08	0,10
T₈	0,12	0,08	0,12	0,12	0,10	0,12

Tabela 13 - Efeito da Infusão de 0,004 mg/kg (1/50) de RSD921 no Intervalo QRS de Voluntários Sadios

	<i>VOL.7</i>	<i>VOL.8</i>	<i>VOL.9</i>
T₀	0,10	0,08	0,10
T₁	0,10	0,08	0,10
T₂	0,10	0,08	0,10
T₃	0,10	0,08	0,10
T₄	0,10	0,08	0,10
T₅	0,10	0,08	0,10
T₆	0,10	0,08	0,10
T₇	0,10	0,08	0,10
T₈	0,10	0,08	0,10

Tabela 14 - Efeito da Infusão de 0,0002 mg/kg (1/1000) de RSD921 no Intervalo Q-Tc De Voluntários Sadios

	<i>VOL.1</i>	<i>VOL.2</i>	<i>VOL.3</i>
T ₀	0,39	0,35	0,35
T ₁	0,39	0,38	0,39
T ₂	0,39	0,39	0,37
T ₃	0,38	0,35	0,36
T ₄	0,39	0,35	0,37
T ₅	0,39	0,36	0,38
T ₆	0,40	0,36	0,38
T ₇	0,39	0,36	0,37
T ₈	0,39	0,35	0,35

Tabela 15 - Efeito da Infusão de 0,0004 mg/kg (1/500) de RSD921 no Intervalo Q-Tc De Voluntários Sadios

	<i>VOL1</i>	<i>VOL2</i>	<i>VOL 2A</i>	<i>VOL3</i>	<i>VOL4</i>	<i>VOL5</i>	<i>VOL6</i>	<i>VOL7</i>	<i>VOL8</i>	<i>VOL9</i>
T ₀	0,36	0,37	0,36	0,38	0,36	0,33	0,37	0,33	0,38	0,37
T ₁	0,41	0,37	0,39	0,40	0,38	0,37	0,40	0,36	0,40	0,40
T ₂	0,41	0,37	0,40	0,38	0,39	0,37	0,41	0,37	0,38	0,40
T ₃	0,38	0,35	0,36	0,38	0,37	0,35	0,37	0,35	0,36	0,37
T ₄	0,38	0,35	0,34	0,36	0,36	0,34	0,37	0,35	0,35	0,36
T ₅	0,37	0,38	0,36	0,35	0,36	0,33	0,37	0,36	0,37	0,36
T ₆	0,37	0,36	0,35	0,37	0,36	0,34	0,37	0,36	0,37	0,37
T ₇	0,37	0,38	0,36	0,38	0,35	0,33	0,37	0,37	0,37	0,38
T ₈	0,39	0,36	0,36	0,37	0,34	0,33	0,37	0,34	0,37	0,38

Tabela 16 - Efeito da Infusão de 0,0008 mg/kg (1/250) de RSD921 no Intervalo Q-Tc de Voluntários Sadios.

	<i>VOL.1</i>	<i>VOL.3</i>	<i>VOL.4</i>	<i>VOL.5</i>	<i>VOL.6</i>
T ₀	0,36	0,36	0,37	0,36	0,39
T ₁	0,39	0,36	0,40	0,37	0,41
T ₂	0,40	0,38	0,40	0,38	0,41
T ₃	0,38	0,34	0,38	0,35	0,39
T ₄	0,38	0,35	0,37	0,34	0,39
T ₅	0,39	0,35	0,36	0,34	0,38
T ₆	0,39	0,37	0,37	0,34	0,40
T ₇	0,39	0,37	0,36	0,36	0,38
T ₈	0,37	0,37	0,37	0,33	0,38

Tabela 17 - Efeito da Infusão de 0,002 Mg/Kg (1/100) de RSD921 no Intervalo Q-Tc de Voluntários Sadios

	<i>VOL.4</i>	<i>VOL.5</i>	<i>VOL.6</i>	<i>VOL.7</i>	<i>VOL.8</i>	<i>VOL.9</i>
T ₀	0,36	0,36	0,38	0,38	0,36	0,36
T ₁	0,40	0,37	0,41	0,40	0,41	0,39
T ₂	0,41	0,37	0,42	0,39	0,40	0,38
T ₃	0,36	0,35	0,36	0,37	0,37	0,38
T ₄	0,35	0,34	0,38	0,36	0,35	0,38
T ₅	0,35	0,35	0,37	0,37	0,36	0,38
T ₆	0,37	0,34	0,36	0,37	0,37	0,39
T ₇	0,35	0,35	0,36	0,37	0,39	0,39
T ₈	0,35	0,34	0,36	0,38	0,38	0,38

Tabela 18 - Efeito da Infusão de 0,004 mg/kg (1/50) de RSD921 no Intervalo Q-Tc de Voluntários Sadios

	<i>VOL.7</i>	<i>VOL.8</i>	<i>VOL.9</i>
T0	0,37	0,37	0,37
T1	0,39	0,39	0,40
T2	0,38	0,39	0,39
T3	0,35	0,37	0,39
T4	0,35	0,38	0,38
T5	0,35	0,38	0,38
T6	0,36	0,37	0,38
T7	0,35	0,37	0,38
T8	0,36	0,38	0,37

Anexo XI

***Pressão Arterial Sistólica e Diastólica vs Doses
Crescentes de RSD921***

Tabela 19: Efeito da Infusão de 0,0002 mg/kg (1/1000) de RSD921 na Pressão Arterial Sistólica e Diastólica de Voluntários Sadios.

	<i>VOL.1</i>	<i>VOL.2</i>	<i>VOL.3</i>
T₀	120/80	110/60	110/80
T₁	100/70	110/80	120/80
T₂	120/80	110/70	120/80
T₃	110/70	100/70	120/80
T₄	100/70	100/70	120/80
T₅	100/60	100/70	120/80
T₆	100/70	100/70	110/70
T₇	100/70	100/80	120/80
T₈	100/60	100/70	120/80

Tabela 20- Efeito da Infusão de 0,0004 mg/kg (1/500) de RSD921 na Pressão Arterial Sistólica e Diastólica de Voluntários Sadios.

	<i>VOL1</i>	<i>VOL2</i>	<i>VOL 2A</i>	<i>VOL3</i>	<i>VOL4</i>	<i>VOL5</i>	<i>VOL6</i>	<i>VOL7</i>	<i>VOL8</i>	<i>VOL9</i>
T₀	120/80	100/70	110/70	120/80	100/60	100/70	100/60	120/80	110/70	100/65
T₁	105/75	100/70	110/70	140/90	110/70	120/80	110/70	120/80	120/80	110/70
T₂	115/75	100/70	110/70	130/90	110/70	120/80	110/70	125/80	120/80	105/70
T₃	105/75	100/70	110/70	130/80	110/80	120/80	110/70	120/80	120/80	105/70
T₄	105/75	100/70	110/70	130/80	110/80	110/80	110/70	120/80	120/80	105/70
T₅	120/70	100/70	110/70	120/80	100/70	115/80	110/70	120/80	110/70	105/70
T₆	115/80	110/70	110/70	120/85	110/70	110/70	110/70	110/70	100/60	105/70
T₇	110/70	120/70	110/70	140/80	100/70	120/70	120/80	100/60	110/70	100/60
T₈	105/70	110/70	120/70	130/75	110/70	110/70	120/65	120/70	110/60	110/70

Tabela 21- Efeito da Infusão de 0,0008 mg/kg (1/250) de RSD921 na Pressão Arterial Sistólica e Diastólica de Voluntários Sadios.

	<i>VOL.1</i>	<i>VOL.3</i>	<i>VOL.4</i>	<i>VOL.5</i>	<i>VOL.6</i>
T₀	105/70	120/80	100/60	110/70	110/60
T₁	105/70	120/80	105/60	110/70	110/70
T₂	105/70	120/80	110/70	110/70	120/80
T₃	105/70	120/80	105/70	120/70	110/70
T₄	105/70	120/80	100/70	110/70	105/70
T₅	100/60	120/80	105/70	105/60	100/70
T₆	110/70	120/80	120/70	105/60	110/70
T₇	100/60	120/70	110/70	105/60	100/60
T₈	100/70	120/80	110/70	100/60	100/60

Tabela 22- Efeito da Infusão de 0,002 mg/kg (1/100) de RSD921 na Pressão Arterial Sistólica e Diastólica de Voluntários Sadios.

	<i>VOL.4</i>	<i>VOL.5</i>	<i>VOL.6</i>	<i>VOL.7</i>	<i>VOL.8</i>	<i>VOL.9</i>
T₀	105/70	110/70	110/70	110/70	115/80	110/70
T₁	110/70	105/70	100/70	120/80	105/80	110/70
T₂	105/70	110/70	100/70	120/80	110/80	110/70
T₃	105/70	105/70	105/70	120/80	115/80	110/70
T₄	100/70	100/70	105/70	120/80	115/80	100/70
T₅	110/70	105/70	100/70	110/70	110/70	100/60
T₆	100/60	110/70	100/70	115/70	115/70	105/70
T₇	110/70	110/70	110/70	110/75	110/75	100/60
T₈	105/70	105/65	110/70	110/75	110/75	100/60

Tabela 23- Efeito da Infusão de 0,004 mg/kg (1/50) de RSD921 na Pressão Arterial Sistólica e Diastólica de Voluntários Sadios.

	<i>VOL.7</i>	<i>VOL.8</i>	<i>VOL.9</i>
T₀	110/70	110/70	105/70
T₁	105/70	110/60	110/65
T₂	100/70	110/70	105/70
T₃	105/70	110/70	110/70
T₄	110/80	110/70	100/70
T₅	105/70	100/70	100/60
T₆	105/70	120/65	105/70
T₇	110/70	120/70	110/70
T₈	120/70	110/70	110/65

Anexo XII

*Frequência Respiratória vs Doses Crescentes de
RSD921*

Tabela 24 - Efeito da Infusão de 0,0002 mg/kg (1/1000) de RSD921 na Frequência Respiratória de Voluntários Sadios.

	<i>VOL.1</i>	<i>VOL.2</i>	<i>VOL.3</i>
T0	20	16	18
T1	21	16	18
T2	20	16	16
T3	21	20	18
T4	22	20	16
T5	20	18	16
T6	20	18	16
T7	20	16	16
T8	22	14	16

Tabela 25- Efeito da Infusão de 0,0004 mg/kg (1/500) de RSD921 na Frequência Respiratória de Voluntários Sadios.

	<i>VOL1</i>	<i>VOL2</i>	<i>VOL 2A</i>	<i>VOL3</i>	<i>VOL4</i>	<i>VOL5</i>	<i>VOL6</i>	<i>VOL7</i>	<i>VOL8</i>	<i>VOL9</i>
T0	24	14	16	18	16	14	20	16	16	16
T1	24	16	20	18	16	16	18	16	16	16
T2	24	16	20	18	16	14	20	16	14	16
T3	20	16	20	16	16	14	16	20	15	16
T4	20	16	16	16	18	14	16	20	18	16
T5	20	20	16	16	18	14	16	20	16	16
T6	18	20	16	18	16	20	18	16	16	16
T7	20	16	20	16	16	16	20	16	18	16
T8	16	14	14	20	16	18	16	16	18	16

Tabela 26- Efeito da Infusão de 0,0008 mg/kg (1/250) de RSD921 na Frequência Respiratória de Voluntários Sadios.

	<i>VOL.1</i>	<i>VOL.3</i>	<i>VOL.4</i>	<i>VOL.5</i>	<i>VOL.6</i>
T ₀	18	14	16	14	14
T ₁	20	16	18	14	14
T ₂	20	16	20	14	16
T ₃	20	18	18	14	16
T ₄	18	16	16	14	18
T ₅	18	16	14	16	16
T ₆	16	18	18	16	16
T ₇	16	16	16	16	16
T ₈	16	14	16	16	16

Tabela 27- Efeito da Infusão de 0,002 mg/kg (1/100) de RSD921 na Frequência Respiratória de Voluntários Sadios.

	<i>VOL.4</i>	<i>VOL.5</i>	<i>VOL.6</i>	<i>VOL.7</i>	<i>VOL.8</i>	<i>VOL.9</i>
T ₀	16	14	16	16	20	14
T ₁	14	12	16	18	18	16
T ₂	14	12	16	18	18	16
T ₃	16	12	16	18	16	16
T ₄	16	14	18	20	18	14
T ₅	16	12	16	20	18	16
T ₆	20	16	16	20	16	16
T ₇	16	16	16	20	16	16
T ₈	16	16	16	20	18	16

Tabela 28- Efeito da Infusão de 0,004 mg/kg (1/50) de RSD921 na Frequência Respiratória de Voluntários Sadios.

	<i>VOL.7</i>	<i>VOL.8</i>	<i>VOL.9</i>
T₀	18	16	16
T₁	20	16	16
T₂	20	16	16
T₃	18	16	16
T₄	16	16	16
T₅	16	16	16
T₆	16	18	16
T₇	16	16	16
T₈	16	16	16

Anexo XIII

***Frequência Cardíaca vs Doses Crescentes de
RSD921***

Tabela 29- Efeito da Infusão de 0,0002 mg/kg (1/1000) de RSD921 na Frequência Cardíaca de Voluntários Sadios.

	<i>VOL.1</i>	<i>VOL.2</i>	<i>VOL.3</i>
T ₀	62	58	58
T ₁	64	60	62
T ₂	70	62	58
T ₃	68	52	54
T ₄	64	56	56
T ₅	64	60	54
T ₆	66	66	68
T ₇	62	68	64
T ₈	62	56	56

Tabela 30- Efeito da Infusão de 0,0004 mg/kg (1/500) de RSD921 na Frequência Cardíaca de Voluntários Sadios.

	<i>VOL1</i>	<i>VOL2</i>	<i>VOL 2A</i>	<i>VOL3</i>	<i>VOL4</i>	<i>VOL5</i>	<i>VOL6</i>	<i>VOL7</i>	<i>VOL8</i>	<i>VOL9</i>
T ₀	60	56	54	66	76	50	64	58	68	64
T ₁	64	52	58	66	68	50	66	58	70	60
T ₂	70	52	58	60	60	50	62	58	64	60
T ₃	60	52	60	66	70	50	62	58	68	64
T ₄	60	58	54	60	60	48	64	58	62	60
T ₅	64	60	60	58	66	50	64	54	64	60
T ₆	62	60	62	70	66	54	70	60	70	64
T ₇	64	66	60	68	64	50	70	64	70	66
T ₈	62	54	60	70	60	50	70	60	70	66

Tabela 31- Efeito da Infusão de 0,0008 mg/kg (1/250) de RSD921 na Frequência Cardíaca de Voluntários Sadios.

	<i>VOL.1</i>	<i>VOL.3</i>	<i>VOL.4</i>	<i>VOL.5</i>	<i>VOL.6</i>
T₀	54	54	72	50	64
T₁	56	54	72	50	62
T₂	60	56	68	54	64
T₃	58	60	66	50	64
T₄	58	54	66	48	60
T₅	56	56	60	48	60
T₆	56	58	70	48	66
T₇	56	70	68	54	64
T₈	56	62	72	56	66

Tabela 32- Efeito da Infusão de 0,002 mg/kg (1/100) de RSD921 na Frequência Cardíaca de Voluntários Sadios.

	<i>VOL.4</i>	<i>VOL.5</i>	<i>VOL.6</i>	<i>VOL.7</i>	<i>VOL.8</i>	<i>VOL.9</i>
T₀	64	54	60	68	78	60
T₁	66	50	64	68	76	60
T₂	72	48	66	64	74	60
T₃	68	50	60	64	72	60
T₄	64	48	66	60	64	60
T₅	64	50	64	64	66	60
T₆	70	54	60	64	74	60
T₇	64	56	60	64	78	64
T₈	64	60	60	66	74	60

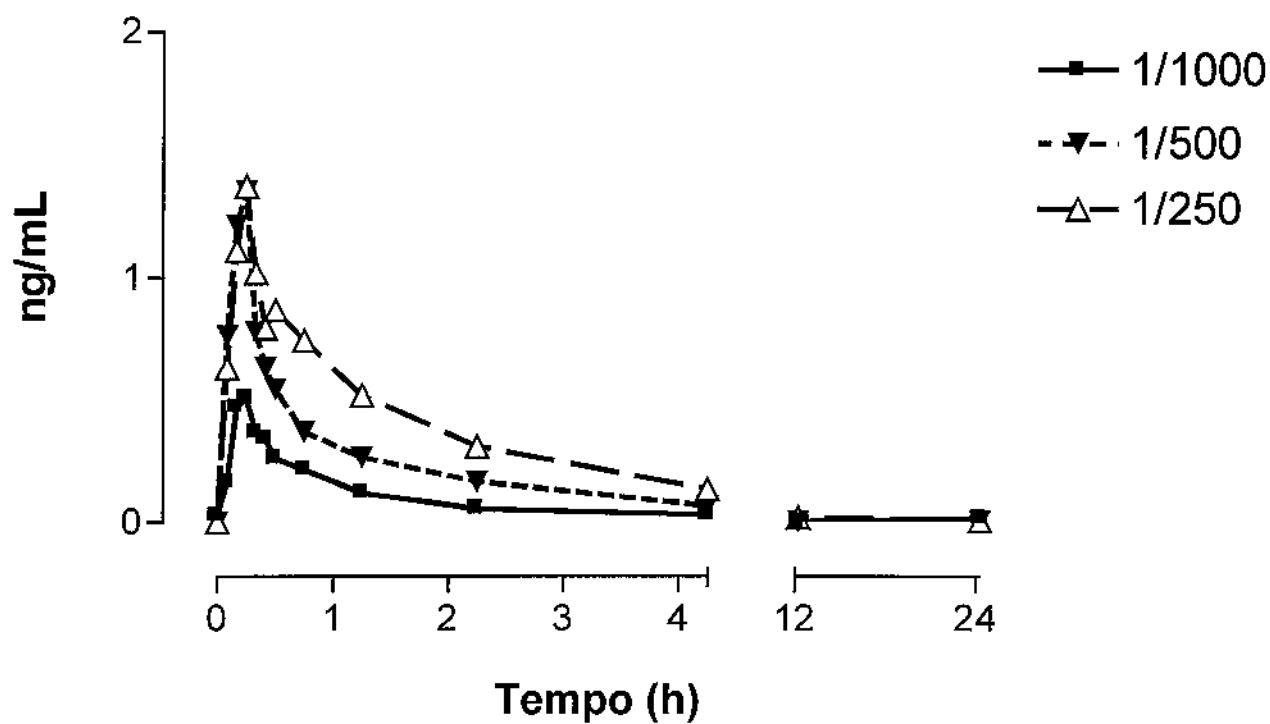
Tabela 33- Efeito da Infusão de 0,004 mg/kg (1/50) de RSD921 na Frequência Cardíaca de Voluntários Sadios.

	<i>VOL.7</i>	<i>VOL.8</i>	<i>VOL.9</i>
T ₀	64	72	58
T ₁	64	70	60
T ₂	66	72	62
T ₃	56	64	64
T ₄	56	68	60
T ₅	56	68	60
T ₆	60	72	66
T ₇	64	72	68
T ₈	68	74	64

Anexo XIV

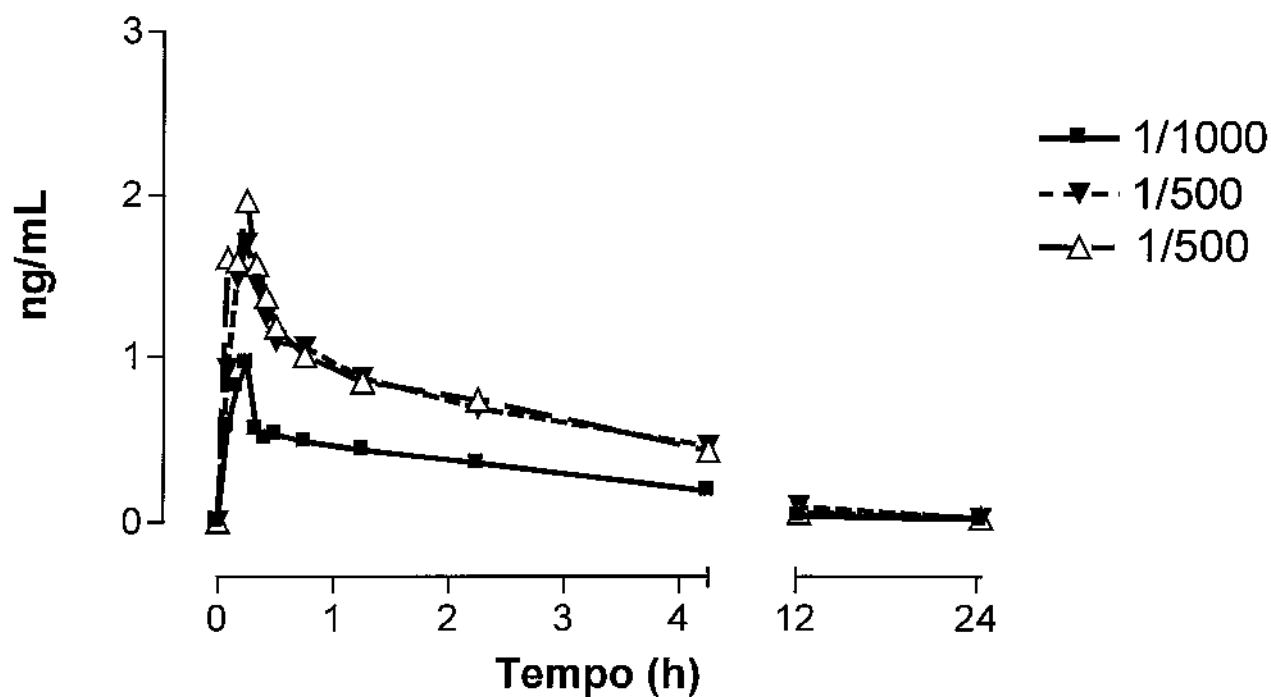
Parâmetros Farmacocinéticos do RSD921

Vol I - A.D.M.B.



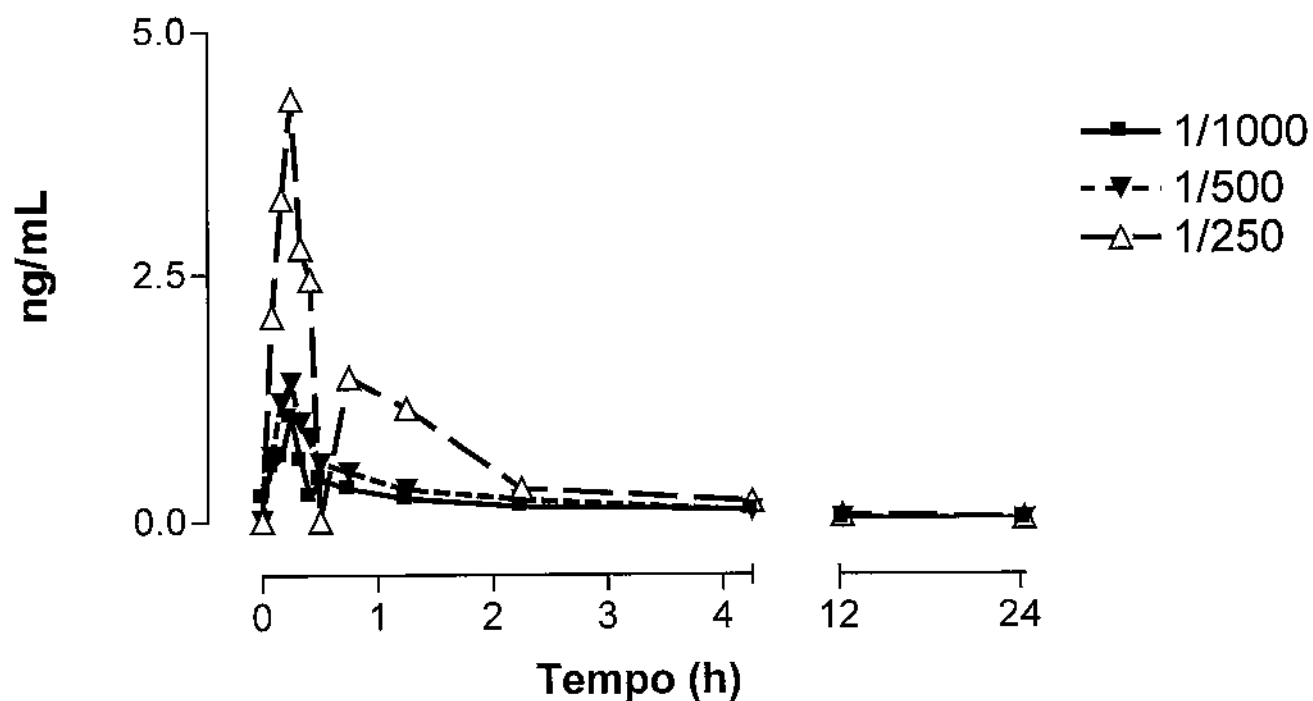
Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/250	1/500	1/1000
$AUC_{(last)}$	1,822	1,136	0,395
$AUC_{(0-\infty)}$	2,126	1,274	0,456
$AUC_{(last)} / AUC_{(0-\infty)} (\%)$	85,7	89,1	86,6
C_{max}	1,38	1,36	0,51
V_D	0,85	0,67	0,49

Vol II - U.N.N.



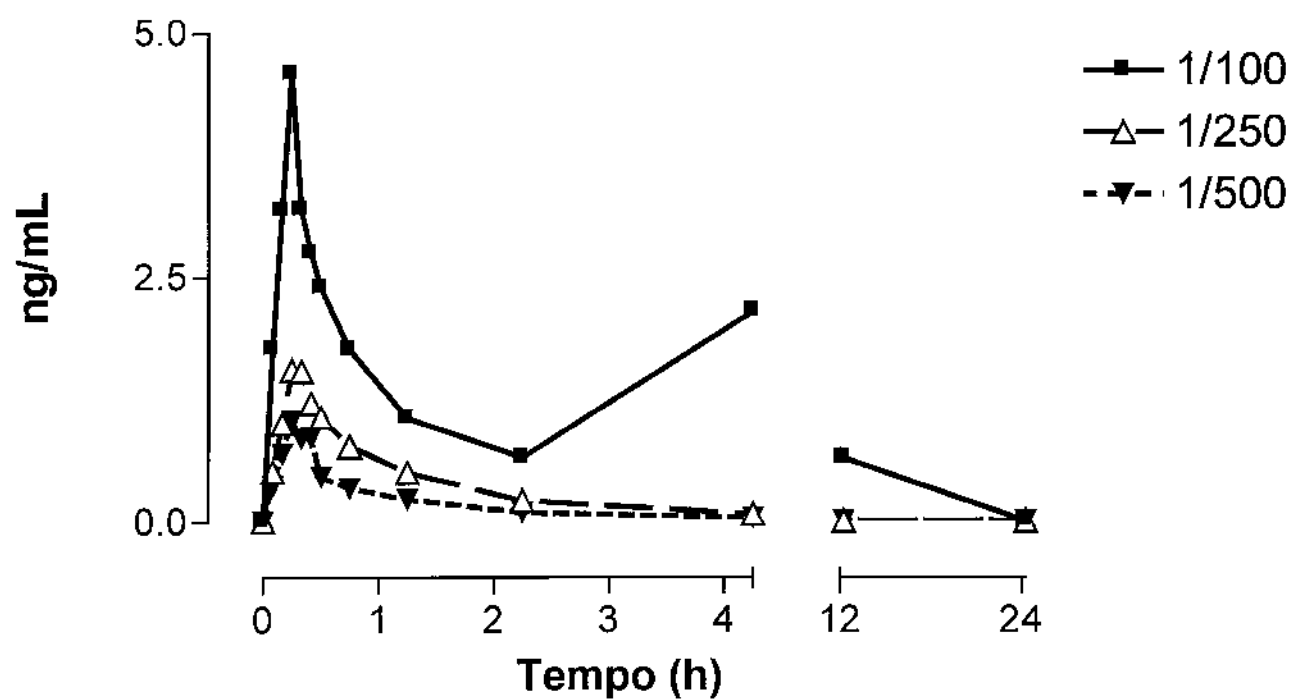
Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/500	1/500	1/1000
$AUC_{(last)}$	5,329	5,459	1,600
$AUC_{(0-\infty)}$	5,542	5,903	2,273
$AUC_{(last)} / AUC_{(0-\infty)} (\%)$	96,2	92,5	70,4
C_{max}	1,97	1,71	0,96
V_D	0,56	0,33	0,32

Vol III - A.L.B.C.



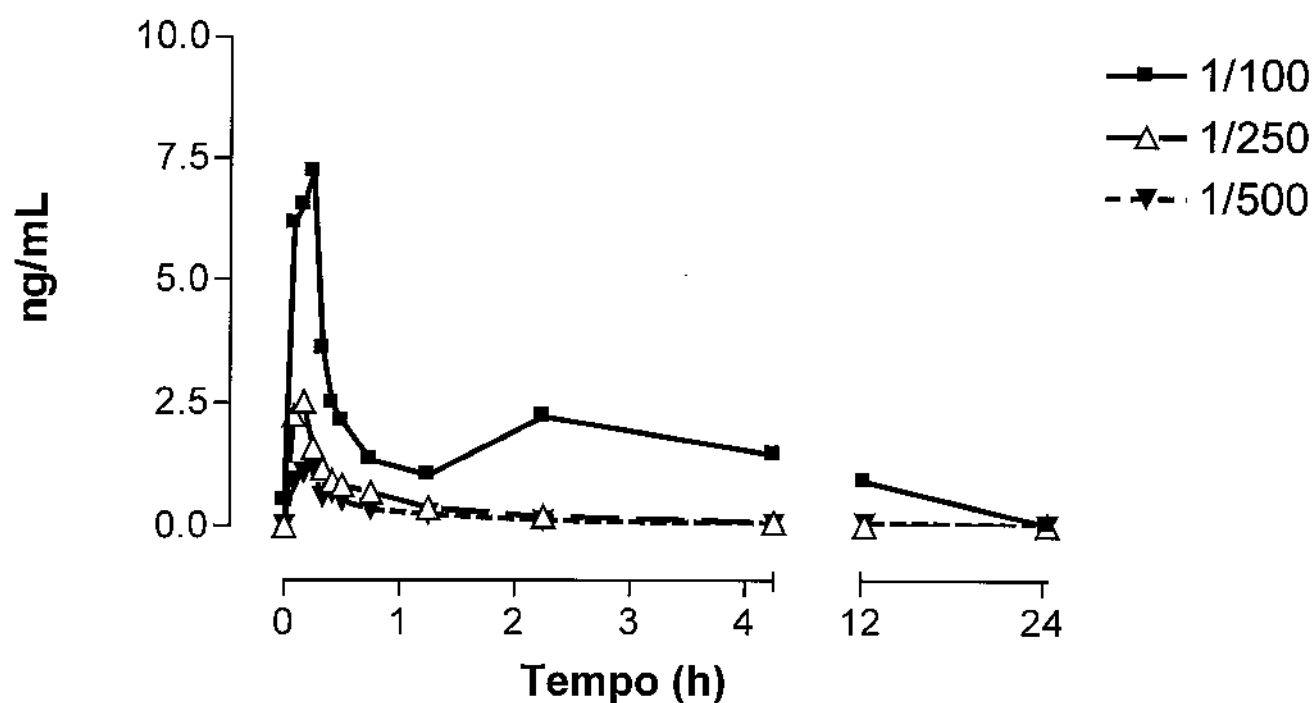
Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/250	1/500	1/1000
$AUC_{(last)}$	4,339	1,382	0,974
$AUC_{(0-\infty)}$	4,657	1,640	1,290
$AUC_{(last)} / AUC_{(0-\infty)} (\%)$	93,2	84,2	75,5
C_{max}	4,30	1,42	1,07
V_D	0,99	0,63	0,45

Vol IV - P.A.N.



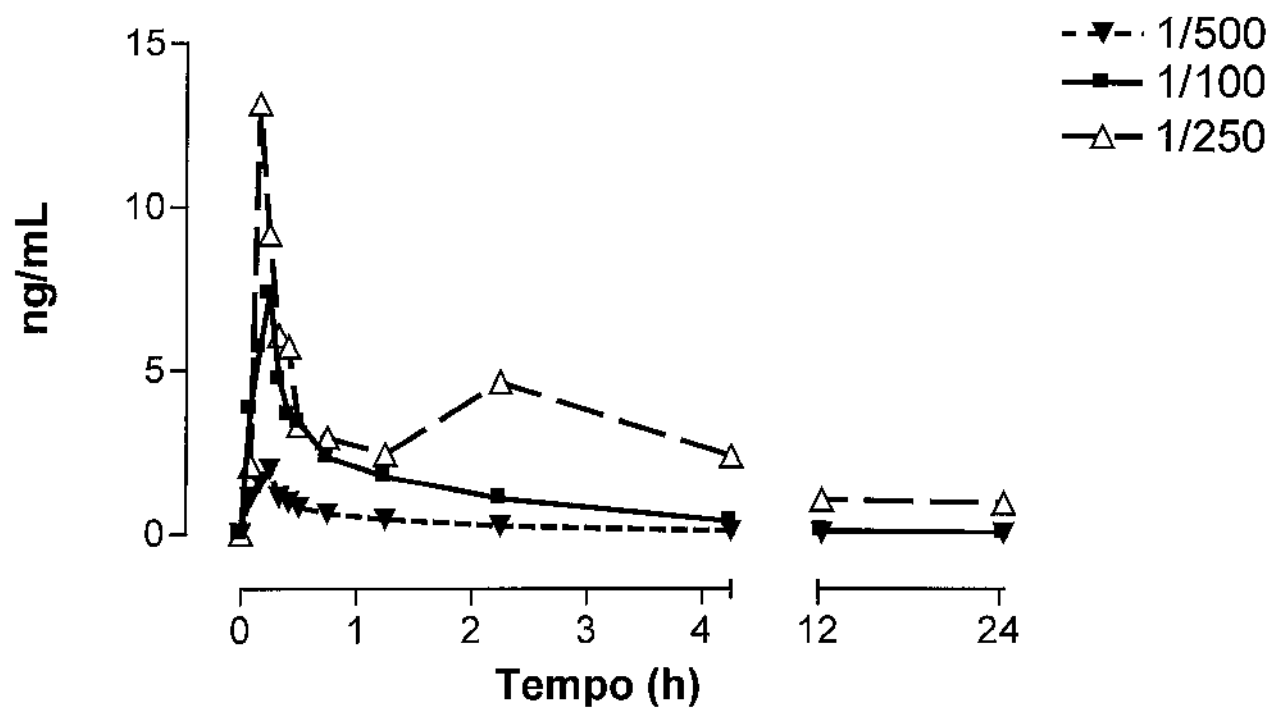
Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/100	1/250	1/500
$AUC_{(last)}$	17,453	1,724	0,743
$AUC_{(0-\infty)}$	22,936	1,838	0,853
$AUC_{(last)} / AUC_{(0-\infty)} (\%)$	76,1	93,8	87,1
C_{max}	4,59	1,56	1,04
V_D	0,74	0,66	0,54

Vol V - P.S.C.O.



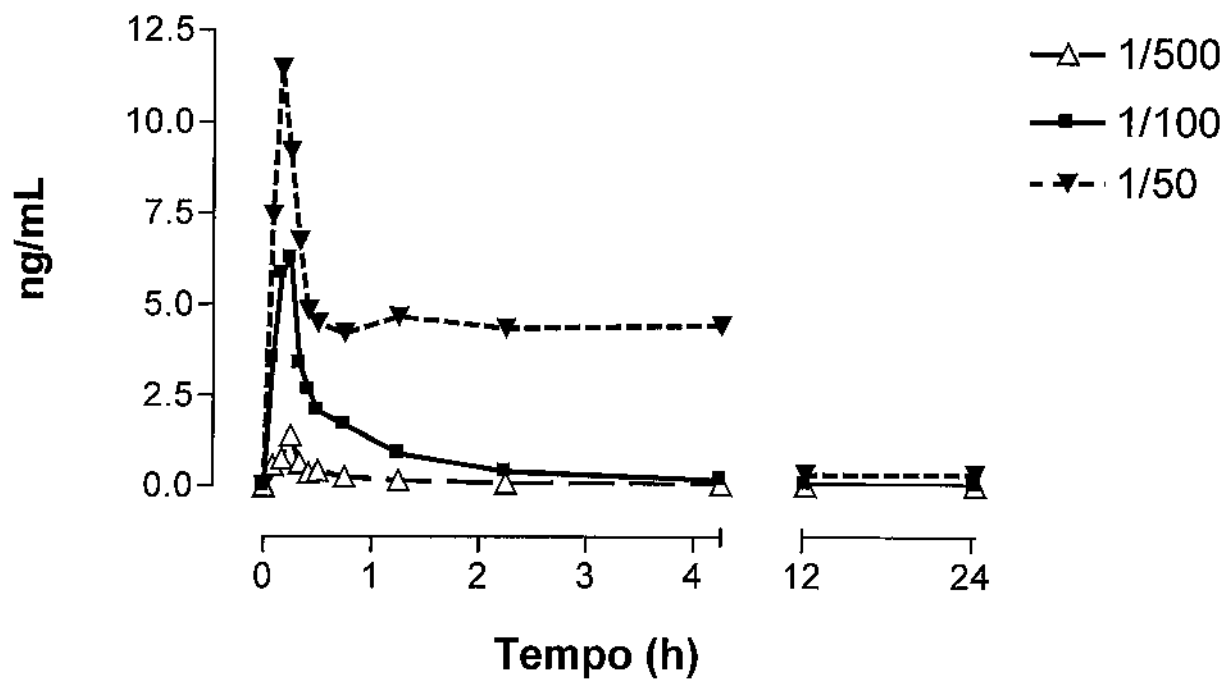
Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/100	1/250	1/500
AUC _(last)	17,928	1,727	0,812
AUC _(0-∞)	29,045	1,855	0,957
AUC _(last) / AUC _(0-∞) (%)	61,7	93,1	84,8
C _{max}	7,23	2,51	1,19
V _D	0,85	0,79	0,55

Vol VI - C.M.F.M



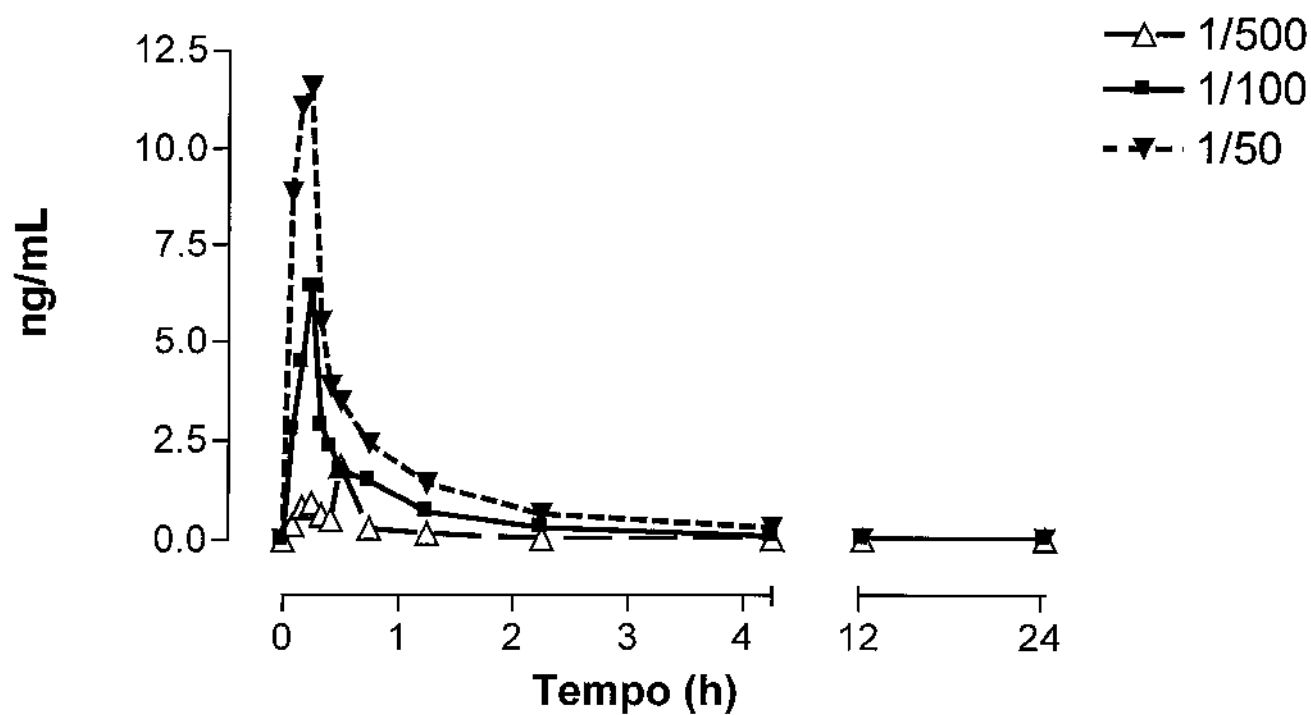
Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/100	1/250	1/500
$AUC_{(last)}$	8,805	41,452	1,698
$AUC_{(0-\infty)}$	9,186	57,633	1,856
$AUC_{(last)} / AUC_{(0-\infty)} (\%)$	95,9	71,9	91,5
C_{max}	7,35	13,16	2,00
V_D	0,83	0,24	0,40

Vol VII - P.E.N.C.



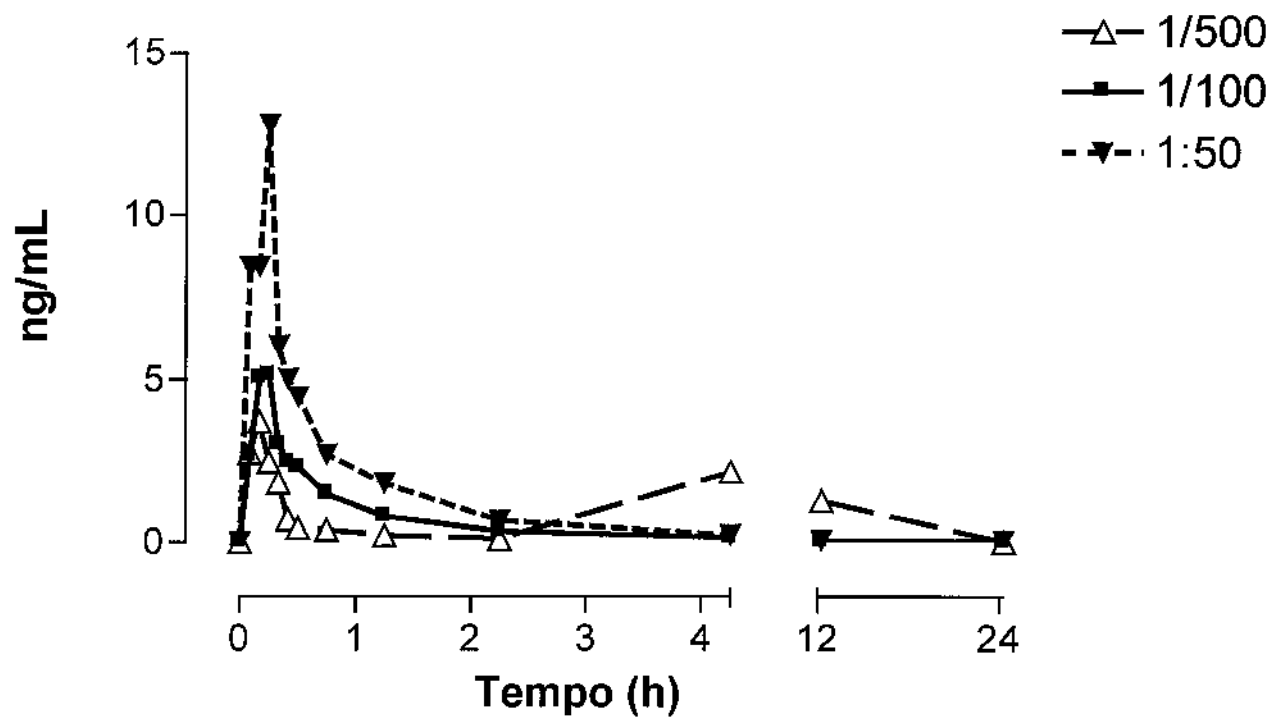
Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/50	1/100	1/500
$AUC_{(last)}$	42,526	4,196	0,632
$AUC_{(0-\infty)}$	44,696	4,485	0,739
$AUC_{(last)} / AUC_{(0-\infty)} (\%)$	95,1	93,6	85,6
C_{max}	11,48	6,26	1,39
V_D	0,65	0,81	0,72

Vol VIII - S.R.O.N



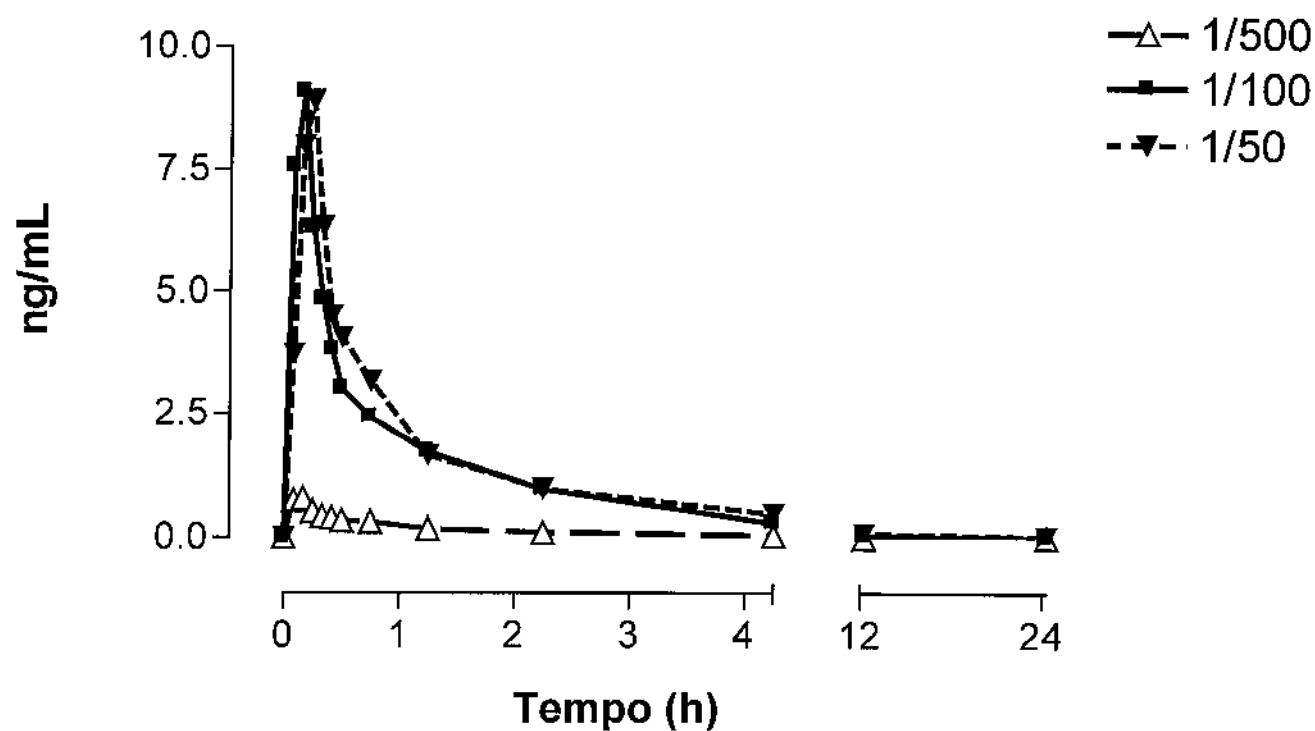
Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/50	1/100	1/500
$AUC_{(last)}$	8,703	4,125	0,735
$AUC_{(0-\infty)}$	8,876	4,301	0,791
$AUC_{(last)} / AUC_{(0-\infty)} (\%)$	98,1	95,9	92,9
C_{max}	11,60	6,41	1,86
V_D	1,73	2,34	0,17

Vol IX - M.E.F.M.



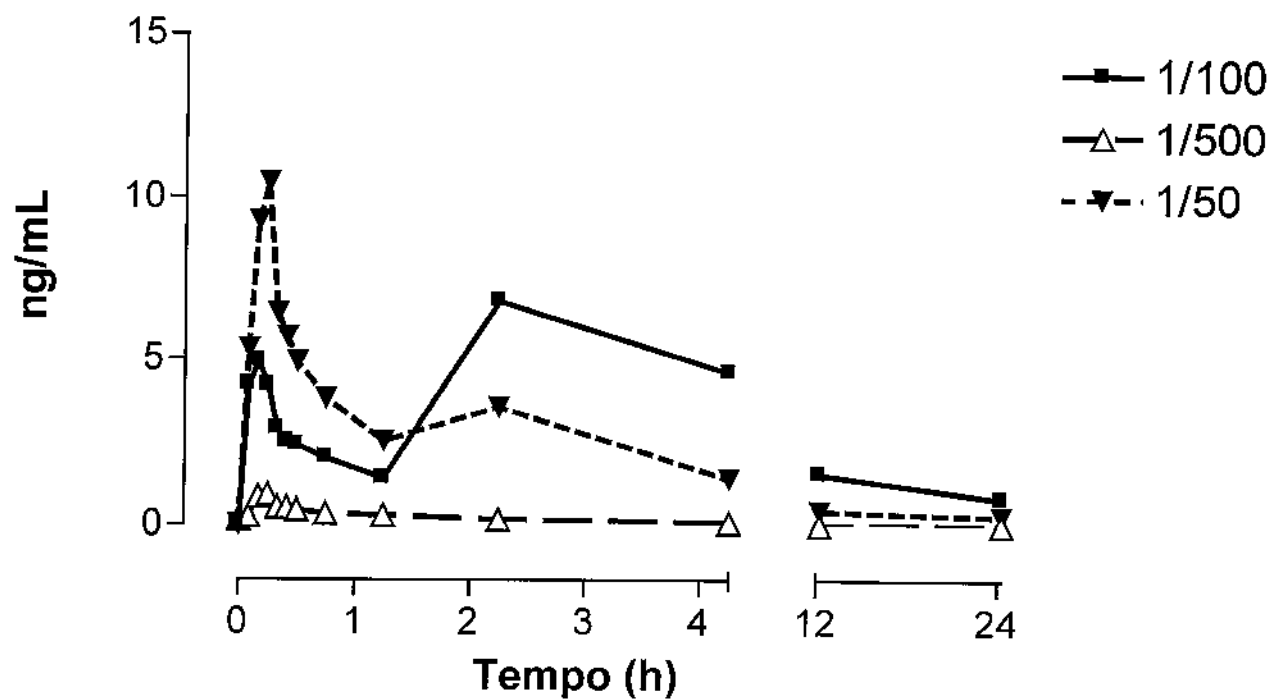
Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/50	1/100	1/500
AUC _(last)	8,762	3,733	17,411
AUC _(0-∞)	8,944	3,982	ND*
AUC _(last) / AUC _(0-∞) (%)	98,0	93,8	ND*
C _{max}	12,78	5,15	3,72
V _D	1,80	0,89	ND*

Vol X - A.V.S.



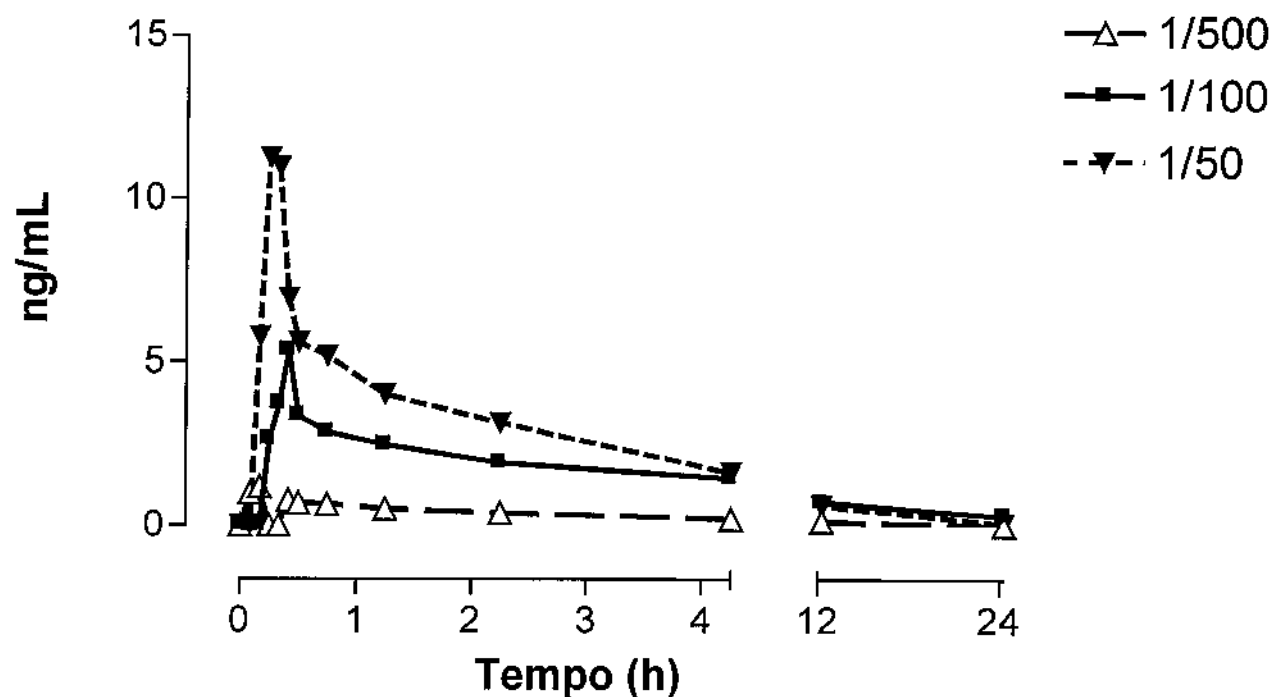
Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/50	1/100	1/500
$AUC_{(last)}$	9,941	7,087	0,777
$AUC_{(0-\infty)}$	10,332	7,615	0,916
$AUC_{(last)} / AUC_{(0-\infty)} (\%)$	96,2	93,1	84,8
C_{max}	8,92	9,09	0,80
V_D	1,68	0,45	1,10

Vol XI - V.P.S.



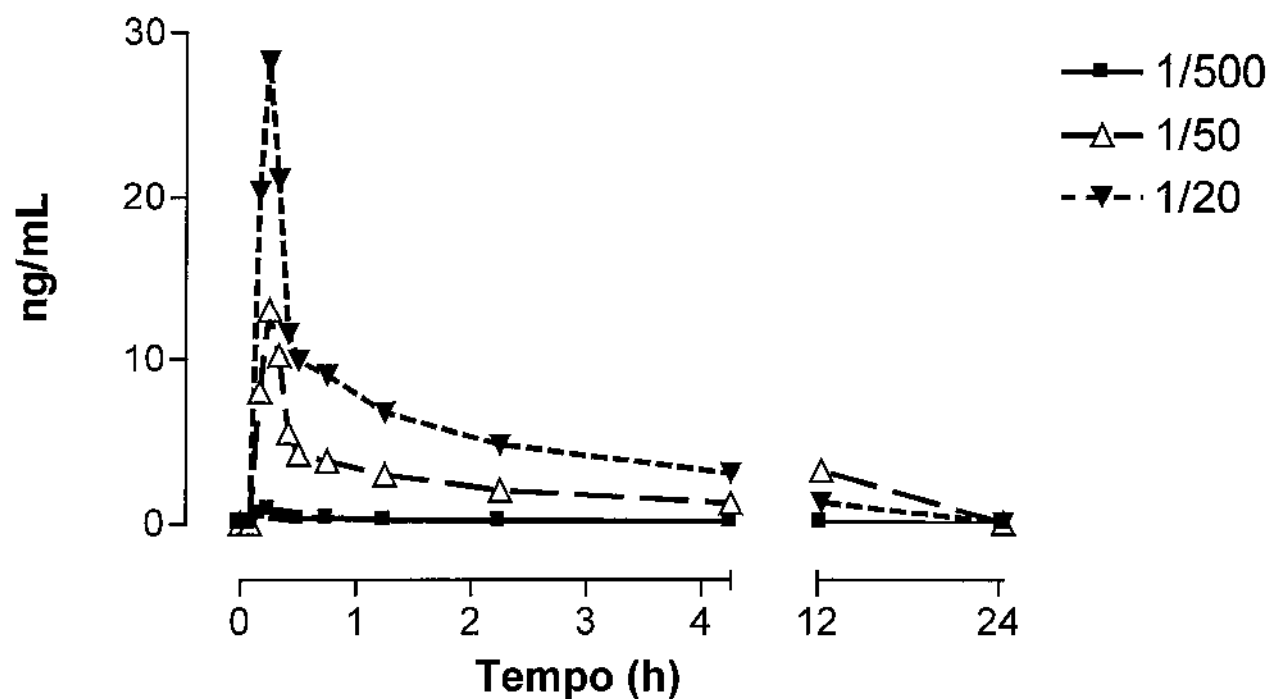
Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/50	1/100	1/500
AUC _(last)	25,273	56,793	1,008
AUC _(0-∞)	27,519	65,100	1,200
AUC _(last) / AUC _(0-∞) (%)	91,8	87,2	84,0
C _{max}	10,47	6,77	0,92
V _D	1,21	0,32	0,80

Vol XII - M.A.S



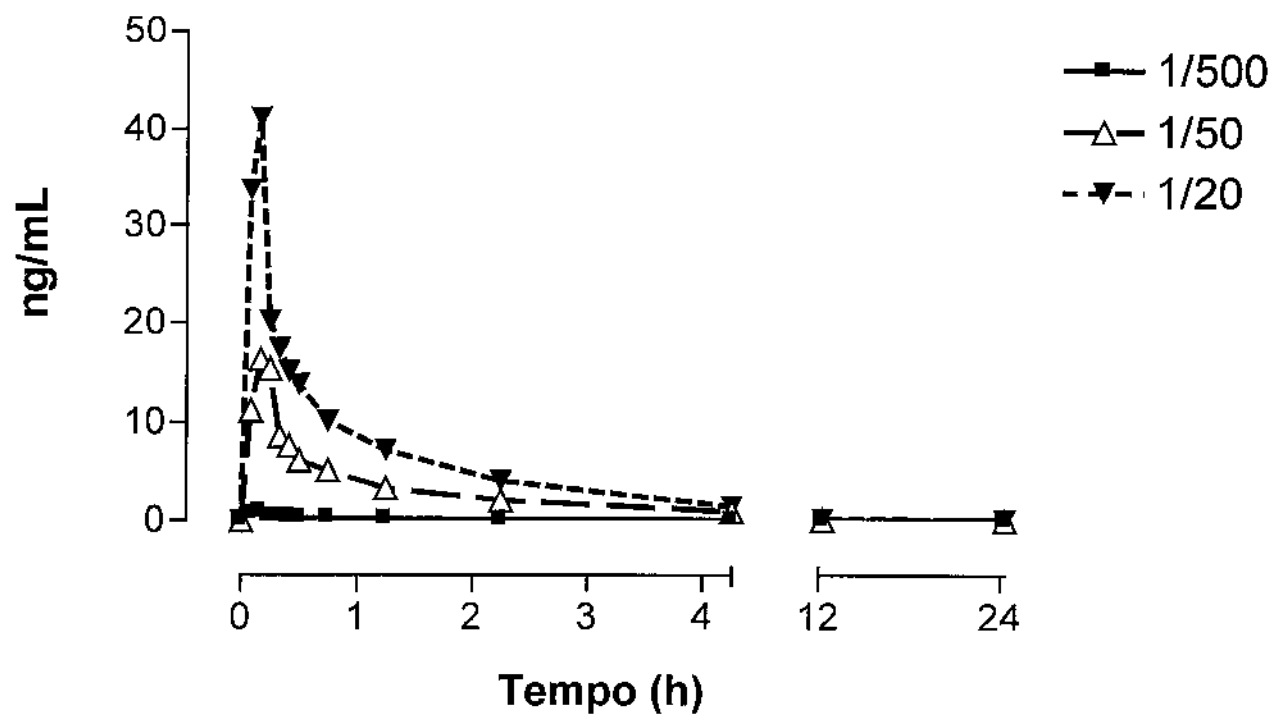
Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/50	1/100	1/500
AUC _(last)	28,192	23,628	3,115
AUC _(0-∞)	28,568	27,464	4,001
AUC _(last) / AUC _(0-∞) (%)	98,7	86,0	77,9
C _{max}	11,25	5,34	1,19
V _D	0,81	0,93	0,68

Vol XIII - A.Q.C.



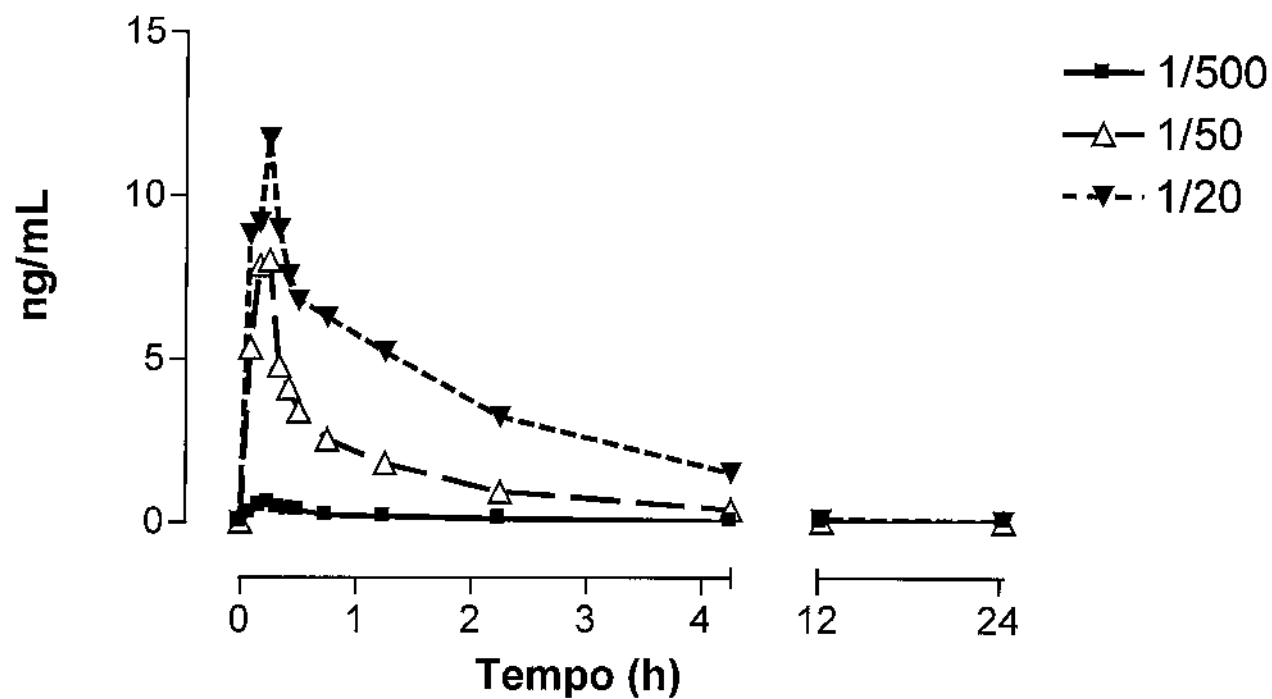
Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/20	1/50	1/500
AUC _(last)	44,364	48,983	1,735
AUC _(0-∞)	54,764	49,302	2,664
AUC _(last) / AUC _(0-∞) (%)	81,0	99,4	65,1
C _{max}	28,26	13,01	0,86
V _D	1,47	0,47	1,86

Vol XIV - A.F.A.



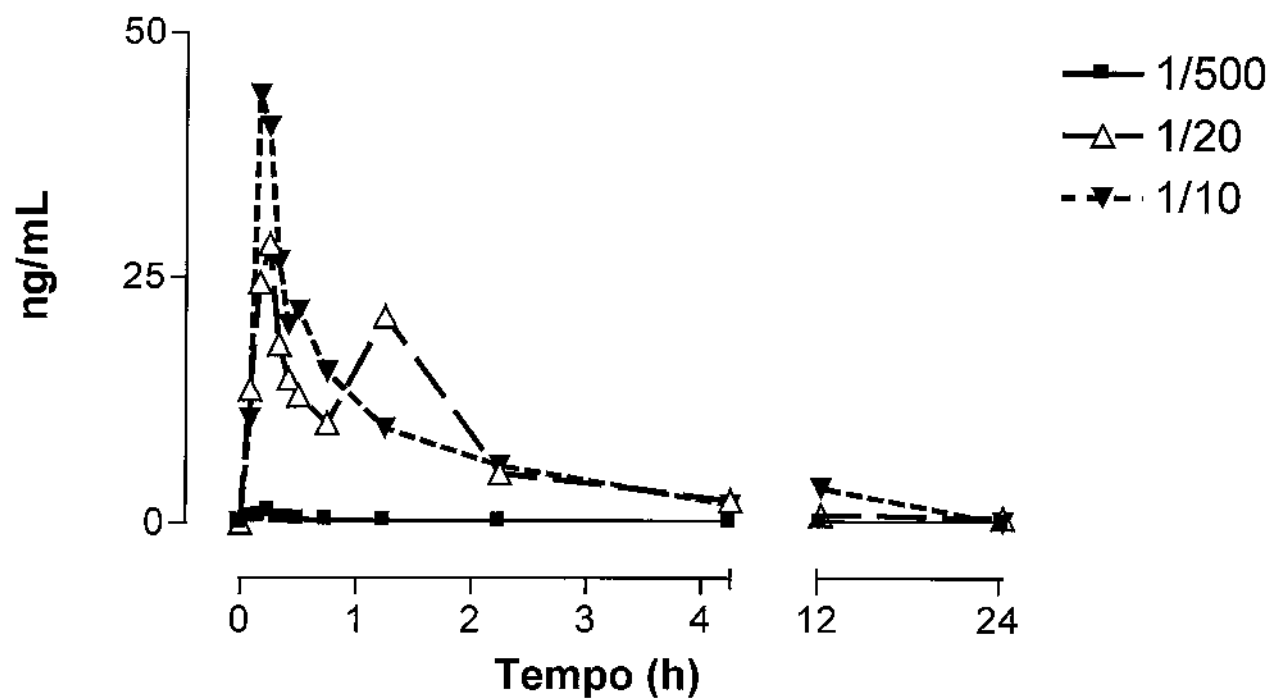
Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/20	1/50	1/500
$AUC_{(last)}$	37,571	18,232	0,788
$AUC_{(0-\infty)}$	37,868	18,505	0,944
$AUC_{(last)} / AUC_{(0-\infty)} (\%)$	99,2	98,5	83,5
C_{max}	41,25	16,32	0,92
V_D	1,12	0,69	1,10

Vol XV - R.R.C.



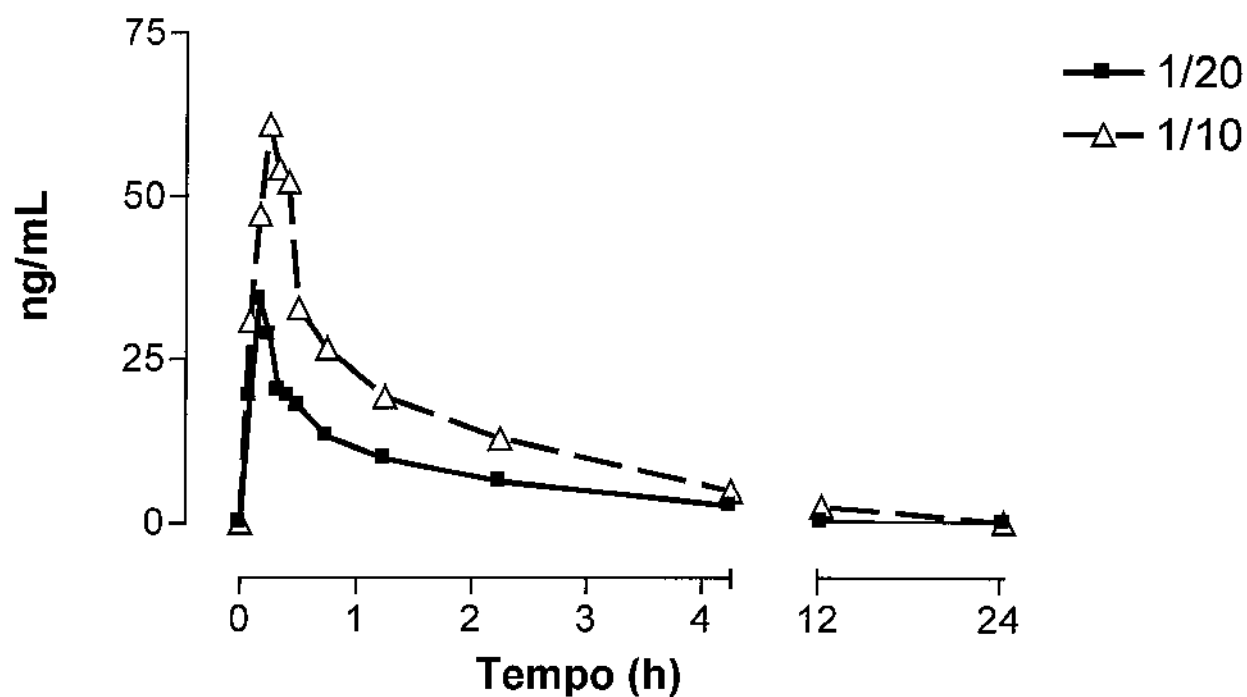
Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/20	1/50	1/500
$AUC_{(last)}$	23,980	7,163	0,499
$AUC_{(0-\infty)}$	24,251	7,884	0,713
$AUC_{(last)} / AUC_{(0-\infty)} (\%)$	98,9	90,8	70,0
C_{max}	11,73	8.01	0,58
V_D	1,18	0.95	1,14

Vol XVI - W.R.C.



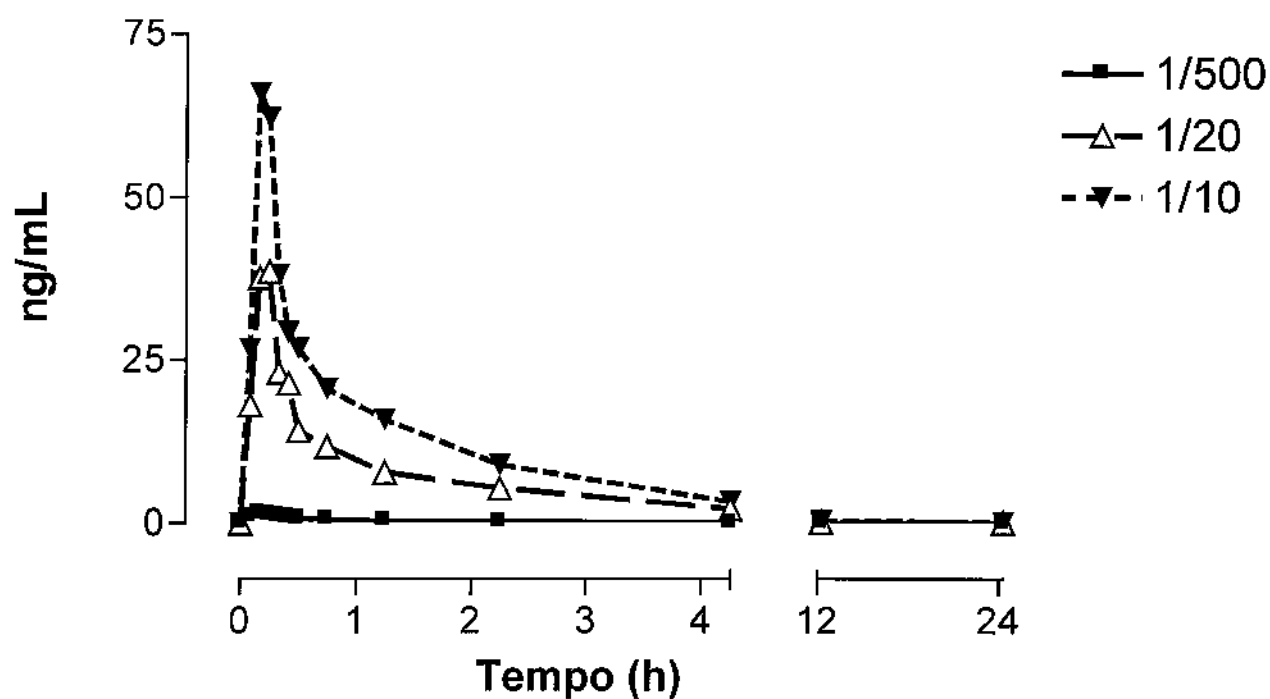
Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/10	1/20	1/500
$AUC_{(last)}$	60,031	59,624	1,352
$AUC_{(0-\infty)}$	77,613	65,233	1,691
$AUC_{(last)} / AUC_{(0-\infty)} (\%)$	77,3	91,4	80,0
C_{max}	43,79	28,44	1,23
V_D	1,30	1,64	1,34

Vol XVII - J.M.P.



Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição	
	1/10	1/20
$AUC_{(last)}$	119,632	50,480
$AUC_{(0-\infty)}$	120,282	50,694
$AUC_{(last)} / AUC_{(0-\infty)} (\%)$	99,5	99,6
C_{max}	60,98	33,96
V_D	0,80	0,77

Vol XVIII - E.C.N.



Parâmetro Farmacocinético	RSD921 Diluição		
	1/10	1/20	1/500
$AUC_{(last)}$	76,083	44,975	1,629
$AUC_{(0-\infty)}$	76,787	45,387	1,904
$AUC_{(last)} / AUC_{(0-\infty)} (\%)$	99,1	99,1	85,6
C_{max}	66,06	38,54	1,59
V_D	3,86	1,01	0,50

Anexo XV

Declaração de Helsinki

**Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial:
Recomendações Dirigidas aos Médicos sobre a Pesquisa Envolvendo
Seres Humanos**

Adotada pela 18ª Assembléia Médica Mundial em Helsinki, Finlândia, junho de 1964 e emendada pela 29ª Assembléia Médica Mundial em Tokyo, Japão, outubro de 1975; 35ª Assembléia Médica Mundial em Veneza, Itália, outubro de 1983; 41ª Assembléia Médica Mundial em Hong Kong, setembro de 1989 e 48ª Assembléia Médica Mundial em Somerset West, África do Sul, outubro de 1996.

Introdução

É missão do médico proteger a vida das pessoas. Seus conhecimentos e sua consciência devem estar totalmente dedicados a esta missão.

A Declaração de Genebra, da Assembléia Médica Mundial compromete, os médicos com as palavras: “ A saúde de meu paciente será minha principal preocupação” , e o Código Internacional de Ética Médica declara que, “O médico deve atuar apenas no interesse do paciente, quando fornecer assistência que possa causar enfraquecimento da condição física e mental do mesmo”.

O propósito da pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deve ser o de melhorar os procedimentos diagnósticos, terapêuticos e profiláticos e o conhecimento da etiologia e patogênese das doenças.

Na prática médica atual, a maioria dos procedimentos diagnósticos, terapêuticos e profiláticos envolvem riscos. Isto se aplica especialmente à pesquisa biomédica.

O progresso médico é baseado na pesquisa, pela qual, em última instância, precisa se basear em parte, na experimentação envolvendo seres humanos.

No campo da pesquisa biomédica, uma distinção fundamental entre a pesquisa médica, que visa essencialmente o diagnóstico ou a terapêutica do paciente, e a pesquisa médica cuja propósito principal é puramente científico e sem implicações diretas que resultem em benefício para o diagnóstico ou terapêutica dos indivíduos sujeitos da pesquisa.

Cuidados especiais precisam ser tomados na condução de pesquisas que possam afetar o meio ambiente, respeitando também o bem-estar de animais usados para este fim.

Porque é essencial que os resultados de experimentos laboratoriais sejam aplicados ao homem e que os conhecimentos científicos ajudem a aliviar o sofrimento da humanidade. a Associação Médica Mundial preparou as seguintes recomendações como um guia para os médicos que trabalham em pesquisa biomédica que envolva seres humanos. Elas devem sofrer uma revisão no futuro. É preciso enfatizar que as recomendações apresentadas são apenas diretrizes para os médicos em todo o mundo. Os médicos não estão isentos de responsabilidades criminais, cíveis e éticas estabelecidas pelas leis de seus próprios países.

I. Princípios Básicos

- a) A pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deve ser realizada de acordo com os princípios científicos aceitos e ser baseada na prévia experimentação laboratorial e animal e ainda no conhecimento da literatura científica.
- b) O projeto e a execução de cada procedimento experimental envolvendo seres humanos devem ser claramente formulados em um protocolo experimental e encaminhados a um comitê independente do investigador e do patrocinador, especialmente indicado para emitir considerações, comentários e orientação ao responsável pelo estudo, o qual deve se precaver para que este comitê independente esteja em conformidade com as leis e regulamentações do país no qual a pesquisa experimental seja realizada.
- c) A pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deve ser conduzida somente por pessoas cientificamente qualificadas e sob a supervisão de médicos clinicamente competentes. A responsabilidade pelo sujeito da pesquisa deve ser do pessoal médico qualificado e nunca do indivíduo pesquisado, ainda que o mesmo tenha dado o seu consentimento.
- d) A pesquisa biomédica envolvendo seres humanos não pode ser legitimamente efetuada, a menos que a importância do objetivo seja proporcional ao risco inerente para o participante
- e) Toda pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deve ser precedida de cuidadosa avaliação de riscos previsíveis e de uma comparação com os possíveis benefícios para o sujeito da pesquisa ou para outras pessoas. A

preocupação com o interesse do participante deve sempre prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

- f) O direito do sujeito pesquisado, de proteger sua integridade, deve ser sempre respeitado. Todas as precauções devem ser tomadas em relação à privacidade do sujeito, assim como para minimizar o impacto do estudo sobre a sua integridade física e mental e sobre a sua personalidade.
- g) Os médicos devem se abster de participar em projetos de pesquisa envolvendo seres humanos, a menos que estejam conscientes dos riscos envolvidos e acreditem que os mesmos sejam previsíveis. Os médicos devem cessar qualquer investigação se os riscos encontrados forem maiores que os benefícios potenciais.
- h) Na publicação dos resultados de sua pesquisa, o médico é obrigado a preservar a acurácia dos resultados. Relatos de experimentos que não estejam de acordo com os princípios estabelecidos nesta declaração não devem ser aceitos para publicação.
- i) Em qualquer pesquisa envolvendo seres humanos, cada sujeito potencial da pesquisa deve ser adequadamente informado dos objetivos, métodos, benefícios possíveis e riscos potenciais, além de desconfortos que possam surgir. Ele e/ou ela devem ser informados de que terão liberdade para abster-se da participação no estudo ou de retirar seu consentimento para participar em qualquer momento. O médico deve obter dos sujeitos um consentimento dado livremente após informações, preferencialmente por escrito.
- j) Quando obtiver um consentimento informado para o projeto de pesquisa, o médico deve tomar precauções especiais quando o sujeito tiver qualquer relação de dependência para consigo ou houver desconfiança de que o sujeito possa estar se sentindo coagido a consentir. Neste caso, o consentimento deve ser obtido por um médico que não esteja engajado na investigação e que seja completamente independente.
- k) Em caso de incompetência legal, o consentimento informado deve ser obtido do guardião local, de acordo com a legislação nacional. Onde a incapacidade física ou mental tornar impossível a obtenção do consentimento informado ou quando o sujeito for menor, uma permissão substitutiva dos responsáveis legais deve ser obtida de acordo com a legislação nacional.
- l) Quando o menor for apto a dar o consentimento, este deve ser obtido, somando-se, assim, ao consentimento de seu guardião legal.
- m) Os protocolos de pesquisa devem sempre conter uma declaração das considerações éticas envolvidas e devem indicar que os princípios enunciados estão de acordo com a presente Declaração.

II. Pesquisa Médica Combinada com Cuidados Profissionais (Pesquisa Clínica)

1. No tratamento de pessoas doentes, o médico deve ser livre para usar novas procedimentos diagnósticos e terapêuticos, se julgar que estes oferecem esperança de salvar uma vida, reestabelecer a saúde ou aliviar o sofrimento.
2. Os benefícios potenciais, riscos e desconfortos de um novo método devem ser comparados com as vantagens dos melhores métodos diagnósticos e terapêuticos conhecidos.
3. Em qualquer estudo médico, todos os pacientes, incluindo aqueles de um grupo controle, se houver - devem ter a garantia de receber o melhor método diagnóstico e terapêutico. Isto não inclui o uso de placebo inerte em estudos onde não existam métodos terapêuticos e de diagnóstico comprovados.
4. A recusa do paciente em participar no estudo nunca deve interferir com a relação médico-paciente.
5. Caso o médico considere essencial a não obtenção do consentimento informado, as razões específicas para essa atitude devem estar descritas no protocolo experimental para serem submetidos a um comitê independente.
6. O médico poderá associar pesquisa médica à assistência profissional, objetivando a aquisição de novos conhecimentos, somente se esta pesquisa médica for justificada pelo potencial valor diagnóstico ou terapêutico.

III. Pesquisa Biomédica Não-Terapêutica Envolvendo Seres Humanos (Pesquisa Biomédica Não-Clínica)

1. Na aplicação puramente científica da pesquisa médica realizada em seres humanos é dever do médico permanecer como protetor responsável pela vida e saúde das pessoas submetidas à pesquisa.
2. Os sujeitos devem ser voluntários, pessoas saudáveis ou pacientes, para os quais o experimento não esteja relacionado à sua própria doença.
3. Investigador ou a equipe de pesquisadores deve interromper a pesquisa se, de acordo com seus julgamentos, ela pode, se continuada, ser perigosa para o indivíduo.
4. Na pesquisa em humanos, o interesse da ciência e da sociedade nunca deve ter precedência sobre as considerações relacionadas ao bem-estar do participante.