

SIMILARIDADE COM RESPONSABILIDADE

Prezado(a) Doutor(a)

BARRENNE INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, firma de capital exclusivamente NACIONAL, criada por EUGENE ADOLPHE BARRENNE há 65 anos, vem através deste comunicado prestar os seguintes esclarecimentos:

- 1.º - O produto TAMARINE, primeiro laxante francês de prescrição mundial, foi lançado junto à classe médica brasileira em janeiro de 1982.
- 2.º - O processo de fabricação de TAMARINE foi cuidadosa e cientificamente estudado no seu país de origem. A SENA, por exemplo, principal componente da fórmula, é submetida a um processo farmacotécnico exclusivo para obter um melhor teor em senosídio B, fato que permite a regularidade da ação terapêutica do produto.
- 3.º - O sistema de controle realizado por espectrofotometria, a cada lote da fabricação, é imprescindível na garantia de sua qualidade.
- 4.º - TAMARINE é alvo de constantes estudos em avançados centros de pesquisas, com objetivo de aferir sua utilização nas mais diversas especialidades médicas. Estes trabalhos foram publicados em revistas de renome internacional, como por exemplo, a revista inglesa GUT, conhecida pelo rigoroso critério que adota na seleção de seus artigos.

Todos esses fatores, aliados às matérias-primas importadas e do mais alto grau de pureza, tornaram o produto TAMARINE digno da conquista do receituário médico.

Embora a lei brasileira autorize o registro de medicamentos por similaridade, isto nem sempre representa transferência de tecnologia e conhecimento científico desenvolvido na pesquisa do produto original.

A classe médica brasileira tem pleno conhecimento que a fórmula de TAMARINE é constituída de SENA, CÁSSIA FÍSTULA, TAMARINDUS INDICA, CORIANDRUM SATIVUM e ALCAÇUZ, incorporados às polpas de frutas (maçã e ameixa). Portanto, sempre que o(a) prezado(a) doutor(a) se deparar com um fitoterápico com esta composição, estará claro que *não se trata de um produto novo* e sim de uma cópia de TAMARINE.

Não somos contra a similaridade, achamos apenas que este instrumento legal deve ser utilizado com sinceridade e responsabilidade. Diante da informação correta, o médico poderá fazer sua escolha com absoluta segurança.

Finalizando, prezado(a) doutor(a), acreditamos que a nossa exposição tenha confirmado o compromisso de seriedade que fazemos que tão de manter entre BARRENNE INDÚSTRIA, a classe médica e seus pacientes.

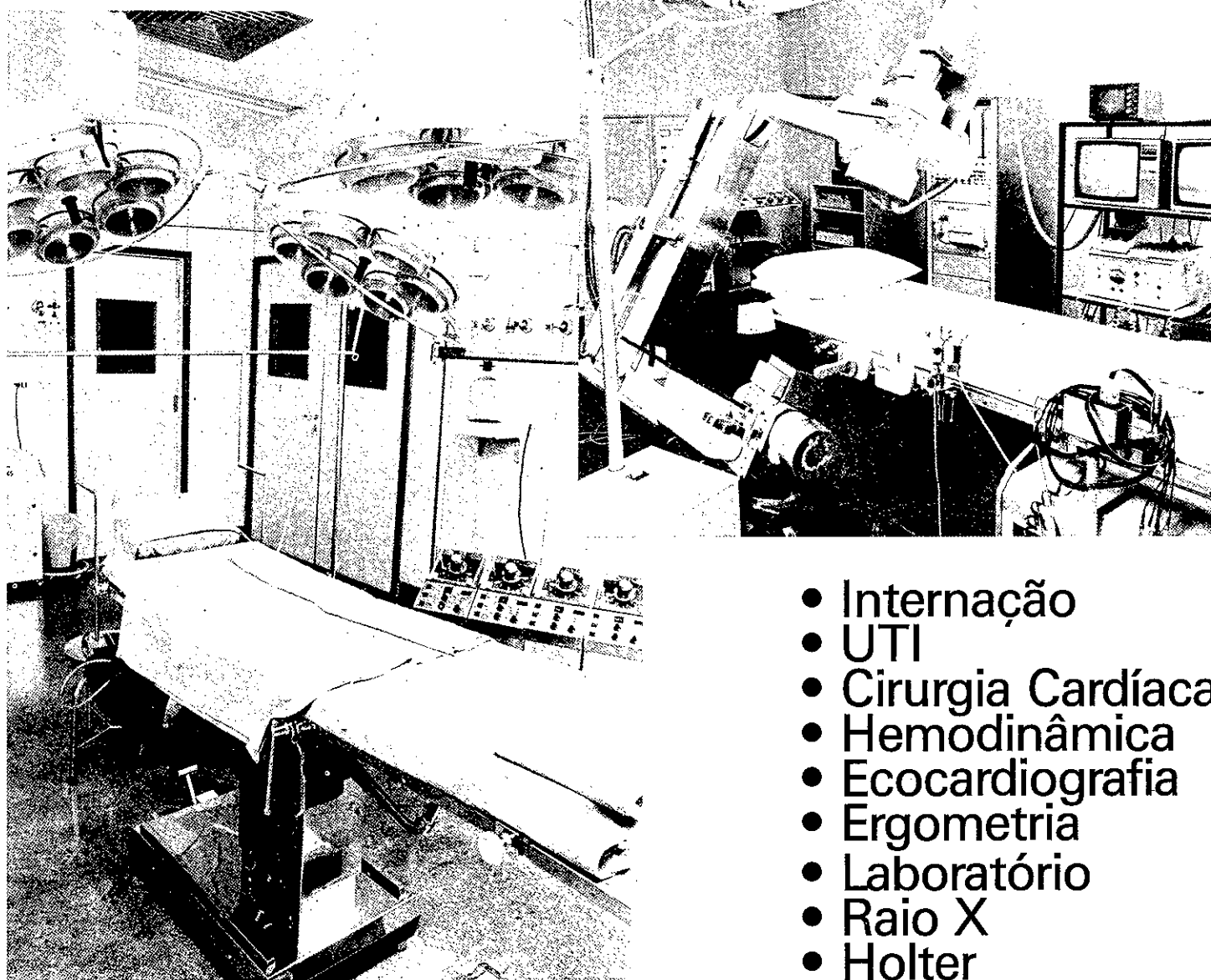
Atenciosamente,

GEORGES BARRENNE

Diretor Geral

Pronto-Socorro Cardiológico

30 ANOS



- Internação
- UTI
- Cirurgia Cardíaca
- Hemodinâmica
- Ecocardiografia
- Ergometria
- Laboratório
- Raio X
- Holter

*pró
cardíaco*



Revista da SOCERJ

REVISTA DA SOCERJ

Órgão Oficial da Sociedade de
Cardiologia do Estado do Rio de
Janeiro

EDITOR

Edison C. Sandoval Peixoto

SECRETÁRIA DE REDAÇÃO

Sueli Santos Santana

CONSELHO EDITORIAL

Augusto E. Zaffalon Bozza
Carlos Augusto C. Faria
Eduardo L. Argüeles de Souza
Fernando Morcerf
Francisco M. Albanesi Filho
Ivan Gonçalves Maia
Jorge E. Assad
Jorge Neval Moll Filho
José Geraldo de C. Amino
José Leôncio A. Feitosa
Leslie de A. Aloán
Luiz Carlos Simões
Marcio L. Alves Fagundes
Ricardo Vivacqua C. Costa
Roberto Bassan
Roberto Hugo da Costa Lins
Ronaldo de Amorim Villela

REVISORES

Hélio Roque Figueira
João Renato C. B. Silveira
Júlio Cesar Machado Andréa
Lúcia Cristina Morgado Dias
Maurício B. Freitas Rachid
Nelson Mattos

REVISORES DE TEXTO EM PORTUGUÊS

Eliane T. Sandoval Peixoto
Maria Cláudia Gonçalves Maia

A REVISTA DA SOCERJ é enviada tri-
mestralmente a todos os Membros da
SOCERJ, à Diretoria da Sociedade Bra-
sileira de Cardiologia, de seus Departa-
mentos e de suas Regionais, Anuncian-
tes e Assinantes.

REDAÇÃO, ASSINATURAS E ADMINISTRAÇÃO

Rua Alcindo Guanabara, 24/1601 — Ci-
nelândia
20031 — Rio de Janeiro — RJ — Brasil
Tel.: 262-6831
Preço da Assinatura Anual: 32 BTN's
Número avulso e/ou atrasado: 11 BTN's
Tiragem: 3.000 exemplares

PROJETO E PRODUÇÃO GRÁFICA

BHR-Planej. Editorial e Gráfico Ltda.
Av. dos Democráticos, 1625/209 — Bon-
sucesso. Tel.: 260-9364
21050 — Rio de Janeiro — RJ

DIRETORIA DA SOCERJ

PRESIDENTE

Roberto Hugo da Costa Lins

1º VICE-PRESIDENTE

Paulo Roberto Dutra da Silva

2º VICE-PRESIDENTE

Édison C. Sandoval Peixoto

3º VICE-PRESIDENTE

Fábio Sérgio de O. Luz

1º SECRETÁRIO

Adailton da Silva Batista

2º SECRETÁRIO

Flávio Couto (falecido)

1º TESOUREIRO

João Renato C. B. Silveira

2º TESOUREIRO

Celso Garcia da Silveira

DIRETOR CIENTÍFICO

Pierre Labrunie

COMISSÃO CIENTÍFICA

Eduardo L. Argüeles de Souza
Ivan Gonçalves Maia
José Geraldo de C. Amino
Paulo Cesar C. Studart

COMISSÃO FISCAL

Augusto E. Zaffalon Bozza
Valter Gabriel Maluly
Jorge E. Assad

SUPLENTE

Márcio L. Alves Fagundes
Ricardo Vivacqua C. Costa
Roberto Bassan

COMISSÃO DE ENSINO

Carlos Augusto B. Faria
Francisco M. Albanesi Filho
Leslie de A. Aloán
Raphael Salek Filho
Sérgio Emanuel Kaiser

COM. MÉDICO-SOCIAL

José Leôncio A. Feitosa
Noé Alves da Costa
Sérgio da Silva Caminha
Astolfo Henrique Serra
Félix Chalita

COM. VALOR PROFISSIONAL Regina Elizabeth B. Bisaglia
Isaac Majer Roitman
Roberto Augusto C. Bittencourt

COMISSÃO DE EVENTOS

José Balli
Heitor Cabral Filho
Eduardo Sérgio Bastos
Paulo Samuel Santos Filho
Marco Antonio Cunha

COMISSÃO DE SAÚDE

Evandro Tinoco Mesquita
Márcia Bueno Castier
Antonio Alves do Couto
Nelson Souza e Silva
Paulo Golebiovsky

Revista da **SOCERJ**

Índice

- 33 Artigo original — *Original article*
Angioplastia de artéria ilíaca, femoral, poplíteia e renal. Resultados imediatos e evolução
Iliac, femoral, popliteal and renal percutaneous transluminal angioplasty. Results and evolution
Edison C. Sandoval Peixoto, Wilson J. M. Vieira, Epitácio M. Baptista, Lucia C. Morgado, Rodrigo T. Sandoval Peixoto, Mauro S. Pimentel Filho, Allan D.R. de Queiroz, Henrique Murad, Marcos M. Piedade
- 41 Artigo original — *Original article*
Resultados imediatos e tardios da dupla troca valvar mitro-aórtica por prótese mecânica
Early and late results in combined mitral and aortic replacement by mechanical prosthesis
Roberto Hugo da Costa Lins, João Mansur Filho, Mario Canetti, Odilon Nogueira Barbosa, Paulo Samuel Santos F.º, Ary Ribeiro, Sergio Caminha, Marciano Carvalho
- 47 Artigo original — *Original article*
Reavaliação das variáveis eletrocardiográficas de hipertrofia ventricular esquerda na sobrecarga hemodinâmica do ventrículo esquerdo da insuficiência aórtica crônica
Eletrocardiographic revaluation of left ventricular hypertrophy in left ventricular surcharge secondary to chronic aortic insufficiency
Edison C. Sandoval Peixoto, Lucia C. Morgado, Paulo Cesar de C. Studart, Rodrigo T. Sandoval Peixoto, Hans J. F. Dohmann, José Geraldo de C. Amino
- 55 Relato de caso — *Case report*
Fístula da artéria coronária direita para o ventrículo esquerdo: relato de caso operado
Right coronary artery to left ventricle fistula: a report of a surgical case
João Otávio de Queiroz F. Araujo, Elas Mousalem, J. Guilherme Féres, Luis Antonio Carvalho, Rafael N. Pryzytk, Claudio B. Benchimol, Mario Salles Netto, Jo de Deus Brito, Henrique Murad, Antonio de Pádua Jasbik, Edson Saad
- 59 Atualização — *Actualization*
A terapêutica fibrinolítica no infarto agudo do miocárdio. Estreptoquinase e rt-PA
Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Streptokinase and rt-PA
Luís Augusto Martins Ribeiro, Marcio Luiz Alves Fagundes

Angioplastia de artéria ilíaca, femoral, poplíteia e renal. Resultados imediatos e evolução

Iliac, femoral, popliteal and renal percutaneous transluminal angioplasty. Results and evolution

Edison C. Sandoval Peixoto, Wilson J. M. Vieira, Epitácio M. Baptista, Lucia C. Morgado, Rodrigo T. Sandoval Peixoto, Mauro S. Pimentel Filho, Allan D. R. de Queiroz, Henrique Murad, Marcos M. Piedade

Trabalho realizado na Seção de Hemodinâmica, no Serviço de Cardiologia e no Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital-Rio da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Edison C. Sandoval Peixoto. Laboratório de Hemodinâmica Cinacor. Hospital Pró-Cardíaco. R. Gal. Polidoro, 192, térreo. Botafogo. CEP 22280. Rio de Janeiro. RJ. (021)275-0396 e (021)286-4242.

Rev. SOCERJ 2: 33-40, 1989.

Resumo

No período de agosto de 1984 a julho de 1989, foram seguidos 12 pacientes submetidos a 18 procedimentos de angioplastia periférica, tendo sido realizadas 18 dilatações. Houve um sucesso primário em 13 procedimentos, com falha de passagem em 3 procedimentos, sendo que dos 3 últimos, 2 pacientes foram submetidos a novo procedimento com modificação técnica ou outra via de acesso e em ambos obteve-se sucesso. Tivemos um sucesso primário de 81% e um sucesso secundário de 100%, tendo-se atingido o objetivo pretendido em 11 dos 12 pacientes, portanto um sucesso total

em 92% dos pacientes.

Foram dilatadas 18 obstruções, sendo 3 em artéria renal, 9 em ilíaca primitiva, 3 em ilíaca externa, 2 em femoral superficial e 1 dilatação de artéria poplíteia. Na evolução tivemos uma reestenose de artéria renal, que foi redilatada, 1 oclusão precoce de artéria ilíaca primitiva, portanto uma patência a longo prazo de 92% para dilatação de ilíaca, e finalmente a oclusão da poplíteia com 2 meses de evolução. No geral das 18 obstruções dilatadas, tivemos 2 oclusões representando 11% de oclusões e 1 reestenose, portanto um total de 17% de resultados insatisfatórios a longo prazo. A patência a longo prazo foi de 83% para o total das obstruções dilatadas.

Como complicações no local da angioplastia, tivemos 2 episódios de espasmos em ilíaca externa direita e em poplíteia direita. Tivemos, durante a evolução clínica, 2 óbitos por causas não relacionadas ao tratamento por angioplastia ou pela doença local que motivou o emprego da angioplastia.

Como conclusão, ressaltamos que o alívio sintomático foi muito bom em 100% dos pacientes dilatados, e persistente em 82% dos pacientes

durante o período de estudo ou de sobrevida dos pacientes.

Introdução

A angioplastia transluminal é uma excelente opção de tratamento das obstruções causadas por várias doenças nas mais diversas artérias.

A dilatação de obstruções ateroscleróticas foi introduzida por Dotter e Judkins⁽¹⁾ em 1964. Gruentzig e Hopff⁽²⁾ relataram, em 1974, a dilatação por catéter balão de artéria renal, femoral e poplíteia. Gruentzig⁽³⁾ ao miniaturizar o sistema de catéter balão, que havia utilizado para a dilatação de artérias periféricas, introduz, em 1977, a angioplastia coronária. Simpson e col.⁽⁴⁾ ao modificar o sistema então utilizado para a dilatação de artérias coronárias, introduz, em 1982, o fio-guia dirigível, criando um sistema muito menos traumático, e ampliando o uso da angioplastia coronária.

Hoje nós encontramos descritos a angioplastia de aorta distal⁽⁵⁾, bifurcação aórtica^(6,7), das artérias mesentéricas⁽⁸⁾ e inclusive, nos últimos anos, têm sido descritas a angioplastia de estenoses de subclávia, vertebral e carótida, sendo que já há mais de 100 casos de angioplastia de ca-

rótida descritos nos Estados Unidos e na Europa Ocidental sem nenhuma complicação maior⁽⁵⁾.

Nós temos realizado a angioplastia periférica no Hospital-Rio da Polícia Militar do Rio de Janeiro desde 1984⁽⁸⁻¹⁰⁾ e no presente trabalho, nós analisamos parte da nossa experiência nesse tipo de angioplastia, correspondente a parte oriunda daquele hospital, abordando o resultado inicial e a evolução clínica subsequente de pacientes submetidos a angioplastia renal, ilíaca, femoral e poplítea.

Material e métodos

No período de agosto de 1984 a julho de 1989 foram realizados 18 procedimentos de angioplastia periférica em 12 pacientes sendo 9 do sexo masculino e 3 do feminino com idade variando entre 47 e 75 anos.

O quadro clínico que motivou a indicação da angioplastia foi claudicação intermitente ou lesões tróficas para as arteriopaties de membros inferiores e de hipertensão arterial para angioplastia renal.

Foram realizados 5 procedimentos visando a angioplastia renal, sendo 4 realizados por punção da artéria femoral direita e 1 por dissecação de artéria umeral imediatamente abaixo da axila.

Onze procedimentos visavam dilatação de artéria ilíaca primitiva direita ou esquerda ou artérias ilíacas externas direita ou esquerda e foram realizados retrogradamente via a femoral homolateral ou abordadas de forma anterógrada por punção de femoral contralateral e passagem de fio-guia de uma para a outra ilíaca.

Nos 2 procedimentos restantes abordou-se a femoral direita em um paciente e a femoral e poplítea direitas no outro e foram abordadas por punção anterógrada da femoral homolateral.

Os diâmetros dos balões utilizados foram em artéria renal de 5mm e em 2 ocasiões de 7mm, em ilíaca de 6mm em 3 dilatações, de 8mm em outras três oportunidades, de 10mm também em 3 dilatações e em 1 paciente utilizou-se 1 balão de 6mm e a seguir 1 balão de 10mm, em femoral, utilizou-se balões de 5mm e 6mm em cada uma das 2 dilatações e finalmente utilizou-se 1 balão de 4mm de diâmetro na dilatação da poplítea.

Resultados

Nos 18 procedimentos realizados em 12 pacientes, houve um sucesso primário em 13 procedimentos, com falha de passagem na primeira tentativa em 3 procedimentos, dos 3 últimos, 2 pacientes foram submetidos a novo procedimento, 1 por outra via de acesso e outro por modificação técnica e em ambos obteve-se sucesso. O terceiro paciente por ser uma estenose subtotal de uma artéria polar renal na qual não conseguimos manter o catéter no óstio optamos por não fazer nova tentativa (Fig. 1). Tivemos portanto um sucesso primário de 81% e sucesso de 100% na segunda tentativa, sendo atingido o objetivo pretendido em 11 dos 12 pacientes submetidos ao procedimento, portanto em 92% dos pacientes.

Foram dilatadas 18 obstruções, sendo 3 em artéria renal (Fig. 2), 9 em ilíaca primitiva (Fig. 3, 4, 5 e 6), 3 em ilíaca externa, 2 em femoral e finalmente 1 dilatação de artéria poplítea (Fig. 7). Na evolução tivemos uma reestenose de artéria renal que foi redilatada, 1 oclusão precoce de artéria ilíaca primitiva, portanto uma patência a longo prazo de 92% para dilatações de ilíaca e finalmente a oclusão da poplítea com 2 meses de evolução. No geral das 18 obstruções dilatadas tivemos 2 oclusões representando 11% de oclusões e 1 reestenose, portanto um total de 17% de resultados insatisfatórios a longo prazo.

A patência a longo prazo foi de 83% para o total das obstruções dilatadas.

As complicações foram de espasmo com ausência ou grande diminuição de pulso distal por algumas horas em 1 dilatação de ilíaca externa direita e na dilatação de poplítea, mas em ambos os casos o pulso distal era normal no dia seguinte. Uma paciente desenvolveu um novo quadro de insuficiência renal aguda após a dilatação de uma artéria ilíaca primitiva que regrediu em 15 dias para o estudo anterior de sua insuficiência renal crônica.

Em todos os pacientes dilatados tivemos melhora clínica. Em 2 pacientes realizou-se cirurgia complementar de enxerto fêmoro-femoral, sendo que em 1 deles era o que estava previsto (Fig. 5) mas no outro a

indicação foi feita apenas pelo aspecto angiográfico da ilíaca direita após dilatação de ambas as ilíacas e como não havia gradiente, o pulso era normal e ao implantar-se o enxerto fêmoro-femoral o fluxo era normal da ilíaca direita através do enxerto ficando a dúvida se teria sido necessário. De qualquer maneira em ambos os pacientes evitou-se uma grande cirurgia (enxerto aorta-bifemoral) e realizou-se uma cirurgia muito mais simples (enxerto fêmoro-femoral).

A evolução clínica está esquematizada na figura 1 e tivemos 2 óbitos por causas não relacionadas ao tratamento por angioplastia utilizado ou pela doença, que motivou o emprego da angioplastia. É importante ressaltar que os pacientes apresentavam doença obstrutiva aterosclerótica difusa, sendo em geral pacientes de alto risco para procedimentos cirúrgicos e que o alívio sintomático inicial foi muito bom em 100% dos pacientes dilatados e persistente em 82% dos pacientes durante o período de estudo ou de sobrevivência dos pacientes.

Discussão

Estudos experimentais dos efeitos patológicos da angioplastia em artérias coronárias normais de cães, vasos ateroscleróticos de coelhos, artérias coronárias ateroscleróticas de cadáveres e artérias coronárias e femoral de pacientes, revelaram descamação das células endoteliais e deposição de uma camada de plaquetas e fibrina misturadas com ocasionais células vermelhas^(11,12).

O efeito de uma distensão da luz, produzida pela insuflação do balão, difere de caso para caso e os mecanismos evocados, baseados em trabalhos experimentais, observações de peças anatômicas ou em artérias de pacientes, que faleceram após angioplastia com sucesso ou complicadas, sugerem como mecanismo de ação uma ruptura da íntima, dissecação, dilatação e ruptura da média em lugar de simples compressão⁽¹¹⁻¹⁸⁾.

Waller⁽¹⁹⁾ em uma revisão anatomopatológica, propôs 5 mecanismos de ação para as angioplastias transluminares:

1. Compressão. Esse mecanismo estaria primordialmente atuando em placas moles ou recentes, onde o componente gorduroso é

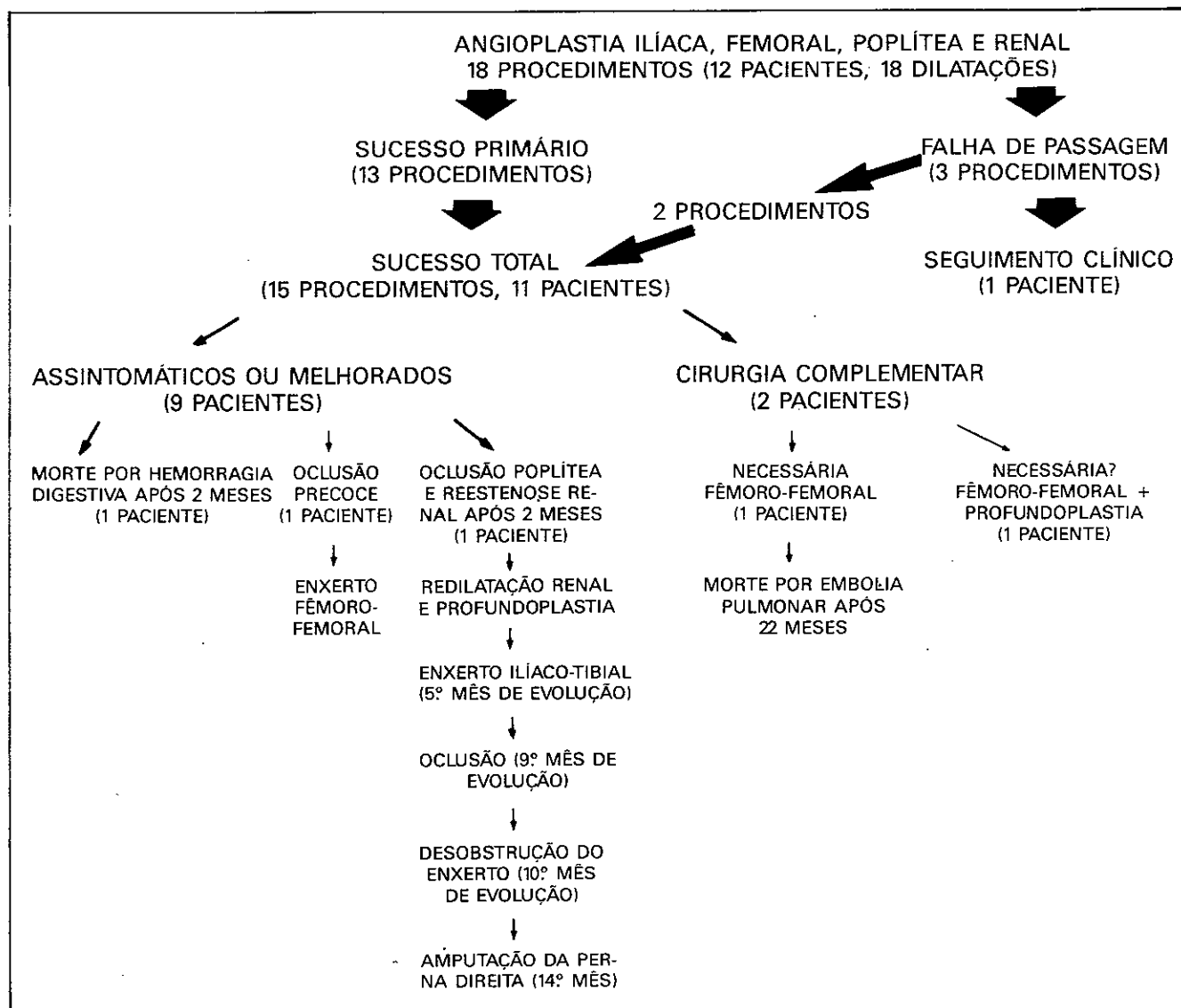


Fig. 1. Esquema representativo dos 18 procedimentos realizados e evolução clínica dos 12 pacientes a eles submetidos.

predominante sendo, entretanto, situação raríssima.

2. Ruptura de placa. A placa romperia no seu ponto de menor resistência, da luz arterial para a íntima espessada pela aterosclerose, em graus de profundidade variáveis até a ocasional ruptura total, com separação da íntima e da média. Isso criaria novos canais aumentando a luz da artéria. A cicatrização desses locais de ruptura, pode manter aumentada a luz da artéria, preservando o sucesso inicial ou reduzir seu diâmetro, provocando a reestenose.
3. Ruptura de placa, flaps intima

e dissecação localizada da média. Para se ter um aumento imediato no diâmetro de uma artéria ou um bom resultado mantido no tempo, há necessidade de uma completa ruptura da íntima com disrupção ou dissecação da média, com ocasionais "flaps" da íntima. Alguns trabalhos de acompanhamento de pacientes, têm demonstrado que o índice de reestenose é maior naqueles pacientes que não apresentam as linhas de ruptura e dissecação após as dilatações⁽²⁰⁾. Esse seria o principal mecanismo nas dilatações arteriais coronárias⁽¹⁴⁾.

4. Distensão do segmento da parede arterial normal. Um grande número de pacientes apresenta segmentos de parede arterial normal,

ao nível da lesão. Ao insuflar o balão, pode-se distender somente essa porção e obter-se um resultado imediato ótimo, porém com o passar do tempo poderia ocorrer a reestenose precoce ou tardia, simplesmente por haver voltado o tono do segmento distendido.

5. Distensão e compreensão. Esse seria o quinto mecanismo e ocorreria nos casos de lesões excêntricas, pouco compreensíveis, onde um balão de diâmetro maior que o da artéria, poderia distender o segmento normal e comprimir concomitantemente a placa.

Waller e col.^(21,22) descreveram como alterações precoces da angioplastia coronária dissecação da íntima e hemorragia na placa aterosclerótica.

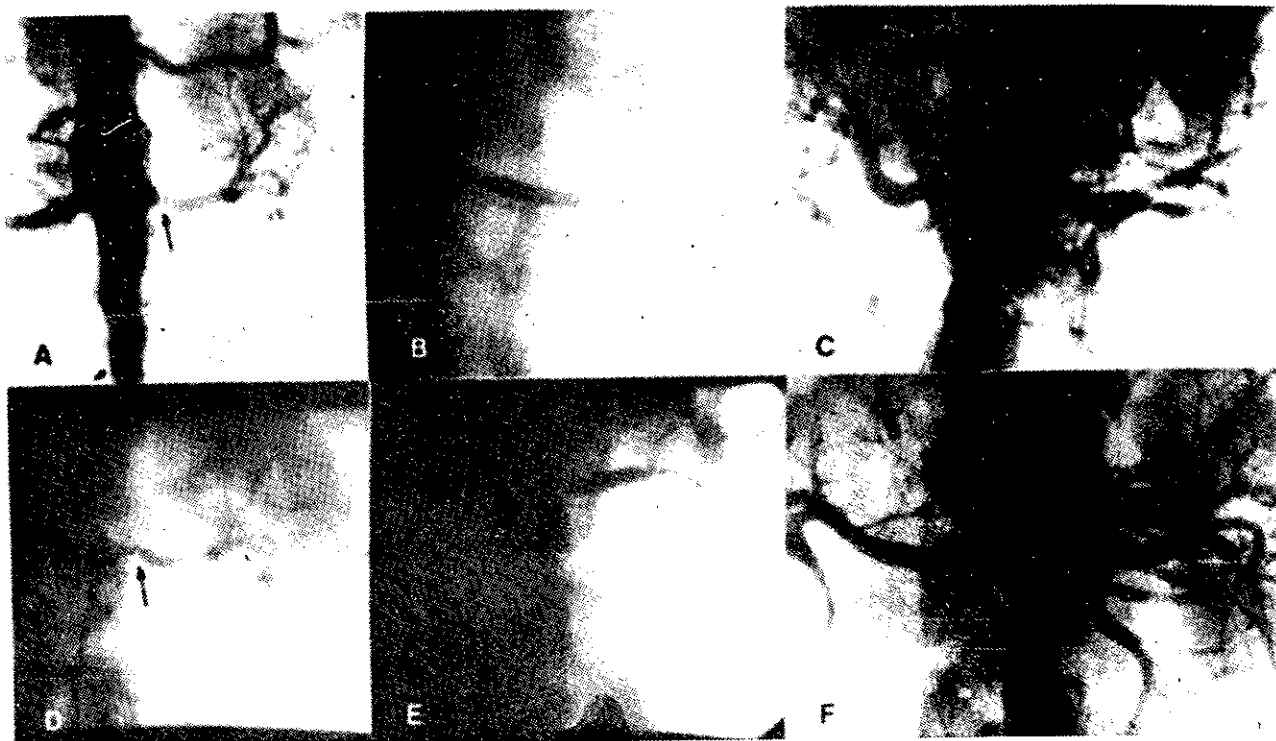


Fig. 2. Paciente n.º 8 submetido a dilatação e redilatação de artéria renal esquerda e a dilatação de artérias femoral superficial e poplítea direitas por hipertensão arterial e claudicação intermitente. A. Estenose severa proximal de artéria renal esquerda (seta). B. Balão de 5mm inflado na artéria renal esquerda, tendo a via de acesso sido feita via artéria umeral esquerda (em procedimento anterior não tínhamos ultrapassa-

do a obstrução em procedimento realizado via artéria femoral direita). C. Aspecto pós-angioplastia mostrando alívio da estenose da artéria renal esquerda com obstrução residual inferior a 30%, seguido de normalização da pressão arterial. D. Reestenose da artéria renal esquerda com obstrução severa no mesmo local anteriormente dilatado com concomitante volta do quadro de hipertensão arterial após 2 me-

ses da 1.ª dilatação. E. Redilatação da artéria renal esquerda por via femoral direita com balão de 7mm. F. Aspecto pós 2.ª dilatação mostrando apenas irregularidade discreta no início da artéria renal esquerda seguida de normalização das cifras tensionais, resultado esse mantido até hoje após 2 anos da 2.ª dilatação tanto do ponto de vista clínico quanto angiográfico.



Fig. 3. Paciente n.º 2 submetido a angioplastia de íliaca primitiva esquerda com balão de 8mm. O paciente apresentou alívio total dos sintomas após a dilatação vindo, entretanto, a apresentar oclusão precoce com 1 semana pós dilatação, sendo então encaminhado a enxerto fêmoro-femoral. A. Obstrução excêntrica subtotal de íliaca primitiva esquerda (seta). B. Aspecto pós dilatação com normalização do calibre do vaso, sendo visível, entretanto, linha de dissecação, que pode ter favorecido a oclusão com 1 semana.

Fig. 4. Paciente n.º 10 com obstruções severas de ilíacas primitivas esquerda e direita e claudicação intermitente de ambos os membros inferiores submetido a 2 procedimentos via artérias femorais esquerda e direita com acesso retrógrado, sendo a obstrução de ilíaca primitiva direita sido dilatada com balão de 6mm e obstrução da ilíaca primitiva esquerda sido dilatada sucessivamente por balão de 6mm e 10mm. Após 2 anos o resultado clínico e angiográfico está mantido. A. Obstrução severa da ilíaca primitiva direita que é obluída pela passagem do catéter angiográfico e obstrução severa de 90% da ilíaca primitiva esquerda (setas). B. Aspecto pós dilatações com obstrução residual discreta da ilíaca primitiva direita e eliminação da obstrução da ilíaca primitiva esquerda.

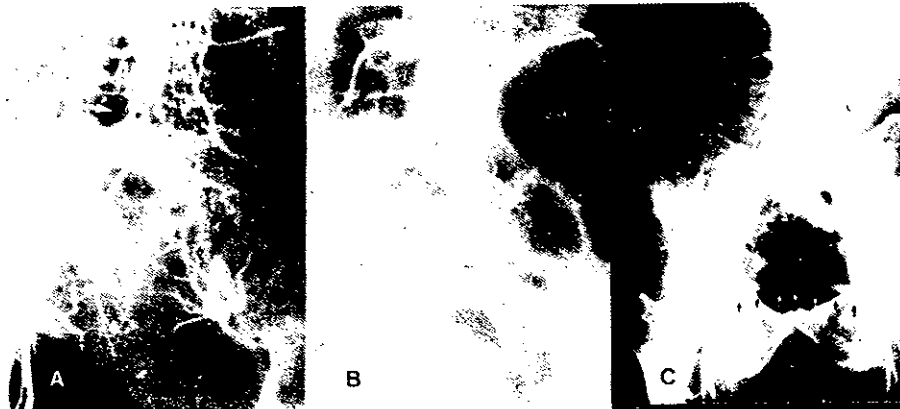
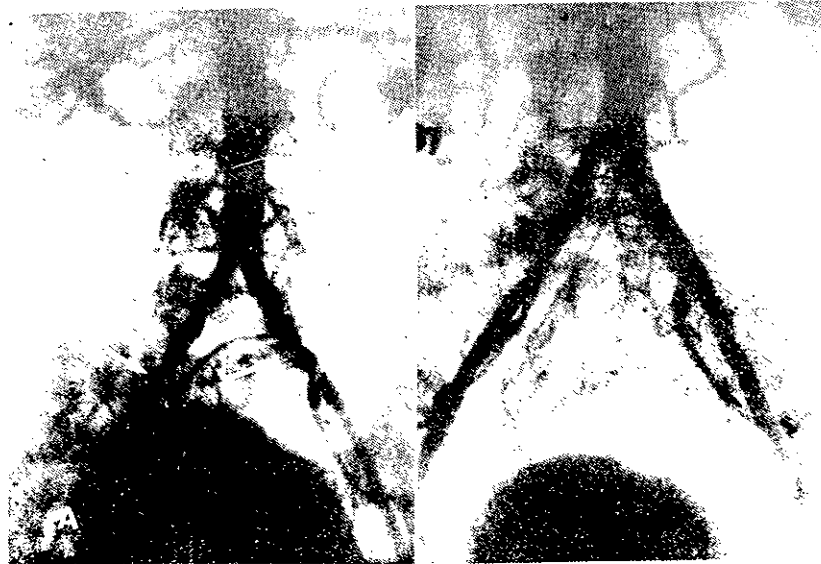


Fig. 5. Paciente n.º 1 com obstrução severa da ilíaca primitiva direita e oclusão da ilíaca primitiva esquerda. Por ser paciente de alto risco para a cirurgia de enxerto aorta-bifemoral devido a obstruções de carótidas e obstruções severas e difusas de coronárias direita e esquerda com importante disfunção ventricular esquerda foi proposto a dilatação da ilíaca primitiva direita para posterior

realização de simples cirurgia de enxerto fêmoro-femoral. O paciente veio a falecer por insuficiência cardíaca e embolia pulmonar 22 meses após o procedimento, sendo que tanto a angioplastia como o enxerto fêmoro-femoral, funcionavam normalmente. A. Obstrução severa de 90% no início da ilíaca primitiva direita (seta) e oclusão de ilíaca primitiva esquerda na origem com enchi-

mento por circulação colateral das ilíacas externa e interna esquerdas. B. Aspecto pós dilatação com balão de 8mm com obstrução residual discreta inferior a 50% no início da ilíaca primitiva direita. C. Enxerto fêmoro-femoral (setas pequenas).

ca no local da angioplastia. Não observaram, entretanto, alteração morfológica de significado atribuível a angioplastia transluminal coronária em pacientes que faleceram 80 dias após a angioplastia.

Mittal e col.⁽²³⁾ encontraram como alteração precoce em artéria pós-angioplastia os achados de Block e col.^(11,12) e como alterações tardias, ruptura da íntima com deposição e

organização de fibrina e fissura da lâmina elástica e da média com tecido fibroso intimal sobre a área de ruptura e estendendo-se até a lâmina elástica interna.

Van Andel e col.⁽²⁴⁾ relataram a evolução de seus pacientes de angioplastia ilíaca seguidos por um período de 1 a 7 anos nos quais encontraram uma patência cumulativa de 90% e reestenose em 7% dos pa-

cientes, que foram redilatados. Apenas 2% dos pacientes apresentaram complicações, que foram hematomas maiores em 2 ocasiões e 1 aneurisma e 1 falso aneurisma.

Galino e col.⁽²⁵⁾ seguiram seus pacientes submetidos a angioplastia das artérias dos membros inferiores por 5 anos. Para artéria ilíaca tiveram uma patência inicial de 95%, após 1 ano de 86% e após 5 anos de

Fig. 6. Curvas de pressão arterial do paciente n.º 1 descrito na Fig. 5. Na parte superior da figura gradiente sistólico de 60mmHg entre aorta e femoral direita pré dilatação. Na parte inferior da figura eliminação do gradiente pós dilatação evidenciado no recuo de aorta e femoral direita.

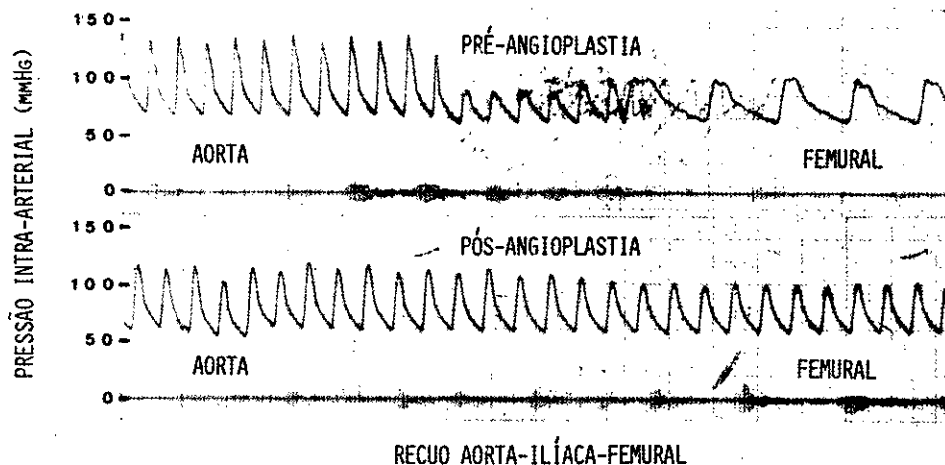
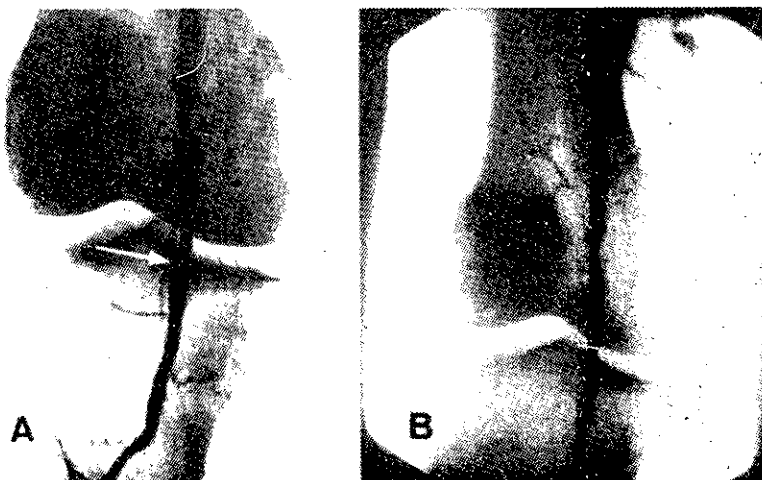


Fig. 7. Paciente n.º 8 descrito na figura 2 e submetido a dilatação de artérias renal esquerda e femoral superficial e poplítea direita. A. Obstrução subtotal da poplítea direita (seta). B. Obstrução residual discreta inferior a 50% pós dilatação com balão de 4mm.



83%. Para a artéria femoral a patência inicial foi de 87%, após 1 ano de 61% e após 5 anos de seguimento de 58%. O percentual de patência não se alterou significativamente após 1 ano nesse grupo de pacientes. Houve importante melhora clínica nos pacientes que obtiveram sucesso na dilatação com persistência da melhora sintomática a longo prazo na maioria deles. O percentual da reestenose ou reoclusão foi de 20%, sendo que desse grupo 63% foram submetidos a nova angioplastia com sucesso e os outros permaneceram em tratamento clínico ou foram operados. Houve um percentual de 8% de complicações que foram bem mais frequentes nas dilatações de artérias femorais que nas ilíacas, e ocorrerem em percentual decrescente de aparecimento hematoma, dissecação, embolia e espasmo, sendo que espasmo não foi relatado em angioplastia ilíaca. Foi necessário inter-

venção cirúrgica em 1,9% dos pacientes mas não houve complicação fatal ou amputação resultante diretamente da angioplastia.

Gardiner Jr. e col.⁽²⁶⁾ obtiveram um sucesso primário de 95% em angioplastia de ilíaca comum, de 91% em ilíaca externa, de 92% em femoral superficial e de 81% em poplítea e artérias distais e de 82% em artéria renal. Quanto as complicações a mais frequente foi hematoma no local da função. A complicação mais importante foi a oclusão arterial aguda atribuída a trombose, que ocorreu em 2% dos casos. A passagem subintimal do fio-guia ou do catéter ocorreu também em 2% dos casos e também podem comprometer a luz do vaso. A frequência da dissecação arterial após a insuflação do balão foi de 1%, a da embolia distal foi de 1,5% e a ruptura de parede da artéria foi rara ocorrendo na frequência de 0,4%. As complicações foram

de 2 a 4 vezes mais frequentes na angioplastia renal e na angioplastia distal da poplítea e tibiais comparadas com a angioplastia iliofemoral. O menor índice de sucesso e o maior percentual de complicações foram atribuídos a maior dificuldade técnica e maior importância do espasmo.

A angioplastia renal pode ser feita por via femoral, através de punção da artéria femoral, ou via axilar ou umeral, através punção ou dissecação da artéria axilar ou dissecação da artéria umeral⁽²⁷⁾. A via axilar ou umeral estaria indicada sobretudo quando as artérias renais emergem em acentuado ângulo agudo caudal com a aorta⁽²⁷⁾.

Nos nossos pacientes utilizamos em primeiro lugar o acesso por via femoral. Em um dos pacientes no qual não conseguimos ultrapassar a lesão por via femoral, num segundo procedimento, agora por via umeral esquerda ultrapassamos e dilatamos

a lesão.

As obstruções renais secundárias à hiperplasia fibromuscular apresentam melhor resultado que as obstruções secundárias à aterosclerose^(27,28). Já entre as obstruções secundárias à aterosclerose, pode-se prever bom resultado naquelas localizadas e isoladas, enquanto nas obstruções do óstio da artéria renal causadas por grandes placas da aorta abdominal que envolvem a origem da artéria renal, as chances de sucesso são menores⁽²⁷⁾. Também em crianças e adolescentes o resultado varia com a localização, sendo melhor em obstruções localizadas na parte média e distal da artéria renal⁽²⁹⁾.

Nos nossos pacientes analisados de forma conjunta, tivemos um sucesso primário de 81% e um sucesso na segunda tentativa de 100% com um sucesso total de 92%, onde foi atingido o objetivo pretendido. Ressaltamos o excelente resultado obtido na dilatação de artéria ilíaca cuja patência a longo prazo nos nossos casos foi de 92%. A patência a longo prazo do total das lesões dilatadas foi de 83%.

Obtivemos ainda, excelente resultado clínico, com diminuição ou abolição da claudicação intermitente ou cicatrização das lesões isquêmicas nas obstruções das artérias dos membros inferiores e normalização da pressão arterial nos pacientes com obstruções de artéria renal.

Tivemos apenas 2 complicações menores ligadas diretamente ao procedimento com alguma expressão clínica, que foram 2 episódios de espasmos sendo 1 em angioplastia ilíaca e 1 em angioplastia poplítea, que tinham regredido em 24 horas.

Concluímos pelo excelente resultado obtido e pelo baixo percentual de complicações, ressaltando que esse grupo de paciente era composto de pacientes de alto risco cirúrgico e acometidos de doença obstrutiva aterosclerótica, acometendo vários setores do sistema arterial.

Summary

In the period of 5 years from August, 1984 to July, 1989 12 patients were submitted to 18 procedure of peripheral angioplasty and 18 dilatations were realized. There was primary success in 13 procedures with failure in 3 others and of these

2 new attempts were realized both them with success. We had a primary success of 81 per cent and a secondary success of 100 per cent. The objective intended was gotten in 11 of the 12 patients, so a total success in 92 per cent of the patients.

Eighteen obstruction were successful dilated been 3 in renal artery, 9 in commun iliac artery, 3 in external iliac artery, 2 in superficial femoral artery and 1 in popliteal artery. In the evolution we had a reestenosis of a renal artery, a precocious occlusion of a commun iliac artery, so a long-term patency of 92 per cent for the iliac artery angioplasty and a occlusion of the popliteal artery with 2 months of evolution. We had 2 occlusion (11 per cent) and reestenosis been a total of 17 per cent of long-term unsatisfactory results. The long-term patency of the dilated obstructions was 83 per cent.

We had two episodes of spasm in the site of angioplasty being 1 in a external iliac artery and the other in a popliteal artery. The two deaths in the clinic evolution were unrelated with the angioplasty treatment or with the local illness that indicated the dilation.

In conclusion we got a good symptomatic improve in 100 per cent of the patients successfully dilated and 82 per cent of the patients presented good long-term results.

Referências bibliográficas

- Dotter, C. T.; Judkins, M. P.: Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation* 30: 654, 1964.
- Gruentzig, A. R.; Hopff, H.: Perkutane rekanalization chronischer arterieller Verschlüsse mit einem neuen dilatation-katheter. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 99: 2502, 1974.
- Gruentzig, A. R.: Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1: 263, 1978.
- Simpson, J. B.; Baim, D. S.; Robert, E. W.; Harrison, D. C.: A new catheter system for coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 49: 216, 1982.
- Wholey, M. H.: Advances in balloon technology and reperfusion devices for peripheral circulation. *Am. J. Cardiol.* 61: 87G, 1988.
- Tegtmeyer, C. J.; Kellum, C. D.; Kron, I. L.; Mentzer Jr, R. M.: Percutaneous transluminal angioplasty in the region of aortic bifurcation. *Radiology* 157: 661, 1985.
- Figueira, H. R.; Villella, R. A.; Labrunie, P.; Peixoto, E. C. S.; Andrea, J. C. M.; Baptista, E. M.; Barbosa, R. C. P.: Angioplastia transluminal percutânea na região da bifurcação aórtica. Técnica do duplo balão. *Rev. SO-CERJ* 2: 22, 1989.
- Peixoto, E. C. S.; Baptista, E. M.; Godoy, M. G.; Vieira, W. M.; Barros Filho, C. M.; Mesquita, L. C. S.; Antunes, R. M. P.; Chaves, E. L.; Piedade, M. M.; Murad, H.: Terapia invasiva em hemodinâmica e radiologia invasiva. *Revista do 4º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro*, 1987, p. 33.
- Peixoto, E. C. S.; Baptista, E. M.; Godoy, M. G.; Vieira, W. J. M.; Barros Filho, C. M.; Mesquita, L. C. S.; Antunes, R. M. P.; Lemos, V. L. S.; Piedade, M. M.; Murad, H.: Terapia invasiva em hemodinâmica e radiologia intervencionista. *Angioplastia renal, ilíaca, femoral e poplítea. Embolização*. *Arq. Bras. Cardiol.* 49 (Supl. I): 107, 1987.
- Antunes, R. M. P.; Peixoto, E. C. S.; Baptista, E. M.; Vieira, W. J. M.; Piedade, M. M.: Angioplastia renal, ilíaca, femoral e poplítea. *Estudo prospectivo*. *Arq. Bras. Cardiol.* 51 (Supl. I): 56, 1988.
- Block, P. C.; Baughman, K. L.; Pasternak, R. C.; Fallon, J. T.: Transluminal angioplasty: correlation of morphologic and angiographic findings in a experimental model. *Circulation* 61: 778, 1980.
- Block, P. C.; Myler, R. K.; Stertzer, S.; Fallon, J. T.: Morphology after transluminal angioplasty in human beings. *N. Engl. J. Med.* 305: 382, 1981.
- Catanheda-Zuniga, W. R.; Formarek, A.; Todavathy, M.: The mechanism of balloon angioplasty. *Radiology* 135: 565, 1980.
- Block, P. C.; Fallon, J. T.; Elmer, D.: Experimental angioplasty. Lessons from the laboratory. *Am. J. Radiol.* 135: 907, 1980.
- Faxon, D. P.; Weber, V. J.; Hauderschild, C.; Gottsman, S. B.; McGovern, W. A.; Ryan, T. J.: Acute effects of transluminal angioplasty in three experimental models of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 2: 125, 1982.
- Sanborn, T. A.; Faxon, D. P.; Hauderschild, C.; Gottsman, S. B.; Ryan, T. J.: The mechanism of transluminal angioplasty: evidence for formation of aneurysm in experimental atherosclerosis. *Circulation* 68: 1136, 1983.
- Morais, C. F.; Lopes, E. A.; Checchi, H.; Ariê, S.; Pillegi, F.: Percutaneous transluminal coronary angioplasty. Histopathological analysis of nine ne-

- autopsy cases. Virchows Archiv. A. 410: 195, 1986.
18. Ariê, S.; Checchi, H.; Rati, M. A. N.; Peixoto, E. C. S.: Angioplastia coronária in Carvalho, V. B.; Macruz, R.: Cardiopatia inquémica: Aspectos de importância clínica, Sarvier, São Paulo, 1989, p. 475.
 19. Waller, B. F.: Pathology of new interventions used in the treatment of coronary heart disease. Curr. Probl. Cardiol. 11: 669, 1986.
 20. Leimgruber, P. P.; Roubin, G. S.; Hollman, J.; Cotsonis, G. A.; Meier, B.; Douglas, J. S.; King III, S. B.; Grüntzig, A. R.: Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single vessel disease. Circulation 73: 710, 1986.
 21. Waller, B. F.; McManus, B. M.; Gorfinkel, J. H.; Kishel, J. C.; Schmidt, E. C. H.; Kent, K. M.; Roberths, W. C.: Status of the major epicardial coronary angioplasty. Analysis of 3 necropsy patients. Am. J. Cardiol. 51: 81, 1983.
 22. Waller, B. F.; Gorfinkel, H. J.; Dillon, J. C.; Girod, P. A.; Rothbaum, D. A.: Morphologic observations in coronary arteries, aortocoronary saphenous vein bypass grafts and infarct following balloon angioplasty procedures. Cardiol. Clin. 2: 593, 1984.
 23. Mittal, V.; Karl, E. M.; Atkinson, J. B.; Virmani, R.: Early and late morphologic changes after transluminal balloon angioplasty of the iliac arteries. Am. J. Cardiol. 58: 182, 1986.
 24. Van Andel, G. J.; Van Erp, W. F. M.; Krepel, V. M.; Breslau, P. J.: Percutaneous transluminal dilatation of the iliac artery: Long-term results. Radiology 156: 321, 1985.
 25. Gallino, A.; Mahler, F.; Probst, P.; Nachbur, B.: Percutaneous transluminal angioplasty of the arteries of the lower limbs: a 5 year follow-up. Circulation 70: 619, 1984.
 26. Gardiner Jr., G. A.; Meyerovitz, M. F.; Stokes, S. R.; Clouse, M. E.; Harrington, D. P.; Bettmann, M. A.: Complications of transluminal angioplasty. Radiology 159: 201, 1986.
 27. Tegtmeier, C. J.; Sos, T. A.: Techniques of renal angioplasty. Radiology 161: 577, 1986.
 28. Srur, M. F.; Sos, T. A.; Seddekni, S.; Cohn, D. J.; Rozenblit, G.; Wetter, E. B.: Intimal fibromuscular dysplasia and Takayasu arteritis: Delayed response to percutaneous transluminal renal angioplasty. Radiology 157: 657, 1985.
 29. Mali, W. P. T. M.; Puijlaert, C. B. A. J.; Kouwensberg, H. J.; Klinge, J.; Dckerwolche, R. A. M. G.; Geijskes, B. G.; Overbosch, E. H.; Rosenbusch, G. J. E.; Ludwig, W. W.; Feldberg, M. A. M.: Percutaneous transluminal renal angioplasty in children and adolescents. Radiology 165: 391, 1987.

Caro colega Cardiologista,

**A Revista da Socerj está aberta
à sua experiência. Envie-nos seus
trabalhos para publicação.**

Nunca houve tamanha facilidade.

O editor

Revista da *SOCERJ*

**A experiência da Cardiologia do
Rio de Janeiro.**

Resultados imediatos e tardios da dupla troca valvar mitro-aórtica por prótese mecânica

Early and late results in combined mitral and aortic replacement by mechanical prosthesis

Roberto Hugo da Costa Lins, João Mansur Filho, Mario Canetti, Odilon Nogueira Barbosa, Paulo Samuel Santos F.^o, Ary Ribeiro, Sergio Caminha, Marciano Carvalho

Trabalho realizado nos Serviços de Cardiologia e de Cirurgia Cardíaca do Hospital dos Servidores do Estado — INAMPS, RJ.

Endereço para correspondência: Roberto Hugo da Costa Lins, Serviço de Cardiologia, Hospital dos Servidores do Estado, CEP 20300, Rio de Janeiro, RJ.

Rev. SOCERJ 2: 41-45, 1989.

Resumo

Quarenta pacientes foram submetidos a dupla troca valvar mitral e aórtica por prótese mecânica e em 4 deles também foi realizada a plastia tricuspídea. A mortalidade precoce foi de 10% (4 pacientes). Dos 36 sobreviventes conseguimos acompanhar 33 num período total de 6 anos. Durante este "follow-up" a letalidade foi de 12% (4 pacientes).

Foram observadas as seguintes complicações: 2 acidentes hemorrágicos (sem óbito) e 2 endocardites infecciosas que foram ao óbito.

Houve melhora significativa da classe funcional após a cirurgia, com retorno da grande maioria dos pacientes às suas atividades habituais. No pré-operatório havia igual número de pacientes (42,5%) nas classes funcionais III e IV e no pós-operatório 85% dos pacientes estavam em classe funcional I.

Os autores concluem que a baixa mor-

talidade cirúrgica em grupo de pacientes de alto risco, submetidos a cirurgia cardíaca de grande porte e os excelentes resultados a longo prazo da dupla troca mitro-aórtica por prótese mecânica.

É importante assinalar a ausência de episódios tromboembólicos e o baixo índice de acidentes hemorrágicos na nossa casuística.

Introdução

No início da cirurgia cardíaca a dupla troca valvar mitro-aórtica tinha mortalidade hospitalar elevada, muitas vezes acima de 20%⁽¹⁻³⁾. Tal fato era determinado principalmente pelo adiamento da decisão de operar o paciente, até que a insuficiência cardíaca ficasse incontrolável com o tratamento clínico. Assim, as péssimas condições hemodinâmicas dos pacientes que chegavam à sala de cirurgia tinham como consequência um elevado índice de mortalidade operatória⁽¹⁾. Tanto é verdade, que na experiência mundial, a maior causa de morte nesta cirurgia era o baixo débito cardíaco, resultado de uma doença valvar de longa duração com descompensação miocárdica grave⁽¹⁾.

Por outro lado, ainda existe controvérsia sobre o tipo de prótese a ser empregada. A durabilidade maior da prótese mecânica, evitando um segundo ato cirúrgico é colocada con-

tra a ausência de acidentes tromboembólicos proporcionada pelas próteses biológicas no controvertido debate⁽³⁾.

Alguns cirurgiões foram desestimulados a utilizar prótese mecânicas, devido ao elevado número de acidentes tromboembólicos e hemorrágicos.

Observa-se atualmente grande melhora nos resultados cirúrgicos da dupla troca valvar mitro-aórtica, com uma mortalidade hospitalar e precoce abaixo de 10%⁽⁴⁾. No entanto a troca valvar múltipla ainda é um grande desafio aos cirurgiões cardíacos não somente por requerer um maior tempo de circulação extracorpórea como também por lidar com pacientes com um grau maior de descompensação cardíaca⁽¹⁾.

No presente trabalho analisamos os resultados imediatos e tardios obtidos com o duplo implante de próteses mecânicas nas posições aórticas e mitral em 40 pacientes consecutivos operados no Hospital dos Servidores do Estado.

Material e métodos

No período compreendido entre agosto de 1982 a julho de 1988, 40 pacientes foram submetidos a dupla troca mitro-aórtica por prótese mecânica no Hospital dos Servidores do Estado — RJ. Em 4 deles também foi realizada a plastia tricuspí-

dea. Em 37 pacientes implantou-se a prótese de disco Björk-Shiley e nos outros 3 a prótese de Duromedics.

Havia 20 pacientes do sexo masculino e a idade média foi de 28,6 anos (11 a 61 anos). A grande maioria dos pacientes (80%) tinha doença reumática; seguida por endocardite infecciosa em 15%. A doença básica era desconhecida em 5% dos pacientes (Tabela I).

No que diz respeito à disfunção valvar, houve predomínio da combinação de insuficiência aórtica com insuficiência mitral em 55% dos casos (Tabela II).

Os pacientes foram submetidos a investigação diagnóstica através dos métodos complementares usuais (eletrocardiograma, Rx de tórax, ecocardiograma, fonocardiograma e exames laboratoriais de rotina). Em todos os pacientes (exceto em 4 casos de urgência) foram realizados cateterismo direito e esquerdo com angiografia. Em todos os pacientes pelo menos uma das lesões foi classificada como grave e a outra no mínimo moderada. Cirurgia de urgência foi realizada em 10% dos pacientes. A classe funcional no pré-operatório demonstrava que 85% dos pacientes estavam com estágio III e IV (NYHA).

O "follow-up" foi realizado em sistema ambulatorial, com visitas trimestrais nos dois primeiros anos e de 4/4 meses nos anos subsequentes, com controles periódicos do uso de dicumarínicos. Os exames complementares foram feitos, salvo intercorrência, de acordo com o esquema da figura 1.

As operações foram realizadas com circulação extracorpórea, hipotermia a 20°C e proteção miocárdica com hipotermia tópica e cardioplegia contínua sangüínea (anterógrada ou retrógrada pelo seio coronário). As próteses aórticas foram suturadas com pontos simples interrompidos de Tycron e as próteses mitrales com pontos em U com "pledgets" de Dacron. Nos casos de endocardite "pledgets" também foram usados na aorta. Após a cirurgia o paciente era transferido para a unidade de cuidados intensivos, com monitorização hemodinâmica por 1 a 2 dias. Após retirada dos drenos torácicos era realizada heparização venosa contínua até a anticoagulação oral adequada.

A terminologia aqui empregada

TABELA I
Etiologia das lesões orovalvares

Doença básica	%
Febre reumática	80
Endocardite infecciosa	15
Desconhecida	5

TABELA II
Distribuição das disfunções valvares

Disfunção valvar	%
IA + IM	55
IA + EM	32,5
IA + IM + IT	10
EA + IM	2,5

EA = estenose aórtica, EM = estenose mitral, IA = insuficiência aórtica, IT = insuficiência tricúspide

obedece às definições previamente publicada^(5,6)

MORTALIDADE OPERATÓRIA E PRECOCE — A primeira é a morte na sala de cirurgia e a segunda inclui todas as mortes dentro de 30 dias após a cirurgia.

HEMORRAGIA POR ANTICOAGULANTE — Qualquer sangramento não traumático que necessite de admissão hospitalar, transfusão ou que ocasione a morte do paciente.

ENDOCARDITE EM VALVA PROTÉTICA — 1. Infecção documentada (macroscopicamente, microscopicamente ou por culturas positivas) da prótese ou tecido anular. 2. Quadro clínico de endocardite infecciosa com hemoculturas positivas em 2 amostras, sem origem infecciosa aparente a não ser o coração.

"LEAK" PERIPROTÉTICO — Inclui todos os "leak" periprotéticos que possam necessitar de reoperação ou que ocasionem a morte do paciente mas sem evidência de endocardite.

FALHA MECÂNICA — Qualquer alteração da integridade da estrutura da prótese.

Resultados

MORTALIDADE PRECOCE — A mortalidade precoce da dupla troca

valvar mitro-aórtica por prótese mecânica foi de 4 pacientes (10%). A maior causa de morte nestes pacientes foi por baixo débito cardíaco (Tabela III).

MORTALIDADE TARDIA E "FOLLOW-UP" — Dos trinta e seis pacientes conseguimos o "follow-up" de 33 pacientes (91,6%) que consideramos bom para o nosso meio. Houve um seguimento médio de 38,7 meses (2 meses a 72 meses) (Tabela III).

Nesses 6 anos de acompanhamento ocorreram quatro mortes (12%) com uma sobrevivência de 88%. Um dos óbitos ocorreu aos 3 meses após a cirurgia (morte súbita); outros dois óbitos aos 33 e 41 meses por endocardite infecciosa protética e o último aos 33 meses com quadro de pneumonia aguda com choque séptico (Fig. 2).

Todos os pacientes usaram dicumarínico na tentativa de manter a atividade de protrombina entre 25 e 30%.

Ocorreram apenas dois acidentes hemorrágicos, caracterizados por hemorragia digestiva, logo controlados por tratamento clínico.

Os dois pacientes com endocardite infecciosa faleceram. Não houve

Exames	Meses																	
	01	03	06	09	12	15	18	21	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
Dados clínicos	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hemograma	○	○	○	○	○				○			○			○			○
Contagem reticulócitos	○	○	○	○	○				○			○			○			○
Atividade protrombina	○	○	○	○	○				○			○			○			○
Glicose/creatinina/uréia	○	○	○	○	○				○			○			○			○
TGO/TGP/LDH	○	○	○	○	○				○			○			○			○
Haptoglobina	○	○	○	○	○				○			○			○			○
Bilirrubinas	○	○	○	○	○				○			○			○			○
RX do tórax	○	○			○				○			○			○			○
ECG	○	○	○	○	○				○			○			○			○
Ecocardiograma			○		○							○						○
Fonocardiograma			○		○							○						○

Fig. 1. Rotina de avaliação de prótese mecânica.

nenhum caso de "leak" periprotético, falha mecânica e nem de acidente tromboembólico (Tabela IV).

No pré-operatório encontramos 15% dos pacientes em classe funcional II (N.Y.H.A.) e 42,5% em cada uma das classes III e IV (Fig. 3).

Houve grande melhora da qualidade de vida, redução da medicação previamente usada e retorno da grande maioria dos pacientes ao trabalho. Notamos redução dos diâmetros cavitários e melhora da função ventricular avaliados seriadamente, conforme nosso protocolo ambulatorial.

Comentários e conclusões

A dupla troca valvar mitro-aórtica continua a apresentar um desafio aos cirurgiões cardíacos, apesar da diminuição da mortalidade cirúrgica e um considerável aumento na sobrevivência destes pacientes⁽⁷⁾. Sem dúvida, a melhora nos métodos de proteção miocárdica, do desenho das próteses e os cuidados intensivos no per e pós operatórios contribuíram para melhorar os resultados neste grupo de pacientes.

A mortalidade precoce de 10% encontrada em nossa série é considerada satisfatória em relação a outros centros, principalmente se analisarmos que na nossa casuística havia um grande número de pacientes

TABELA III
Resultados de dupla troca mitro-aórtica

Variável	n.	%
Total de pacientes	40	100
Mortalidade precoce	4	10
"Follow-up"	33	91,6
Perda do "follow-up"	3	8,4
Média do "follow-up"	38,7	—
(2 a 72 meses)		

n = número

TABELA IV
Complicações tardias

Complicação	Pacientes (n)	Óbitos (n)
Acidentes hemorrágicos	2	0
Endocardite infecciosa	2	2

n = número

com grave disfunção ventricular.

West e col.⁽²⁾, relataram uma taxa de mortalidade precoce de 21% que recentemente caiu para 12%, provavelmente devido a melhora da proteção miocárdica.

Em 1981, Karp e col., relataram uma taxa de mortalidade precoce de 14% com a prótese de Björk-Shiley, enquanto outros autores encontra-

ram uma taxa de mortalidade de 7,9% para o disco côncavo-convexo^(8,9).

Na série descrita por Donahoo e col.⁽¹⁾, houve uma mortalidade precoce de 15,3% (10 em 65 pacientes) e entre estes pacientes não houve nenhuma morte com os que estavam em classe funcional II e morreram 4 pacientes (8,3%) daqueles em

classe funcional III (48 pacientes), entretanto, na classe funcional IV havia uma mortalidade de 50% (6 de 12 pacientes). Recentemente com o uso apenas de prótese Menostrut de Björk Shiley houve uma redução da mortalidade para 6,5%⁽¹⁰⁾.

Em resumo, a mortalidade precoce para a dupla troca valvar mitro-aórtica varia segundo os dados da literatura de 5 a 20%.^(8,11-15)

Em quase todas as séries, a análise das mortalidades precoce e tardia, sugere que a dupla troca valvar continua a ter um risco um pouco maior do que a troca de uma só valva. Isto indubitavelmente, decorre de uma combinação de fatores, tais como: grau avançado de descompensação cardíaca, prolongamento dos tempos de isquemia e de circulação extracorpórea e fatores técnicos relacionados a dupla troca.

Os fatores de risco mais importantes em nossa série foram a grande limitação da classe funcional por disfunção ventricular esquerda importante e a combinação de duas lesões regurgitantes (insuficiência aórtica e mitral); esta combinação foi encontrada em 65% dos nossos doentes operados. O reparo concomitante da valva tricúspide não parece ser um fator de risco adicional⁽³⁾.

Em nossa série, mesmo com um grupo de pacientes de alto risco, houve uma grande melhora da qualidade de vida. A queda da mortalidade precoce, um acompanhamento ambulatorial orientado para este tipo de paciente e a grande melhora da classe funcional têm estimulado os cardiologistas a encaminharem os pacientes mitro-aórticos para o tratamento cirúrgico mais precocemente.

A superioridade da troca valvar sobre o tratamento médico está firmemente estabelecido,^(16,17). A melhora e em alguns casos a normalização da capacidade funcional tem sido demonstrado em vários estudos^(18,19). Um melhor resultado da cirurgia de troca valvar pode ser alcançado por um ótimo tratamento pré-operatório e cirúrgico, pelo aperfeiçoamento das próteses e uma função miocárdica mais preservada no momento do procedimento cirúrgico.

Os resultados dos nosso "follow-up" demonstram que um bom controle pós-operatório pode prevenir os acidentes tromboembólicos e hemorrágicos. Isto poderá estimular o

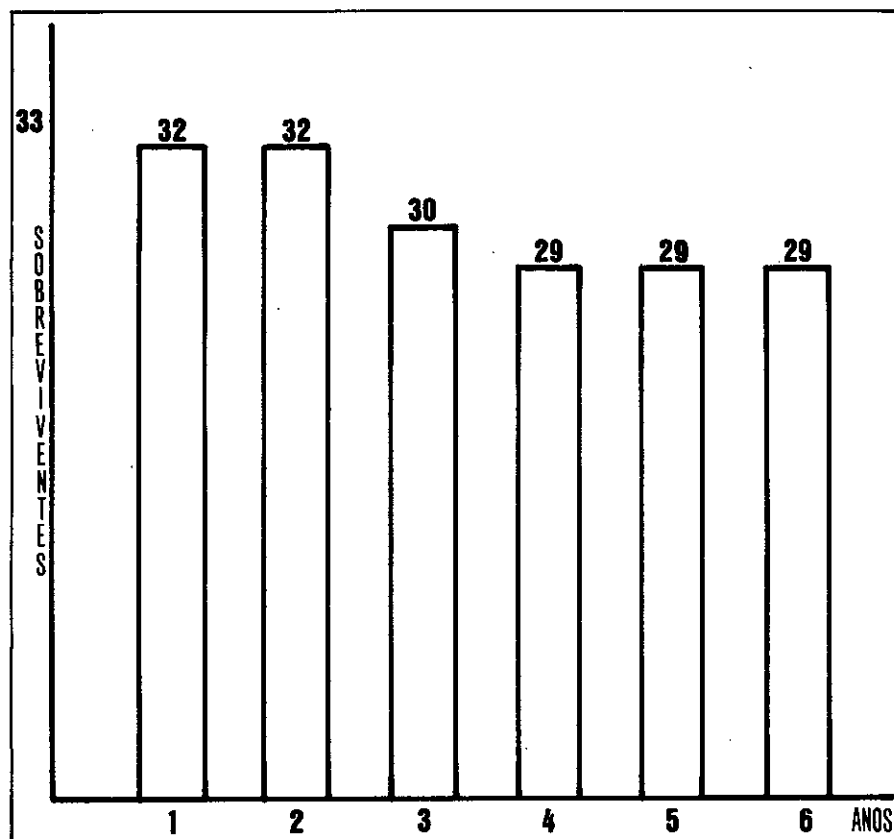


Fig. 2. Mortalidade tardia.

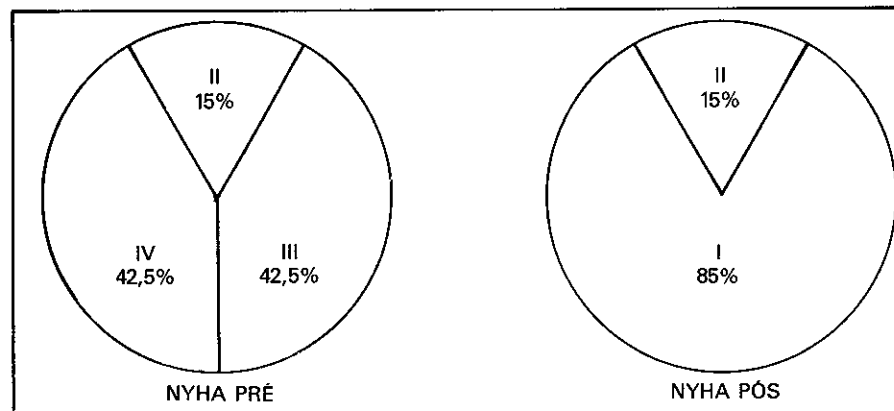


Fig. 3. Classe funcional dos pacientes no pré e no pós-operatório. NYHA = New York Heart Association, pós = pós-operatório, pré = pré-operatório, I = Classe funcional (CF) I segundo a NYHA, II = CF II segundo a NYHA, III = CF III segundo a NYHA, IV = CF IV segundo a NYHA.

uso de prótese mecânicas em um maior número de pacientes em nosso meio. O número maior de prótese não deve preocupar em demasia o cardiologista, pois que, o elemen-

to mais importante na determinação do risco cirúrgico, é a função miocárdica do paciente.

Summary

A review is presented of forty patients consecutively operated for combined aortic and mitral valve disease. All patients received a mitral plus an aortic mechanical prosthesis. In four patients the tricuspid valve was repaired. The inserted valves totalled 80. All but three patients received Björk Shiley tilting disc. The 3 other received Duromedics

prosthesis.

The overall early mortality rate was 10%, 33 surviving patients were followed. The total "follow-up" was 6 years, with an average of 38,7 months (2 to 72 months). We observed excellent symptomatic results. All patients had a poor preoperative condition (85% NYHA class III and IV) and 85% of patients were in NYHA class I during the "follow-up".

We have no tromboembolic events and only two complications related to anticoagulant therapy, successfully controlled. Two patients died by infective endocarditis.

The low hospital mortality and the substantial clinical benefit to the patients undergoing combined aortic and mitral valve replacement encouraged earlier operative intervention. The freedom of tromboembolic events argument in favor of mechanical prosthesis.

Referências bibliográficas

1. Donahoo, J. S.; Lechman, M. J.; Mac Vaughn III, K.: Combined Aortic and Mitral Valve Replacement in Symposium on Cardiac Valve Surgery. *Cardiology Clinics* 3, 1985, p. 417.
2. West, P. N.; Fergusson, T. B.; Clark, R. E. et al.: Multiple Valve Replacement: Changing Status. *Ann. Thorac. Surg.* 26: 32, 1978.
3. Kirklin, V. W.; Barrat-Boyes, B. G.: Combined aortic and mitral valve disease with or without tricuspid valve disease in Cardiac Surgery. John Wiley & Sons Ed., 1986, p. 431.
4. Aberg, B.; Henze, A.; Björk, V. O.: Combined aortic and mitral valve replacement with the Björk-Shiley tilting disc prosthesis. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 11: 17, 1977.
5. Björk, V. O.; Henze, A.: Ten years experience with the Björk-Shiley tilting disc valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 78: 331, 1979.
6. Lindblom, D.: Morbidity and mortality after heart valve replacement. Long term clinical results after implantation of 3.334 Björk-Shiley valves. Stockholm, 1987.
7. Hilgenberg, A. D.: Replacement of aortic, mitral and pulmonary valves for Rheumatic Heart Disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77: 297, 1979.
8. Sethia, B. P. S.; Turner, M. A.; Lewis, S. M. S. et al.: Fourteen years experience with the Björk-Shiley tilting disc prosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 91: 350, 1986.
9. Aberg, B.: Early results after combined aortic and mitral valve replacement with the convexo-concave Björk-Shiley prosthesis. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 15: 117, 1981.
10. Lindblom, D.; Lindblom, V.; Henze, A. et al.: *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 94: 20, 1987.
11. Midell, A. L.; DeBoere, A.: Multiple valve replacement: An analysis of early and late results. *Arch. Surg.* 104: 471, 1972.
12. Bigelow, J. C.; Herr, C. H.; Wood, J. A.; et al.: Multiple valve replacement: *Circulation*, 38: 656, 1968.
13. Rostad, H. S.; Mesen, S.; Nitter-Hauge, S.: Combined aortic and mitral valve replacement: Randomized study comparing Björk-Shiley and Lillihai-Kaster. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 27: 308, 1979.
14. Stephenson, L. W. et al.: Combined aortic and mitral valve replacement: Changes in practice and prognosis. *Circulation*, 69: 640, 1984.
15. Stephenson, L. W.; Kouchoukos, N. T.; Kirklin, J. W. et al.: Combined aortic and mitral valve replacement: results in 251 patients: *Circulation* 51,52 (Suppl II): 31, 1975.
16. Rapaport, E.: Natural history of aortic and mitral valve disease. *Am. J. Cardiol.* 35: 221, 1975.
17. Barnhorst, D. A.; Oxman, H. A.; Connolly, D. C. et al.: Long-term follow-up of isolated replacement of the aortic and mitral valve with the Starr-Edwards prosthesis. *Am. J. Cardiol.* 35: 228, 1975.
18. Book, K.: Mitral valve replacement with the Björk-Shiley tilting disc valve. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* (Suppl 12), 1974.
19. Henze, A.: The Björk-Shiley tilting disc valve in aortic valvular disease. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* (Suppl 14), 1974.

Ponha sua idéia no papel!
Nós realizamos seu projeto!

- Identidade Visual
- Folhetos
- Folders
- Catálogos
- Formulários
- Livros
- Revistas
- Separatas

BH&
R PLANEJAMENTO
EDITORIAL E GRÁFICO LTDA.



CRIAÇÃO PUBLICITÁRIA,
FOTOLITO E IMPRESSÃO

260-9364

Caro colega Cardiologista,
A Revista da Socerj está aberta
à sua experiência. Envie-nos seus
trabalhos para publicação.

Nunca houve tamanha facilidade.

O editor
Revista da *SOCERJ*

A experiência da Cardiologia do
Rio de Janeiro.

Reavaliação das variáveis eletrocardiográficas de hipertrofia ventricular esquerda na sobrecarga hemodinâmica do ventrículo esquerdo da insuficiência aórtica crônica

Eletrocardiographic revaluation of left ventricular hypertrophy in left ventricular surcharge secondary to chronic aortic insufficiency

Edison C. Sandoval Peixoto, Lucia C. Morgado, Paulo Cesar de C. Studart, Rodrigo T. Sandoval Peixoto, Hans J. F. Dohmann, José Geraldo de C. Amino

Trabalho realizado na Seção de Hemodinâmica e no Serviço de Cardiologia do Hospital-Rio da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro e na Seção Hemodinâmica do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras, INAMPS, RJ.

Endereço para correspondência: Edison C. Sandoval Peixoto. Laboratório de Hemodinâmica Cinecor. Hospital Pró-Cardíaco. R. Gal. Polidoro, 192, térreo. Botafogo. CEP 22280. Rio de Janeiro, RJ. (021) 275-0396. (021) 286-4242.

Rev. SOCERJ 2: 47-53, 1989.

Resumo

Foram estudados 72 pacientes, todos cateterizados, sendo 43 portadores de insuficiência aórtica crônica (IA), e 29 normais. Fez-se a comparação do ECG na IA com os normais e das variáveis eletrocardiográficas

com a massa ventricular esquerda (massa ventricular).

Foram estudados aQRS, deflexão intrinsecóide, duração do QRS, S de V₁, S de V₂, R de V₅, R de V₆, maior amplitude precordial, maior amplitude periférica, índice de Sokolow, aT, índice de Lewis, índice de White-Bock e critério de pontos de Romhilt.

Quando comparou-se o ECG na IA com os normais todas as variáveis estudadas diferenciaram os grupos com exceção da maior amplitude periférica e aT.

O índice de Sokolow apresentou boa sensibilidade, bem como a maior amplitude precordial. O critério de pontos de Romhilt apresentou sensibilidade baixa mas boa especificidade. Quando fez-se o diagnóstico de hipertrofia ventricular esquer-

da (HVE) apenas pela alteração de uma variável estudada a sensibilidade foi excelente mas a especificidade veio para 50%.

Houve razoável correlação do ECG de HVE com a massa ventricular esquerda na IA.

Concluímos ser o ECG importante e confiável no diagnóstico da HVE na IA, com boa correlação com a massa ventricular e importante alteração eletrocardiográfica e ainda, ser boa sensibilidade do índice de Sokolow e a correlação desse índice com a massa ventricular na IA, e ressaltamos a pouca sensibilidade do critério de pontos de Romhilt apesar da sua ótima especificidade e a ótima sensibilidade do ECG quando se fez o diagnóstico de HVE apenas pela alteração de uma das variáveis mas nesse caso a especificidade foi

de apenas 50%.

Introdução

São vários os critérios eletrocardiográficos estabelecidos para o diagnóstico da hipertrofia ventricular esquerda (HVE).¹ Dentre os mais difundidos encontram-se os de amplitude. A literatura mundial registra mais de 20 critérios diferentes, nos quais a amplitude do complexo QRS é utilizada para avaliar o crescimento ventricular esquerdo.

A tendência atual é valorizar o maior número possível de variáveis eletrocardiográficas de HVE e não somente a amplitude, como vinha sendo feito até alguns anos atrás. O crescimento atrial esquerdo, as alterações da repolarização ventricular do tipo "padrão de esforço" e o desvio do eixo elétrico médio do QRS (ãQRS) para a esquerda são alterações, que devem ser consideradas no diagnóstico da HVE.

O escore de pontos elaborado por Romhilt e colaboradores utiliza vários índices eletrocardiográficos aos quais são atribuídos pontos cuja soma final indica a probabilidade de existência de aumento da cavidade ventricular esquerda.

Hoje valoriza-se a soma das amplitudes das 12 derivações da HVE.⁽¹⁾

O objetivo do presente estudo foi correlacionar as diversas variáveis eletrocardiográficas de HVE e a massa ventricular esquerda (massa ventricular) em pacientes portadores de insuficiência aórtica (IA), bem como determinar as variáveis, que diferenciam o ECG de um grupo de normais do grupo com IA, estudando também a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e a exatidão de cada variável estudada.

Material e métodos

Pacientes

Foram estudados 3 grupos distintos totalizando 72 pacientes.

O 1º grupo constava de 43 pacientes portadores de IA, 33 do sexo masculino e 10 do sexo feminino, com idade variando entre 14 e 64 anos (média de 39 ± 15).

O 2º grupo (grupo controle normal II) era composto de 13 pacientes, 4 do sexo masculino e 9 do sexo feminino, com idade variando entre 28 e 63 anos (média de 45 ± 9) sendo

que os 13 pacientes tinham história de dor precordial atípica. Todos apresentavam estudo hemodinâmico normal e a revisão de seus dados clínicos, eletrocardiográficos, radiológicos e ecocardiográficos não permitiu firmar o diagnóstico de cardiopatia.

O 3º grupo (grupo controle normal III) era formado por 16 pacientes, 8 do sexo masculino e 8 do sexo feminino, na faixa etária de 20 a 40 anos (média de 30 ± 7), assintomáticos e com dados clínicos, radiológicos e eletrocardiográficos normais.

Todos os pacientes foram submetidos a estudos eletrocardiográfico e hemodinâmico, exceto os pacientes do 3º grupo (normal II) que não foram cateterizados.

Estudo eletrocardiográfico

Os traçados eletrocardiográficos utilizados no trabalho foram obtidos no dia em que foi realizado o estudo hemodinâmico.

Foram estudados os seguintes índices eletrocardiográficos de HVE

- Eixo elétrico médio do complexo QRS medido no plano frontal
- Duração do complexo QRS.
- Critério de amplitude: no plano frontal foram medidos o índice de Lewis⁽²⁾ e de White-Bock⁽³⁾ e a maior amplitude registrada nesse plano. No plano horizontal mediu-se a onda S de V₁ e V₂, a onda R de V₅ e V₆, o índice de Sokolow e Lyon⁽⁴⁾ e a maior amplitude registrada nesse plano.

O índice de Lewis⁽²⁾ consiste na soma da amplitude da onda R de D₁ e da onda S de D₃ menos a soma da amplitude da onda S de D₁ e da onda R de D₃.

$$\text{Lewis (mm)} = (R_{D_1} + S_{D_3}) - (S_{D_1} + R_{D_3})$$

Considera-se HVE quando o resultado for superior a + 17 mm.

O índice de White-Bock⁽³⁾ é obtido somando-se a maior positividade de D₁ com a maior negatividade de D₃. Resultados de 1,5 a 3 mV são considerados normais.

O critério de Sokolow e Lyon⁽⁴⁾ consiste na soma da amplitude da onda S de V₁ com a onda R de V₅ ou V₆. Resultado acima de 35 mm evidencia HVE.

- Eixo elétrico médio da onda T (ãT) medido no plano frontal.
- Tempo de ativação ventricular

ou tempo de aparecimento da deflexão intrinsecóide⁽⁵⁾ que equivale ao período de tempo medido do início da onda Q ao pico máximo da onda R (normal até 0,045 seg.) em precordiais esquerdas.

- Alterações da repolarização ventricular configurando padrão de esforço (STRAIN).

- Crescimento do átrio esquerdo avaliado, principalmente, pelo índice de Morris^(6,7), no qual a fase negativa da onda P em V₁, ocupa mais de 1 unidade Ashman (0,04mV.S).

- Critério de pontos de Romhilt^(8,9) que consiste de 6 índices aos quais são atribuídos pontos: o crescimento do átrio esquerdo estabelecido pelo índice de Morris^(6,7) recebe 3 pontos, assim como a presença de amplitude maior ou igual a 30mm no plano horizontal para o S de V₁ e V₂ ou R de V₅ e V₆ ou maior ou igual a 20mm no plano frontal. As alterações da repolarização ventricular do tipo "Strain" também recebem 3 pontos, exceto quando o paciente faz uso digital quando valem apenas 1 ponto. Os desvios do eixo elétrico médio do QRS para a esquerda, além de -30° recebem 2 pontos. O tempo de ativação ventricular quando maior ou igual a 0,05 seg e a duração do QRS quando maior ou igual a 0,09 seg valem 1 ponto cada.

Se a soma total dos pontos for igual ou superior a 5, a presença da HVE pode ser afirmada. Se for 4, a sua presença é provável e, se for 3 é possível haver HVE.

Estudo hemodinâmico

O cateterismo direito foi realizado por dissecação da veia mediana-basílica ou braquial direitas ou por punção de veia femoral e o cateterismo esquerdo por dissecação da artéria braquial direita ou por punção de artéria femoral direita. Nos pacientes com mais de 30 anos foi feito também coronariografia por técnica de Sones ou de Judkins.

A ventriculografia esquerda foi sempre realizada em oblíqua anterior direita (OAD).

Todos os procedimentos angiográficos foram obtidos através de intensificador de imagem Philips de célio e filmados a razão de 30 quadros por segundo através de uma câmera ARRITENO.

Os cálculos de volume foram efe-

tuados através do método área comprimento monopiano em OAD, Kasser e Kennedy⁽¹⁰⁾ e Kennedy e col.⁽¹¹⁾ modificando o método de Sandler e col.⁽¹²⁾ para ântero-posterior, admitindo-se que o ventrículo esquerdo (VE) corresponde a um elipsóide de revolução. O volume é corrigido por meio da equação:

Volume Verdadeiro = 0,788. Volume calculado + 8,4cm³, sendo então determinados os volumes verdadeiros os quais somente então serão corrigidos para a magnificação consequente à emissão de raios não paralelos.

A massa ventricular foi obtida pela fórmula de Rackley e col.⁽¹³⁾

Massa = 1,05. volume de parede.

Para o cálculo da massa foi utilizado o analisador de volume VANGUARD acoplado a um computador HEWLETT-PACKARD 5600B microprogramável 2100 S.

Análise estatística

Para a determinação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e exatidão utilizou-se as seguintes fórmulas:

$$\text{Sensibilidade} = \frac{VP}{FN + VP} \cdot 100$$

$$\text{Especificidade} = \frac{VN}{FP + VN} \cdot 100$$

$$\text{Valor preditivo positivo} = \frac{VP}{VP + FP} \cdot 100$$

$$\text{Valor preditivo negativo} = \frac{VN}{VN + FN} \cdot 100$$

$$\text{Exatidão} = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \cdot 100$$

Quando comparou-se as médias das variáveis eletrocardiográficas das doenças estudadas com as médias dos normais utilizou-se o teste de comparação de médias (teste t de Student para valores não pareados)⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

O mesmo teste foi utilizado para a comparação de médias das massas ventriculares dos grupos estudados⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Calculou-se ainda o coeficiente de correlação linear (r_1 de Pearson^(14,16,17), quando correlacionou-se massa ventricular com as variáveis eletrocardiográficas estudadas. Além disso, calculou-se também o coeficiente de correlação linear (r_2) representando correlação exponencial e o coeficiente de correlação linear (r_3) representando correlação hiperbólica.

As equações utilizadas foram:

Linear $Y = a + bx$

Exponencial $Y = ae^{bx}$

Hipérbole $Y = \frac{1}{a + bx}$

Para a exponencial e para a hipérbole utilizou-se as variáveis modificadas. No caso de exponencial os valores de Y são substituídos pelos logaritmos de Y (logy), mantendo-se inalterados os valores de x e assim, transformando-se a exponencial em uma reta.

No caso da hipérbole os valores de Y são substituídos pelos respectivos inversos ou recíprocos (1/Y), mantendo-se inalterados os valores de x, transformando-se assim a curva hiperbólica numa reta. Como as funções foram transformadas em retas pode-se aplicar o coeficiente de correlação linear de Pearson⁽¹⁴⁾ para testar os resultados^(18,19).

Resultados

O estudo de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e exatidão de cada variável eletrocardiográfica estudada encontra-se na tabela I.

A comparação de médias das variáveis eletrocardiográficas estudadas dos normais e da IA está na tabela II e apenas não diferenciou os grupos a maior amplitude periférica.

A correlação da massa ventricular com as variáveis estudadas encontram-se na tabela III. Houve boa correlação entre a massa ventricular e as variáveis eletrocardiográficas na IA.

Discussão

Feres e col.⁽²⁰⁾ encontraram correlação entre massa ventricular e variáveis eletrocardiográficas de HVE na IA.

Terra e col.⁽²¹⁾ correlacionaram índice cardio-torácico, critérios eletrocardiográficos e massa ventricular em pacientes portadores de IA e concluíram que o índice de Sokolow e Lyon e as amplitudes de V_1 e V_2 são variáveis sensíveis na avaliação da HVE.

Barros Filho e col.⁽²²⁾ mostraram uma boa correlação entre a massa ventricular e as variáveis eletrocardiográficas na IA o que não ocorreu na IM.

Wagner e col.⁽²³⁾ estudaram pacientes portadores de IA nos quais foram avaliadas variáveis eletrocardiográficas, dados clínicos, hemodinâmicos, radiológicos e função ventricular esquerda, encontrando correlação significativa entre índice cardio-torácico, volume diastólico final, onda S de V_1 , onda S de V_2 e índice de Sokolow-Lyon com massa ventricular. Peixoto e col.⁽²⁴⁾ mostraram boa correlação com a massa ventricular na IA, a seguir, na EA e sendo praticamente inexistente essa correlação na IM^(25,26).

Holt e col.⁽²⁷⁾ estudaram a massa de músculo ventricular esquerdo eletricamente ativa e correlacionaram com a massa ventricular determinada por angiocardiorrafia biplana e encontraram uma boa correlação. Quando utilizaram esse método para diagnóstico da HVE obtiveram uma especificidade de 84% e uma sensibilidade de 86% e quando utilizaram o eletrocardiograma convencional, o critério de Sokolow apresentou especificidade de 84% e sensibilidade de 50% e o critério de pontos de Romhilt — Estes especificidade de 95% e sensibilidade de 49%.

Reichek e col.⁽²⁸⁾ comparavam variáveis anatômicas, ecocardiográficas e eletrocardiográficas de HVE em 34 indivíduos (normais, coronariopatia, doença valvar, cardiopatia hipertensiva, cardiomiopatia congestiva e outros). O estudo ecocardiográfico correlacionou bem a massa ventricular, com o peso do VE postmortem, com especificidade de 95% e sensibilidade de 93%. Em contraste, o escore de pontos de Romhilt e Estes e o índice de Sokolow e Lyon para HVE tiveram pouca sensibilidade, 50% e 21% respectivamente, mas uma especificidade de 95%. Concluíram que o eletrocardiograma é específico.

TABELA I
Estudo da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e exatidão das variáveis eletrocardiográficas na insuficiência aórtica crônica

Variáveis	VP	VN	FP	FN	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Exatidão
âQRS (°)	3	6	0	34	8%	100%	100%	15%	21%
Deflexão intrinsecóide	14	6	0	23	38%	100%	100%	21%	47%
Duração do QRS	14	5	1	23	38%	83%	93%	18%	44%
S de V ₁ ≥ 30mm	9	6	0	28	24%	100%	100%	18%	35%
S de V ₂ ≥ 30mm	18	6	0	19	49%	100%	100%	24%	56%
R de V ₅ ≥ 30mm	14	5	1	23	38%	83%	93%	18%	44%
R de V ₆ ≥ 30mm	13	6	0	24	35%	100%	100%	20%	44%
Maior ampl. prec. ≥ 30mm	30	4	2	7	81%	67%	94%	36%	79%
Maior ampl. perif. ≥ 20mm	9	5	1	28	24%	83%	90%	15%	32%
Índice de Sokolow ≥ 35mm	34	4	2	3	92%	67%	94%	57%	88%
Índice de Lewis > 17mm	13	4	2	24	35%	67%	87%	14%	39%
Índice de White-Bock > 30mm	6	5	1	31	16%	83%	86%	14%	25%
Romhilt (4 pontos)	25	5	1	12	68%	83%	96%	29%	70%
Romhilt (5 pontos)	19	6	0	18	51%	100%	100%	25%	58%
HVE (algum critério)	37	3	3	0	100%	50%	92%	100%	93%

FN = falso negativo, FP = falso positivo, HVE = hipertrofia ventricular esquerda, Maior ampl. perif. = maior amplitude periférica, Maior ampl. prec. = maior amplitude precordial, Romhilt = critério de pontos de Romhilt, VN = verdadeiro negativo, VP = verdadeiro positivo, VPN = valor preditivo negativo, VPP = valor preditivo positivo.

TABELA II
Comparação das médias das variáveis eletrocardiográficas estudadas nos normais com a insuficiência aórtica crônica

VARIÁVEIS	Normais n. 16	IA n. 43	t	p
âQRS (°)	48 ± 20	20 ± 35	2,9533	< 0,01
Deflexão intrinsecóide (seg)	0,034 ± 0,005	0,043 ± 0,009	4,0287	< 0,01
Duração do QRS (seg)	0,06 ± 0,01	0,08 ± 0,01	6,6392	< 0,001
S de V ₁ (mm)	9 ± 3	23 ± 9	5,5720	< 0,001
S de V ₂ (mm)	11 ± 5	28 ± 16	4,2222	< 0,001
S de V ₅ (mm)	14 ± 4	30 ± 14	4,2042	< 0,001
S de V ₆ (mm)	13 ± 3	25 ± 12	3,7478	< 0,001
Maior ampl. prec. (mm)	17 ± 4	39 ± 15	5,7586	< 0,001
Maior ampl. perif. (mm)	11 ± 2	20 ± 22	1,5102	< 0,20 hs
Índice de Sokolow (mm)	24 ± 5	52 ± 20	5,5750	< 0,001
âT (°)	38 ± 18	37 ± 75	0,0949	> 0,90 hs
Índice de Lewis (mm)	2 ± 7	12 ± 16	2,5808	< 0,02
Índice de White-Bock (mm)	7 ± 3	18 ± 12	3,7243	< 0,001
Romhilt (pontos)	0 ± 0	4 ± 3	6,3517	< 0,001

IA = insuficiência aórtica, Maior ampl. perif. = maior amplitude periférica, Maior ampl. prec. = maior amplitude precordial, n = número de pacientes, Romhilt = critério de pontos de Romhilt.

co, porém pouco sensível no reconhecimento da HVE.

Devereux e col.⁽²⁹⁾ mostraram que havia correlação estatisticamente significativa entre a massa ventricular e as voltagens e outras variáveis de HVE embora a correlação fosse modesta e encontraram uma correlação melhor, que foi moderada com o índice de Sokolow e Lyon. Não houve, entretanto, correlação de significado entre o mesmo índice de Sokolow e Lyon com a espessura do septo e da parede posterior do VE ou com a dimensão interna do VE.

Concluem que para uma dada massa ventricular os critérios eletrocardiográficos de voltagem de HVE são independentes da dilatação da câmara ventricular ou outras variáveis geométricas mas dependem da idade, do peso e da profundidade do VE no torax.

Murphy e col.⁽³⁰⁾ ao reavaliarem critérios eletrocardiográficos de HVE encontraram para os métodos utilizados uma sensibilidade que variou entre 57 e 66% e uma especificidade que variou entre 85 e 93%.

Kafka e col.⁽³¹⁾ afirmam ser possí-

vel avaliar a HVE em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo através critérios de voltagem e desvio do âQRS para a esquerda.

Recentemente tem sido ressaltado a importância e a correlação entre a soma das amplitudes das 12 derivações eletrocardiográficas e a massa ventricular na IA e na EA severas^(1,32).

Carrol e col.⁽³³⁾ realizaram estudos eletro e ecocardiográficos em 21 pacientes portadores de IA antes e depois da troca da válvula aórtica. Verificaram que após a cirurgia houve

TABELA III

Estudo da correlação entre a massa ventricular esquerda e as variáveis eletrocardiográficas na insuficiência aórtica crônica

Variáveis	r ₁	p	r ₂	p	r ₃	p
âQRS	0,0355	ns	0,0440	ns	—	—
Deflexão intrinsecóide	0,6101	<0,01	0,5877	<0,01	-0,5530	<0,01
Duração do QRS	0,3945	<0,01	0,3864	<0,05	-0,3766	<0,05
S de V ₁	0,3296	<0,05	0,3460	<0,05	-0,3398	<0,05
S de V ₂	0,5557	<0,01	0,5191	<0,01	-0,4264	<0,01
R de V ₅	0,1500	ns	0,2019	ns	-0,2424	ns
R de V ₆	0,4818	<0,01	0,5369	<0,01	-0,5219	<0,01
Índice de Sokolow	0,3181	<0,05	0,3930	<0,01	-0,4374	<0,01
Maior ampl. prec.	0,5371	<0,01	0,5699	<0,01	-0,5738	<0,01
Maior ampl. perif.	-0,0419	ns	0,0215	ns	-0,0826	ns
âT	-0,0264	ns	-0,0491	ns	—	—
Índice de Lewis	-0,0372	ns	-0,0951	ns	—	—
Índice de White-Bock	-0,0335	ns	0,0315	ns	-0,0923	ns
Romhilt	0,5590	<0,01	0,5394	<0,01	—	—

Maior ampl. perif. = maior amplitude periférica, Maior ampl. prec. = maior amplitude precordial, n = número de pacientes, r₁ = coeficiente de correlação linear, r₂ = coeficiente de correlação linear expressando correlação exponencial, r₃ = coeficiente de correlação linear expressando correlação hiperbólica.

alterações na voltagem dos complexos (SV₁, RV₅ e RV₆) e na massa ventricular, havendo regressão significativa da massa proporcional à diminuição da voltagem do complexo QRS e essas alterações ocorreram geralmente nos seis primeiros meses após a cirurgia.

Peixoto e col.⁽³⁴⁾ encontraram maior alteração quanto a voltagem no ECG na IA, seguindo-se a IM e, finalmente, menor alteração na EA. Esse achado poderia representar diferença no ECG dessas doenças mas poderia também estar relacionado com a massa ventricular, que é decrescente da IA para IM e da IM para EA. Quando utilizaram a totalidade dos dados estudados foi ainda na IA que encontraram maior alteração.

Outros dados que mostraram a importância dos dados de voltagem no diagnóstico da HVE, nos grupos estudados por Peixoto e col.⁽³⁴⁾, são ressaltados ao ver-se que ao analisarem isoladamente cada variável, na IA a maior amplitude nas precordiais e o índice de Sokolow apresentaram respectivamente 81% e 79% e 92% e 88% para sensibilidade e exatidão, na IM encontrou-se para os mesmos dados 85% e 87% e 69 e 67%. Na EA, entretanto, encontrou-se, para os mesmos dados, valores baixos para a maior amplitude precordial 33% e 43% e muito bons para o índice de Sokolow de 100% tanto para sensibilidade quanto para exatidão. Outro fato de interesse foi a baixa sensibilidade do critério de pontos de Romhilt nos grupos estudados mas

com ótima especificidade, que foi de 100% nos 3 grupos. Já quando fizeram o diagnóstico de HVE baseado na alteração de qualquer variável estudada a sensibilidade foi muito boa nos 3 grupos, 100% na IA, 92% na IM e 100% na EA mas a especificidade caiu muito, na IA para 50% e na IM também para 50%, permanecendo, de 100% na EA. Encontraram ainda boa correlação de algumas variáveis estudadas (duração do QRS, da amplitude do S de V₁ e dos índices de Sokolow, Lewis e White-Bock) com a massa ventricular esquerda na EA, uma menor correlação na IA e a quase inexistência da correlação entre a massa ventricular esquerda e as variáveis estudadas na IM.

No presente trabalho vemos que na IA a maioria das variáveis estudadas apresentavam-se boas quanto a especificidade e o valor preditivo positivo mas só são sensíveis a maior amplitude precordial maior ou igual a 30mm, o índice de Sokolow maior ou igual a 35mm e hipertrofia ventricular esquerda levando-se em conta apenas a alteração de um critério. Do conjunto destaca-se o índice de Sokolow com um valor de exatidão de 88% e hipertrofia ventricular esquerda por apenas um critério isolado com exatidão de 93%.

Quando comparou-se as médias das variáveis estudadas do grupo com IA com os normais todas estavam alteradas com exceção da maior amplitude em periféricas e do âT.

Houve boa correlação entre variáveis e índices de voltagem, deflexão

intrinsecóide, duração do QRS e critério de pontos de Romhilt e a massa ventricular esquerda na IA.

Concluimos pela importante alteração do ECG na IA e ressaltamos a importância dos critérios de voltagem, da deflexão intrinsecóide, da duração de QRS e do critério de pontos de Romhilt no diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda nessa doença.

Summary

Seventy two patients were studied, all them submitted to cardiac catheterization. Forty three with chronic aortic insufficiency (AI) and 29 patients as normal control groups. ECG patterns in AI were compared with normals and the correlation with left ventricular mass was done.

Mean QRS axis (âQRS), ventricular activation time, QRS interval, SV₁, SV₂, RV₅, RV₆, precordial and peripheral greatest amplitude, Sokolow index, T wave axis orientation (âT), Lewis and White-Bock indexes and Romhilt-Estes point-score system.

All ECG variable differentiated the ECG of AI from normal except peripheral greatest amplitude and âT.

Good sensitivity was presented by Sokolow index and by precordial greatest amplitude. Poor specificity but good sensitivity were presented by Romhilt-Estes point-score system. When we considered just one of ECG variable studied altered sufficient to the diagnosis of left ventricular hypertrophy the sensitivity was excellent but the specificity was only

50%.

There was a reasonable correlation between left ventricular hypertrophy ECG and left ventricular mass in AI.

It was concluded, the ECG was important in left ventricular hypertrophy diagnosis in AI, with good correlation with left ventricular mass with great electrocardiographic alteration. Good sensitivity was presented by Sokolow index and it also presented good correlation with left ventricular mass in AI. Poor sensitivity and very good specificity was presented by Romhilt-Estes point-score system. When left ventricular hypertrophy diagnosis was done by only one of the variables studied altered the sensitivity was excellent but the specificity was only 50%.

Referências bibliográficas

- Roberts, W. C.; Day, P. J.: Eletrocardiographic observation in clinically isolated, pure, chronic, severe aortic regurgitation: Analysis of 30 necropsy patients aged 19 to 65 years. *Am. J. Cardiol.* 55: 432, 1985.
- Lewis, T.: Observations upon ventricular hypertrophy with special reference to preponderance of one or other chamber. *Heart* 5: 367, 1914.
- Lengyel, L.: Eletrocardiografia clínica. Sarvier. São Paulo, 1974, p. 95.
- Sokolow, M.; Lyon, T.P.: The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limbs leads. *Am. Heart J.* 37: 161, 1949.
- Sodi-Palmases, D.; Bisteni, A.; Medrano, G. A.: Electrocardiografía y vectocardiografía deductivas. La Prensa Medica Mexicana, Mexico, 1964, vol. I, p. 244.
- Morris, J. J.; Estes, E. H. Jr.; Whalen, R. E.; Thompson, H. K.; McIntosh, H. D.: P Wave analysis in valvular heart disease. *Circulation* 29: 242, 1964.
- Morris, J. J. Jr.; Dunlop, W. M.; Thompson, H. K.; McIntosh, H. D.; Estes, E. H. Jr.: P wave analysis in the electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 32 (supl. II): 154, 1965.
- Romhilt, D. W.; Estes, E. H.: Point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am. Heart J.* 75: 752, 1968.
- Romhilt, D. W.; Bove, K. E.; Norris, R. J.; Conyers, E.; Conradi, S.; Rowlands, D. T.; Scott, R. C.: A critical appraisal of electrocardiographic criteria for the diagnosis of the left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 40: 185, 1969.
- Kasser, I. S.; Kennedy, J. W.: Measurement of left ventricular volume in man by simple-plane cineangiocardiology. *Invest. Radiol.* 4: 83, 1969.
- Kennedy, J. W.; Trenholme, S. E.; Kasser, I. S.: Left ventricular volume and mass from single-plane cineangiograms. A comparison of antero-posterior and right anterior oblique methods. *Am. Heart J.* 80: 343, 1970.
- Sandler, H.; Hawley, R. R.; Dodge, H. T.; Baxley, W. A.: Calculation of left ventricular volume from single plane angiograms. *J. Clin. Invest.* 44: 1094, 1965.
- Rackley, C. E.; Dodge, H. T.; Coble, Y. D. Jr.; Hay, R. E.: A method for determining left ventricular mass in man. *Circulation* 29: 666, 1964.
- Lamotte, H.: Estadística biológica. Principios Fundamentales. Toray-Masson S.A., Barcelona, 1965.
- Mello, E. J.: Utilização de medidas estatísticas em biologia, medicina e saúde pública. Edição do Serviço Nacional de Educação Sanitária, Rio de Janeiro, 1944.
- Schwartz, D.; Lagar, P.: Eléments de statistique medicale et biologique. 2^{ème} ed. Editions Médicales Flammarion, Paris, 1964.
- Carvajal, S. S. R.: Elementos de estatística. Instituto de Matemática. Centro de Ciências Matemáticas e da Natureza. UFRJ, Rio de Janeiro, 1979.
- Spiegel, M. R.: Statistics. Ed. Schaum Publishing Co., New York, 1961, p. 217.
- Yule, G. U.; Kendal, M. G.: Introdução à teoria estatística. Ed. IBGE, Rio de Janeiro, 1948, p. 364.
- Feres, J. G. F.; Peixoto, E. C. S.; Amino, J. G. C.; Studart, P. C. C.; Abrão, C.; Villela, R. A.; Duarte, E. P.; Maia, I. G.; Brito, A. H. X.; Dohmann, H. J. F.: Hipertrofia ventricular esquerda na insuficiência aórtica: Correlação entre massa ventricular e os critérios eletrocardiográficos. *Arq. Bras. Cardiol.* 31 (supl. 2): 240, 1978.
- Terra, T. A.; Peixoto, E. C. S.; Feres, J. G. F.; Studart, P. C. C.; Amino, J. G. C.; Abrão, C.; Andrade, M.; Villela, R. A.; Duarte, E. P.; Maia, I. G.; Brito, A. H. X.; Dohmann, H. J. F.: Hipertrofia ventricular esquerda na insuficiência aórtica: Correlação entre critérios eletrocardiográficos e índice cardio-torácico com a massa ventricular. *Arq. Bras. Cardiol.* 32 (supl. 1): 68, 1979.
- Barros Filho, C. M.; Peixoto, E. C. S.; Rodrigues, L. C.; Morgado, L. C.; Feres, J. G. L.; Amino, J. G. C.; Abrão, C.; Duarte, E. P.; Maia, I. G.; Studart, P. C. C.: Insuficiência aórtica e insuficiência mitral crônica. Correlação entre hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma e massa ventricular esquerda. *Arq. Bras. Cardiol.* 42: 13, 1984.
- Wagner, M.; Peixoto, E. C. S.; Studart, P. C. C.; Abrão, C.; Amino, J. G. C.; Duarte, E. P.; Rosa Jr., L. C. E.; Villela, R. A.; Brito, A. H. X.; Dohmann, H. J. F.; Graça, C. A. T.: Insuficiência aórtica crônica. Quadro clínico, eletrocardiográfico, radiológico, hemodinâmico e função ventricular esquerda. *Arq. Bras. Cardiol.* 23 (supl. 1): 118, 1980.
- Peixoto, E. C. S.; Rodrigues, L. F.; Barros Filho, C. M.; Feres, J. G. F.; Antunes, R. M. P.; Morgado, L. C.; Abrão, C.; Duarte, E. P.; Amino, J. G. C.; Brito, A. H. X.; Studart, P. C. C.: Insuficiência aórtica crônica. Estudo clínico, hemodinâmico e da função ventricular esquerda. *Arq. Bras. Cardiol.* 43: 305, 1984.
- Barros Filhos, C. M.; Peixoto, E. C. S.; Pohl, B. W.; Rodrigues, L. F.; Morgado, L. C.; Amino, J. G. C.; Abrão, C.; Oliveira, P. S.; Maia, I. G.; Studart, P. C. C.; Sá, J. M. C.: Reavaliação dos parâmetros eletrocardiográficos de hipertrofia ventricular esquerda nas lesões orovalvares com sobrecarga hemodinâmica do ventrículo esquerdo. *Arq. Bras. Cardiol.* 43 (Supl. II): 131, 1984.
- Mesquita, L. C. S.; Peixoto, E. C. S.; Pontes, A. C. P. S.; Silveira, J. R. C. B.; Leite, A. A.; Abrão, C.; Oliveira, P. S.; Amino, J. G. C.; Brito, A. H. X.; Studart, P. C. C.: Hipertrofia ventricular esquerda nas doenças orovalvares com sobrecarga do ventrículo esquerdo. Reavaliação das variáveis eletrocardiográficas estudadas. *Arq. Bras. Cardiol.* 45 (Supl. I): 144, 1985.
- Holt Jr., J. H.; Barnard, A. C. L.; Kramer Jr., J. O.: Multiple dipole electrocardiography. A comparison of electrically and angiographically determined left ventricular masses. *Circulation*, 57: 1129, 1978.
- Reichek, N.; Devereux, R. B.: Left ventricular hypertrophy: Relationship of anatomic, echocar-

- diographic and eletrocardiographic findings. *Circulation* 63: 1391, 1981.
29. Devereux, R. B.; Philips, M. C.; Casale, P. N.; Eisenberg, R. R.; Kligfield, P.: Geometric determinants of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Circulation* 67: 907, 1983.
 30. Murphy, M. L.; Thenabadu, N.; Soyza, N.; Doherty, J. E.; Meade, J.; Baker, B. J.; Whittle, J. L.: Revaluation of electrocardiographic criteria for left, right and combined cardiac ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 53: 1140, 1984.
 31. Kafka, H.; Burggraf, G. W.; Milliken, J. A.: Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in the presence of left bundle branch block: An echocardiographic study. *Am. J. Cardiol.* 55: 103, 1985.
 32. Odom, H.; Davis, J. L.; Dinh, H.; Bayer, B. J.; Roberts, W. C.; Murphy, M. L.: QRS voltage measurements in autopsied men free of cardiopulmonary disease: A basis for evaluating total QRS voltage as an index of left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 58: 801, 1986.
 33. Carrol, J. D.; Gaasch, W. H.; Naimi, S.; Levine, H. J.: Regression of myocardial hypertrophy: Electrocardiographic — Echocardiographic correlations after aortic valve replacement in patients with chronic aortic regurgitation. *Circulation* 64: 980, 1982.
 34. Peixoto, E. C. S.; Barros Filho, C. M.; Mesquita, L. C. S.; Bassan, R.; Studart, P. C. C.; Dohmann, H. J. F.; Abrão, C.; Oliveira, P. S.; Amino, J. G. C.; Romão, N.: Reavaliação das variáveis eletrocardiográficas de hipertrofia ventricular esquerda nas lesões orovalvares com sobrecarga hemodinâmica do ventrículo esquerdo: Insuficiência aórtica e mitral crônica e estenose aórtica. *Arq. Bras. Cardiol.* 49: 269, 1987.

ECO-DOPPLER (Nova Opcao)

Cardioscan Ecodopplercardiografia Ultrassom de Carotidas / Aorta c/ Doppler

Grupo com a maior experiencia Hospitalar do Rio de Janeiro

Hospital de Cardiologia de Laranjeiras - HCL

Hospital Servidores - HSE

Hospital Sao Lucas - HSL

Equipe EcoDoppler adulto:

Dr. Aldo Jannuzzi Jr. - Chefe Servico Eco HCL

Dr. Luciano Belem - Chefe Servico Eco HSL

Dr. Paulo Golebiovski - Chefe Servico Eco HSE

Equipe de Ecodoppler pediatrico:

Dr. Marco Aurelio Santos - Chefe Cardiopediatria HCL

Dr. Luiz Carlos Simoes - Chefe Eco-pediatria HCL/HSL

Enderecos:

- Hospital Sao Lucas 4º andar - Copacabana - Tel: 255-5552 R/146-147

- Torre RIO SUL Grupo 1403 - Botafogo - Tel: 541-6646

- Rua Siqueira Campos 43 s/1218 - Copacabana - Tel: 237-1676

Mantemos os principais convenios

O Doutor tem interesse em Cardiologia?

Então Assine a Revista da Socerj.

Fique sempre bem informado.

Revista da **SOCERJ**

A experiência da Cardiologia do
Rio de Janeiro.

Fístula da artéria coronária direita para o ventrículo esquerdo: relato de caso operado

Right coronary artery to left ventricle fistula: a report of a surgical case

João Otávio de Queiroz F. Araujo, Elias Mousalem, J. Guilherme Féres,
Luis Antonio Carvalho, Rafael N. Pryzytk, Claudio B. Benchinol,
Mario Salles Netto, João de Deus Brito, Henrique Murad,
Antonio de Pádua Jasbik, Edson Saad

Trabalho do Setor de Hemodinâmica e Angiocardiografia e do Serviço de Cirurgia Cardíaca do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ.

Endereço para correspondência: João Otávio de Queiroz F. Araujo, Setor de Hemodinâmica e Angiocardiografia, Hospital Universitário, Cidade Universitária da UFRJ, Caixa do Fundão, Rio de Janeiro, 20000, RJ.

Rev. SOCERJ 2: 55-58, 1989.

Resumo

Os autores descrevem um caso de fístula de artéria coronária direita (ACD) para o ventrículo esquerdo (VE). A fístula congênita das artérias coronárias se inclui no diagnóstico diferencial do sopro cardíaco contínuo tanto na criança como no adulto. Nesse relato por ser a cavidade de drenagem o VE com regime de alta pressão não foi detectado sopro.

As características clínicas do caso levaram ao diagnóstico de coronariopatia de etiologia aterosclerótica, evoluindo com angina instável e arritmia ventricular de difícil controle medicamentoso. O estudo cinecoronariográfico revelou fístula ACD-VE, levando à uma intervenção cirúrgica, com bons resultados. A cirurgia realizada foi a ligadura da coronária dis-

tal, o mais próximo possível do vaso fistuloso, sem ser utilizada a circulação extracorpórea. Um ano após a cirurgia o paciente foi levado no reestudo angiográfico de maneira eletiva e absolutamente assintomático. Estão salientando os aspectos de melhora clínica pós-operatória, a marcada redução de calibre na ACD e a persistência do trajeto fistuloso com circulação, tanto intra como intercoronária. Lembramos a raridade deste tipo de fístula (ACD-VE), e da presença de angina de peito acompanhada de arritmia ventricular grave nestes pacientes.

Relato de caso

N. J. C., 54 anos, negro, motorista, natural do Rio de Janeiro. Iniciou o seus sintomas aos 50 anos de idade quando passou a sentir dor precordial opressiva, de intensidade moderada desencadeada por esforços físicos de grau médio. Desde então passou a fazer uso irregular de medicação anti-anginosa.

Em consulta ambulatorial 4 anos após, o doente se queixava de dor torácica intensa aos mínimos esforços, às vezes aparecendo em repouso com alívio relativo com o uso de nitrato sublingual. Ao exame físico, encontramos PA de 150/95 mmHg, o ictus de VE se mostrou desviado

para esquerda e à ausculta cardíaca observamos a presença de 4º bulha.

A radiografia do tórax evidenciou um leve aumento na área cardíaca, por crescimento do ventrículo esquerdo. O eletrocardiograma (ECG) evidenciou extra-sístolia ventricular multifocal com períodos de taquicardia ventricular não sustentada (fig. 1). Iniciada terapêutica com propranolol de 60mg / dia, isosorbida 120mg / dia, nifedipina 30mg / dia, amiodarona 400mg / dia. Em virtude de manter as mesmas queixas após um período de 30 dias, o paciente foi levado à coronariografia e subsequente cirurgia.

No primeiro estudo hemodinâmico a artéria coronária esquerda (ACE) foi normal, a artéria coronária direita (ACD) apresentava-se extremamente calibrosa (fig. 2) e tortuosa com vaso fistuloso em sua porção distal com drenagem para o VE em região submitral, obtendo-se uma imagem de opacificação do VE completa.

O paciente foi operada sem circulação extracorpórea, tendo sido realizada a ligadura da ACD, o mais distalmente possível. A evolução no seu pós-operatório foi satisfatório com ECG que se normalizou (fig. 1) e mantendo-se as enzimas séricas (TGO/TGP/CK-MB) em valores normais.

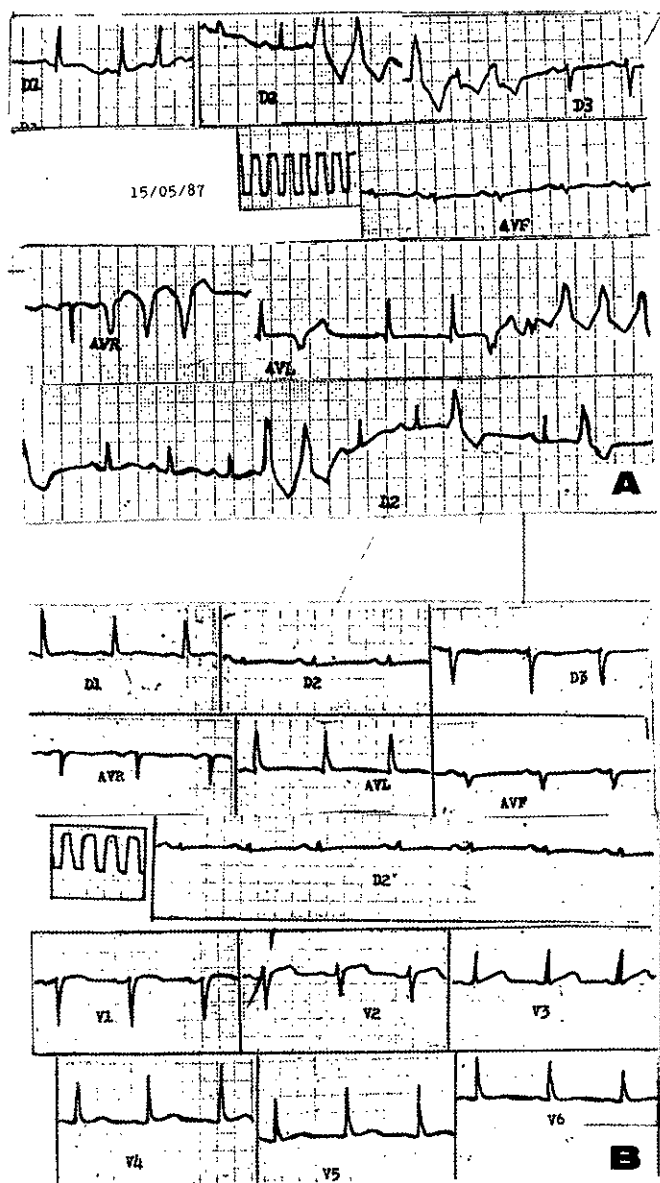


Fig. 1. A — ECG pré-operatório, mostrando arritmia extra-sistólica com período de taquicardia ventricular não sustentada. B — Controle pós-operatório. ECG sem arritmia.

Após um ano de seguimento ambulatorial, o paciente persistia assintomático, sem fazer uso de qualquer medicação. Foi realizado novo estudo hemodinâmico de controle após 1 ano, tendo revelado importante redução no calibre da ACD (Tabela 1), contudo o vaso fistuloso ainda se opacifica por circulação oriunda da ACD distal e, curiosamente, da artéria circunflexa (ACx), como ficou bem demonstrado na incidência oblíqua anterior esquerda (fig.3).

O diagnóstico da fistula congênita das artérias coronárias (FCAC) era de extrema dificuldade diagnóstica, como na descrição original de Krau-

se⁽¹⁾. Nos últimos vinte anos com o advento da cinecoronariografia seletiva⁽²⁾, esta patologia passou a ser um achado angiográfico em exames de rotina na presença de doença aterosclerótica da árvore coronária⁽³⁾.

Na FCAC há uma comunicação anormal entre uma artéria coronária e qualquer câmara cardíaca ou, ainda, a artéria pulmonar, o seio coronário e veias pulmonares⁽⁴⁾. Segundo Bjork e Bjork⁽⁵⁾ as FCAC representam a persistência de sinusóides intracardíacos embrionários de tamanho aumentado, já que a ocorrência destes sinusóides em tamanho diminuto pode estar presente em corações normais. As FCAC são as lesões congênitas das coronárias de maior significado hemodinâmico⁽⁶⁾.

A ACD é a artéria mais comumente envolvida (50 a 55% dos casos)^(6,7), a seguir a ACE com 35%⁽⁴⁾



Fig. 2. Estudo coronariográfico pré-operatório. A — Incidência oblíqua anterior esquerda (OAE) mostrando ACD calibrosa e tortuosa. B — Incidência oblíqua anterior direita (OAD) com o vaso fistuloso bem evidenciado (A). O final do ramo descendente posterior da ACD (A) foi o local da ligadura cirúrgica. C — Vaso fistuloso (A) com opacificação completa da cavidade do VE.

e finalmente ambas as coronárias envolvidas (5%)⁽⁸⁾. Cerca de 92% das fistulas drenam para câmaras direitas, sendo o ventrículo direito o mais

TABELA I

Comparação do diâmetro da artéria coronária direita* antes de após o tratamento cirúrgico.

Diâmetro da ACD (mm)	Pré-operatório	Pós-operatório
Proximal	6.6	3.0
Medial	6.0	3.0
Distal	5.1	1.7

* Corrigido para a magnificação radiológica.

ACD = artéria coronária direita.

freqüente (40% dos casos)⁽⁷⁾. As câmaras esquerdas são o local em 8% dos casos, sendo o átrio esquerdo o mais freqüente (5%) e o VE somente com 3%. A artéria coronária envolvida freqüentemente torna-se dilatada e tortuosa podendo chegar à proporções aneurismáticas. Edwards⁽⁸⁾ admitiu haver uma hipertrofia na média da artéria proximalmente à comunicação anômala e ruptura de fibras elásticas nas dilatações.

O grau de dilatação da artéria é proporcional do "shunt" estabelecido através da mesma. Do ponto de vista anatomo-cirúrgico⁽⁴⁾ a fístula pode estar no vaso principal, que continua o seu trajeto além da fístula, ou ocorrer como prolongamento do próprio tronco principal. Quanto o sítio de drenagem é o coração direito, estabelece-se "shunt" esquerdo-direito, promovendo a sobrecarga de volume do ventrículo direito. O desenvolvimento de insuficiência cardíaca está na dependência do volume e do tempo de existência do "shunt"⁽⁸⁾. Por outro lado, quando sítio de drenagem é o coração esquerdo a sobrecarga de volume criada é semelhante à da insuficiência aórtica de grau leve⁽⁴⁾. A maioria dos pacientes é assintomática, sendo referidos ao cardiologista pela presença de uma sopro cardíaco contínuo^(9,10) ou discreta cardiomegalia ao Rx de Tórax⁽⁴⁾. Os sintomas mais comuns são dispnéia e fadiga. A angina de peito é incomum e o infarto do miocárdio é raro⁽¹¹⁾. Os eventos isquêmicos são provavelmente o resultado da síndrome de "roubo coronário", podendo potencializar a isquemia miocárdica da aterosclerose coronária, miocardiopatia hipertrófica e da valvulopatia aórtica⁽⁸⁾. A insuficiência cardíaca congestiva ocorre mais freqüentemente no idoso,

ocorrendo na infância presença de "shunts" volumosos⁽⁴⁾. Ocasionalmente, a apresentação clínica pode ser endocardite bacteriana, que se instala na fístula, certamente pelo fluxo turbilhonar local. O principal achado ao exame físico é o sopro cuja localização e intensidade varia com o local de drenagem da fístula^(4,10). Caso a câmara envolvida seja VE ou o VD, o sopro é mais nítido na borda externa esquerda baixa. Se a fístula drena para o átrio direito, ele é mais intenso na borda externa direita⁽⁴⁾, nos casos em que a drenagem se dá para a artéria pulmonar ou trato de saída de VE ou VD a localização do sopro é idêntica à da persistência do canal arterial (PCA)^(6,12). Nos casos de drenagem para seio coronário a apresentação pode ser arritmia supraventricular⁽⁴⁾.

Segundo Kirklin⁽⁴⁾, a cirurgia a ser adotada com maior índice de sucesso é a ligadura do vaso fistuloso com o paciente em "by-pass" cardio-pulmonar total, e como segunda escolha pode ser realizada a ligadura da própria coronária acometida, o mais próximo possível ao vaso fistuloso, com cuidados per-operatórios para evitar-se o infarto do miocárdio. A mortalidade operatória é muito próxima à zero. A recidiva da fístula ocorre em cerca de 4% dos casos operados⁽¹³⁾.

Em nossa descrição foi enfatizada a angina de peito típica, sintoma que raramente ocorre, e somente citado em três casos de nossa revisão^(12,14,15). A ausência de sopro cardíaco, impossibilitou a hipótese diagnóstica de fístula, fato não ocorrido em nenhum dos casos por nós revisados. De Nef e col.⁽¹⁶⁾ citam a ocorrência de um paciente isolado com extra-sístolia supraventricular; porém, não encontramos relato de taquicar-

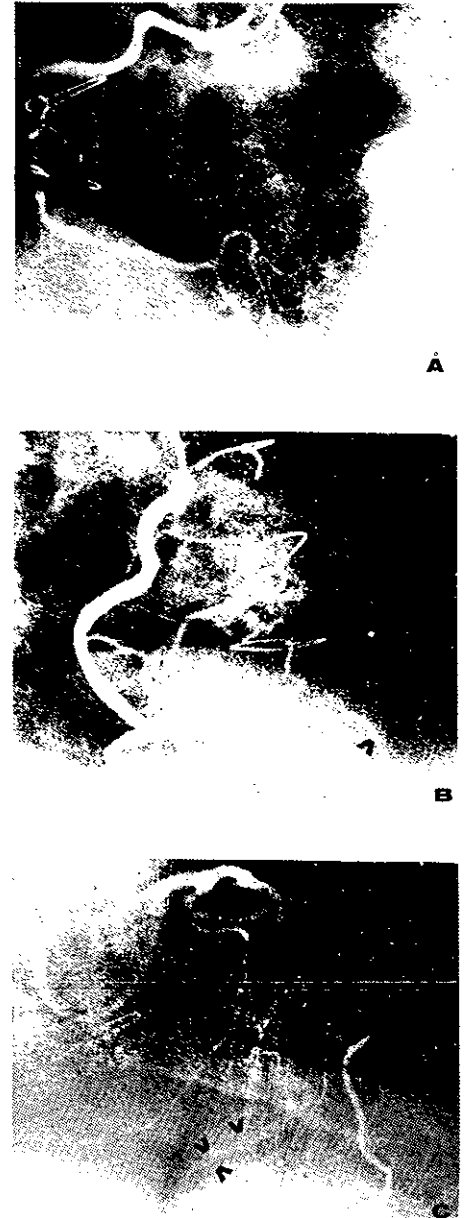


Fig. 3. Estudo coronariográfico pós-operatório. A — Em OAE demonstra-se a redução do calibre da ACD. B — EM OAD demonstra-se a persistência do trajeto fistuloso (A). C — Injeção em ACE em OAD, mostrando a persistência do vaso fistuloso opacificado a partir da ACx.

dia ventricular embora esta possa decorrer da isquemia miocárdica provocada por roubo coronário. A ocorrência de recanalização da fístula⁽¹⁵⁾,

torna-se curiosa pelo fato de ocorrer por circulação intercoronária oriunda da ACx assim como de colaterais da própria ACD.

Summary

The authors present a case of congenital coronary artery fistula with an atypical clinical presentation. A large review of literature is provided and emphasis is given to some aspects of the clinical signs and post-operative evolution.

Referências bibliográficas

1. Krause, W.: Neber den ursprung einen accessorischem A. coronaria cordis aus der A. Pulmonalis. Z. Ratl Med., 24: 225, 1865.
2. Sonès, F. M.; Shirley, E. K.: Cinecoronary arteriography. Mod. Concepts Cardiovasc. Dis. 31: 735, 1962.
3. Salles Neto, M.: Fístulas coronárias em exames de rotina. Comunicação pessoal, 1988.
4. Kirklin, J. W.; Barrat-Boyes, B. G.: Congenital anomalies of coronary arteries in Cardiac Surgery, Wiley Medical, New York, 1986, p. 945.
5. Bjork, V. O.; Bjork, L.: Coronary artery fistula. J. Thor. Cardiovasc. Surg. 49: 921, 1965.
6. Levin, D. C.; Fellows, K. E.; Abrams, H. L.: Hemodinamically significant primary anomalies of the coronary artery. Circulation, 58: 25, 1978.
7. Lowe, J. E.; Oldham, H. N.; Sabiston, D. C.: Surgical manegement of congenital coronary artery fistulas. Annals Surg. 194: 373, 1981.
8. Baim, D. S.; Kline, H.; Silverman, J. F.: Bilateral coronary artery pulmonary artery fistulas. Report of five cases and review of the literature. Circulation. 65: 810, 1982.
9. Neulfed, H. N.; Lester, R. G.; Adams, P.; Anderson, R. C.; Lelehei, C. W.; Eduards, J. E.: Congenital communication of a coronary artery with a cardiac chamber or the pulmonary trunk. Circulation. 24: 171, 1961.
10. Eguchi, S.; Nitta, H.; Asanao, K.; Tanaka, M.; Hoshino, K.: Congenital fistula of right coronary to the left ventricle. Am. Heart J. 80: 242, 1970.
11. Rittenhouse, E. A.; Doty, D. B.; Ehrenhaft, J. L.: Congenital coronary cardiac chamber fistula. Amn. Thor. Surg. 20: 468, 1975.
12. Dedichen, H.; Skalleberg, L.; Cappellen, C.: Congenital coronary artery fistula. Thorax 21: 121, 1966.
13. Edis, A. J.; Schattenberg, T. T.; Feldt, R. H.; Danielson, G. K.: Congenital coronary artery fistula. Surgical considerations and results of operation. Mayo Clin. Proced. 47: 567, 1972.
14. Barnes, R. J.; Cheling, A. C.; Wur, E. W.: Coronary artery fistula. Brit. Heart J. 31: 299, 1969.
15. Edwards, J. E.; Gladding, T. C.; Weir, A. B.: Congenital communication between the right coronary artery and right atrium. J. Thor. Surg. 35: 662, 1958.
16. de Nef, J. J.; Varghesep, J.; Losek-dot, G.: Congenital coronary artery fistula. Analysis of 17 cases. Brit. Heart J. 33: 857, 1971.

A terapêutica fibrinolítica no infarto agudo do miocárdio. Estreptoquinase e rt-PA

Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Streptokinase and rt-PA

Luís Augusto Martins Ribeiro, Marcio Luiz Alves Fagundes

Trabalho realizado na Unidade Coronariana do Serviço de Cardiologia do Hospital Geral de Jacarepaguá. Rio de Janeiro, Brasil.

Endereço para correspondência: Luís Augusto Martins Ribeiro, Hospital Geral de Jacarepaguá, INAMPS, Jacarepaguá, 20330, Rio de Janeiro, RJ.

Rev. SOCERJ 2: 59-66, 1989.

Resumo

É fato amplamente reconhecido que a terapêutica fibrinolítica, iniciada em tempo hábil, pode restabelecer o fluxo coronário, reduzindo a isquemia miocárdica. A função ventricular esquerda é preservada e tem-se observado uma redução da morbidade e mortalidade associada ao infarto agudo do miocárdio (IAM).

Desde fevereiro de 1984, quando o Ativador Tecidual do Plasminogênio foi utilizado pela primeira vez em paciente com IAM, a administração dos agentes fibrinolíticos vem tornando-se rotineira nos grandes centros hospitalares. O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão comparativa sobre a farmacologia dos agentes mais utilizados: estreptoquinase e rt-PA.

Inicialmente abordamos a estreptoquinase (SK) por ser o agente mais antigo e conseqüentemente o mais estudado. Seu uso precoce compro-

vadamente restabelece o fluxo na artéria relacionada à área de infarto em cerca de 35 a 55% dos casos, preserva a função ventricular esquerda nos pacientes com IAM de parede anterior e reduz a mortalidade.

Quanto ao rt-PA, enfatizamos sua maior taxa de reperfusão (60 a 80%) quando administrado por via endovenosa e a menor incidência de efeitos colaterais. Sua trombo-especificidade é única, assim como seu baixo limiar de atividade, permitindo que sua ação fibrinolítica local continue durante várias horas após a infusão ter sido interrompida.

Introdução

A descoberta de que a oclusão coronária observada na fase aguda do infarto do miocárdio tem a participação de um trombo em cerca de 90% dos casos,^(1,2) e que a área final de necrose miocárdica pode ser limitada ou reduzida através de uma revascularização precoce,^(3,4) fizeram da terapêutica fibrinolítica a grande estrela que ela é hoje. Nos congressos de cardiologia é cada vez maior o número de simpósios, cursos, temas livres e aulas que abordam esse tema, assim como também cada vez maior o público interessado.

A administração precoce de agentes fibrinolíticos freqüentemente restabelece a patência do vaso, preservando a função ventricular esquerda e reduzindo a mortalidade.^(5,6)

Já dispomos, atualmente, de

agente fibrinolítico dotado de trombo-especificidade (rt-PA) o que podemos considerar um grande avanço e, conforme novos agentes fibrinolíticos sejam descobertos ou os agentes existentes sejam aperfeiçoados em termos de eficácia, efeitos colaterais e facilidade de produção comercial, acreditamos que essa modalidade terapêutica torne-se única e rotineira no tratamento de todos os pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM).

O histórico da trombose coronária começa em 1912 quando Herrick⁽⁷⁾ propôs que o infarto do miocárdio transmural fosse sempre precedido de oclusão coronária, resultante da formação de um trombo sobre uma placa aterosclerótica. Em 1956, no entanto, esse conceito foi mudado por Branwood e Montgomery⁽⁸⁾ ao sugerirem que a trombose descrita por Herrick fosse mais uma conseqüência do que uma causa do infarto. Esse conceito permaneceu durante as décadas seguintes e, em 1974, Roberts⁽⁹⁾ propôs que a trombose fosse decorrente de fluxo lento através de obstruções ateroscleróticas. Finalmente, em 1980, Dewood e col.⁽¹¹⁾ estudaram 517 pacientes durante a fase aguda de infarto e observaram a presença de trombo na artéria que supria a região infartada na maioria dos casos. Seguiu-se à essa observação, a publicação de um grande número de trabalhos demonstrando que o trombo podia ser

lisado através da infusão demonstrando que o trombo podia ser atraído pela infusão intra-coronária de estreptoquinase. Teve início então a era da trombólise no IAM.

Fisiopatologia da trombose coronária

Sendo a circulação coronária um sistema de fluxo rápido, os trombos nela formado são basicamente trombos plaquetários, isto é, compostos principalmente de plaquetas e fibrina. A fig. 1 mostra uma placa aterosclerótica. Essa placa vem em crescimento constante até que, em determinado momento, ela ocasiona lesão e ruptura da íntima. Ocorre então uma agregação plaquetária local e deposição de fibrina, tendo início a formação do trombo. Este, rapidamente aumenta suas dimensões provocando uma obstrução crítica. Em um ponto distal a obstrução, o fluxo sanguíneo é mais lento e poderá ocorrer trombose secundária. Neste caso, não com a formação de trombo plaquetário, mas de um trombo vermelho onde estão presentes glóbulos vermelhos em quantidade, além de plaquetas e fibrina. Obviamente, esta é uma descrição simplista e, se o leitor deseja informações mais detalhadas, poderá encontrá-las em artigos mais específicos.⁽¹⁰⁻¹²⁾ (Fig. 1).

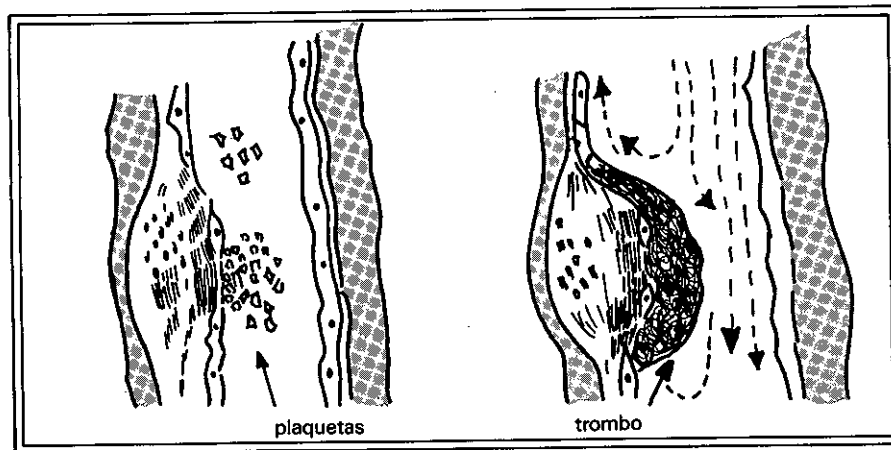


Fig. 1. A formação de um trombo sobre a placa aterosclerótica, reduzindo significativamente o fluxo coronário. Caso a trombose aumente agudamente ou haja a ocorrência de espasmo local, haverá oclusão coronária e, conseqüentemente, infarto agudo do miocárdio.

O principal objetivo da terapêutica fibrinolítica no IAM é restabelecer o fluxo coronário em tempo hábil para que a reperfusão do miocárdio isquêmico resulte em menor área de necrose, preservando a função ventricular esquerda. Antes de indicarmos a terapêutica fibrinolítica no IAM, no entanto, determinados critérios devem ser observados: isto porque nem todos os pacientes vão se beneficiar. Se determinados pacientes sabidamente não se beneficiam, não há porque expô-los aos possíveis efeitos colaterais, além de se ocasionar um gasto desnecessário. De um modo geral, os seguintes critérios vem sendo utilizados: idade inferior a 75 anos, sintomas típicos de IAM iniciados há menos de 4 horas, elevação de ponto J e segmento ST superior a 2mm em pelo menos duas derivações, ausência de disfunção ventricular esquerda importante previamente e ausência de contra-indicações⁽¹³⁾.

O Diagnóstico Clínico da Reperusão

Utilizando-se os agentes fibrinolíticos disponíveis comercialmente e, seguindo os critérios citados acima, a reperfusão pode ser esperada em até 80% dos casos de IAM⁽¹⁴⁾. Havendo reperfusão, ela geralmente ocorre de 30 a 90 minutos após o iní-

bém possam ser devidas ao IAM. Exceto pela taquicardia ventricular que deve ser tratada da forma habitual, as arritmias de reperfusão são tratadas apenas se ocasionarem repercussão hemodinâmica. Ainda, pode-se observar uma rápida normalização dos distúrbios da condução AV e/ou distúrbios da condução intra-ventricular e uma elevação rápida e acentuada da CK-MB com pico nas primeiras 12 horas, sendo que na primeira hora de subida da curva há uma elevação de mais de 15% do pico.^(15,16)

Estreptoquinase

A estreptoquinase é uma proteína com peso molecular de 47000, produzida por cepas de *Streptococcus beta-hemolítico* do grupo C de Lancefield. sozinha ela não tem atividade fibrinolítica e é preciso que se combine com o plasminogênio circulante para que forme um complexo ativo capaz de ativar o plasminogênio a plasmina.

Dos agentes fibrinolíticos existentes, é o mais antigo. Foi descoberta em 1933 por Tillet e Garner embora o seu uso em doença coronária só tenha sido feito pela primeira vez em 1959 quando Reugsegger e col.⁽¹⁷⁾ utilizaram-na por via intra-coronária no cão, observando lise do material trombótico. em 1976, Chazov e col.⁽¹⁸⁾ faziam o primeiro relato do uso da estreptoquinase intra-coronária⁽¹⁸⁾ (SKIC) no IAM com sucesso. Em 1979, Rentrop publicava o primeiro relato do uso clínico da SKIC em um grande número de pacientes na fase aguda do infarto⁽¹⁹⁾. O uso endo-venoso (SKEV) no IAM data de 1969⁽²⁰⁾. No entanto, praticamente só em 1983, com Spann e col.⁽²¹⁾ utilizando doses de 1.500.000 UI ou seja, dose bem maior do que as utilizadas previamente, foi que observamos dados convincentes de sua eficácia por via endo-venosa.

MECANISMO DE AÇÃO — A fig. 2 ilustra o mecanismo de ação da estreptoquinase. Note-se que a plasmina circulante age sobre o fibrinogênio, degradando-o. Conseqüentemente, embora a meia-vida da estreptoquinase seja de apenas 20 minutos aproximadamente, um estado lítico sistêmico permanece de 24 a 48 horas após a sua administração (enquanto os níveis plasmáticos de fibrinogênio estiverem abaixo do nor-

cio da infusão e, clinicamente, o seu diagnóstico é feito pelo aparecimento de: alívio rápido e progressivo da dor, resolução do supra-desnívelamento de ponto J e segmento ST, com queda maior que 50% em um período de 20 minutos. As arritmias de reperfusão (ritmo idioventricular e taquicardia ventricular) são observadas com freqüência, embora tam-

mal). Quando a sua eficácia, tem sido relatada por diversos autores, taxas que variam de 35 a 55% com a SKEV, resultado esses bem abaixo dos 70-80% observados com a SKIC e com o rt-PA^(13,14) (Fig. 2)

cidade de infusão (em alguns casos pode ser necessário colocar o paciente em posição de Trendelenburg ou até mesmo administrar Dopamina). Além disso, por ser uma proteína estranha ao organismo, a estrepto-

100mg.EV) antes de se iniciar a infusão^(14,22).

ATIVADOR TECIDUAL DO PLASMINOGÊNIO (t-PA)

O Ativador Tecidual do Plasminogênio (t-PA) é uma protease sérica que tem a propriedade de converter o plasminogênio em plasmina, principalmente em presença de fibrina. É encontrado naturalmente no endotélio vascular e no epitélio uterino, porém em quantidade muito pequena, insuficiente, para provocar a lise de um trombo coronário e impedir a necrose miocárdica^(13,14,23).

A atividade fibrinolítica do t-PA foi observada pela primeira vez na década de 40^(24,25), mas o seu mecanismo de ação e aplicações terapêuticas só foram descobertos mais recentemente, depois que avanços importantes ocorreram no campo da bioquímica e da biologia molecular. Assim sendo, em 1980 Rijken⁽²⁶⁾ conseguiu desenvolver técnica que possibilitou a extração de 1mg de t-PA a partir de 5kg de tecido uterino humano⁽²⁶⁾. Posteriormente, em

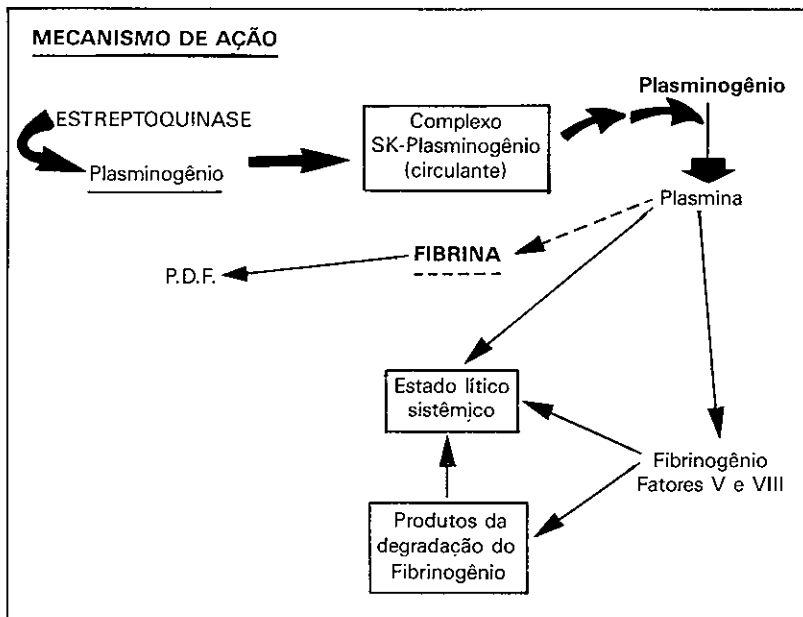


Fig. 2. Mecanismo de ação da estreptoquinase.

CONTRA-INDICAÇÕES E EFEITOS COLATERAIS — A estreptoquinase está contra-indicada em qualquer condição onde haja uma possibilidade significativa de sangramento, ou onde um sangramento seja de difícil controle ou de consequências graves devido a sua localização (tabela I). Além disso, ela também está contra-indicada-se houver história de infecção estreptocócica nos últimos 9 meses.

Dentre os efeitos colaterais da estreptoquinase, as hemorragias são o mais importante e com o qual tomamos mais cuidados. A literatura mostra uma incidência que varia de 0 a 21%, sendo em sua maioria sangramentos mais graves (gastro-intestinais, gêito-urinários, intra-cranianos) ocorrem em cerca de 3,4% dos pacientes⁽¹³⁾.

Quanto às arritmias de reperfusão, exceto pela taquicardia ventricular que deve ser tratada com as medidas habituais, na maioria dos casos não há necessidade de tratamento. Hipotensão arterial transitória também pode ocorrer mas tende a reverter facilmente se reduzirmos a velo-

TABELA I
Contra-indicações ao uso de agentes fibrinolíticos

- | | |
|---|--|
| <p>a. Absolutas:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Hemorragia Digestivas Recente (há menos de 10 dias). — Úlcera Péptica Ativa. — Procedimento Cirúrgico de Porte, Biópsias, Entubação Orotraqueal, Punção de Vaso Profundo (subclávia ou Jugular), e Reanimação Cardiopulmonar há menos de 10 dias. — Trombocitopenia, Insuficiência Hepática ou Renal com distúrbios da coagulação. — Uso crônico de anticoagulante oral. — Hipertensão Arterial Grave (PA sistólica maior que 190mm de Hg. e/ou PA diastólica maior que 115mm de Hg.). — AVE recente (há menos de 2 meses). — Neurocirurgia recente (menos de 2 meses). — Cirurgia de Revascularização Miocárdica ou Trauma Torácico recentes (menos de 10 dias). — Gravidez e Puerpério. — Qualquer condição onde haja um risco significativo de sangramento. | <p>b. Relativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Pequenos Traumatismos Recentes. — Endocardite Infeciosa. — Pericardite Aguda. — Idade superior a 75 anos. — Doenças graves em estado avançado. — Neoplasia Maligna. — Retinopatia Diabética. — Paciente em uso de anticoagulante oral. |
|---|--|

toquinase pode provocar reações alérgicas e febris. Por esse motivo, todos os pacientes recebem um "bolus" de corticóide (hidrocortisona,

1982, Rijken e Collen⁽²⁷⁾ modificaram a técnica inicial e conseguiram extrair quantidades maiores de t-PA a partir de uma linhagem de células

de melanoma as quais possuem o gen que determina a produção de t-PA⁽²⁷⁾. Embora tenha sido uma técnica extremamente trabalhosa, eles conseguiram produzir quantidade suficiente de t-PA para executar estudos bioquímicos e fisiológicos. Foi então que a ativação do t-PA pela fibrina tornou-se evidente e foram propostos os primeiros mecanismos explicando a trombo-especificidade.

Em 1983, Collen associou-se a especialistas em engenharia genética (GENETECH, Califórnia, U.S.A.) e conseguiu identificar o gen necessário à produção de t-PA, que foi então extraído de células de melanoma humano. A seguir, retranscreveu o RNA extraído, em seu DNA complementar e, utilizando vetores ou plasmídios, introduziu esse material genético em células de ovário de Hamster Chinês. Desta forma, o gen responsável pela produção de t-PA foi incorporado ao patrimônio genético dessas células que, ao se reproduzirem e, conseqüentemente também o gen adquirido, passaram a produzir t-PA, que agora passa então a ser denominado rt-PA. t-PA produzido por tecnologia de DNA recombinante). A partir daí, e com a utilização de bancos celulares e tanques de cultura conseguiu-se produzir rt-PA em quantidades suficientes para uso comercial embora sua produção exija métodos altamente sofisticados de engenharia genética.

Em fevereiro de 1984 o New England Journal of Medicine publicava o primeiro relato do uso de rt-PA em pacientes com IAM e trombólise confirmada por angiografia⁽²⁸⁾. Posteriormente, vários estudos multicêntricos foram realizados nos Estados Unidos e Europa. Um dos principais estudos foi o TIMI⁽²⁹⁾ (Thrombolysis in Myocardial Infarction) conduzido em vários centros médicos nos Estados Unidos e patrocinado pelo National Heart, Lung and Blood Institute. Esse estudo, realizado em duas fases, demonstrou a superioridade do rt-PA sobre a estreptoquinase (66% versus 36%) e serviu como base para que o produto fosse liberado pelo Food and Drug Administration em 1987.

MECANISMO DE AÇÃO — Na ausência de fibrina, o rt-PA tem pouca atividade sobre o plasminogênio. Apenas com altas doses consegue-se converter o plasminogênio circulante em plasmina. Em presen-

ça de um trombo, no entanto, o rt-PA é altamente eficaz na conversão do plasminogênio a plasmina. O rt-PA tem grande afinidade pela fibrina e, ligado a ela é que sua ação fibrinolítica se manifesta^(30,31). Ao contrário da estreptoquinase, com as doses terapêuticas recomendadas, o rt-PA é então um agente fibrinolítico dotado de trombo-especificidade, não atuando sobre o plasminogênio circulante. Sabe-se que a estreptoquinase age também sobre a fibrinogênio degradando-o, e que os produtos da degradação do fibrinogênio são potentes anticoagulantes que vão permanecer na circulação de 24 a 48 horas. A hipofibrinogenemia e o estado lítico sistêmico resultantes não são observados com o uso do rt-PA em doses terapêuticas^(13,14) (Figs. 3 e 4). A tabela II é um quadro

comparativo entre estreptoquinase e rt-PA. O efeito colateral mais importante são as hemorragias e sangramento que podem ser divididos em 3 categorias:

EFEITOS COLATERAIS — O efeito colateral mais importante são as hemorragias e sangramento que podem ser divididos em 3 categorias:

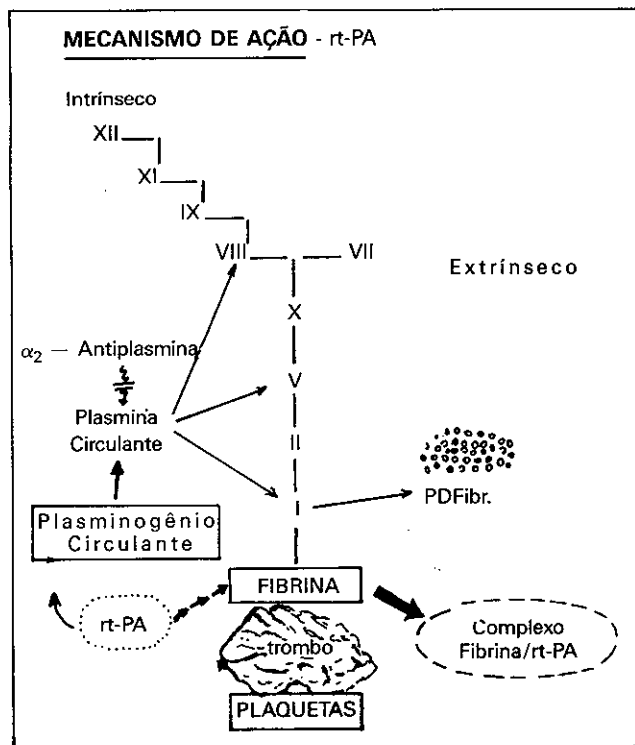


Fig. 3. Mecanismo de ação do rt-PA
Com as doses terapêuticas recomendadas, o rt-PA tem grande afinidade pela fibrina (trombol), atuando pouco sobre o plasminogênio circulante (trombo-especificidade). PDFibr = produtos da degradação do fibrinogênio.

comparativo entre estreptoquinase e rt-PA.

FORMA DE ADMINISTRAÇÃO — O rt-PA atualmente encontrado no mer-

a) Superficiais — Locais de punção venosa (4%), punção arterial (20%), dissecação venosa, etc.;

b) Significativos (maiores que 250ml) e de maior frequência — Gastro-intestinais (5%), Gêito-urinários (4%);

c) Raros — retroperitonal, pleural, pericárdico, intracraniano, etc. As hemorragias intracranianas (0,4%) têm ocorrência três vezes maior quando

se utiliza doses de 150mg ou mais.

Caso ocorram hemorragias, deve-se adotar as seguintes medidas de controle: inicialmente tentar controlar o sangramento através da aplicação de pressão local, caso seja possível (sangramentos superficiais). No caso de hemorragias incontroláveis, deve-se interromper a administração do rt-PA ou da heparina imediatamente. A ação do rt-PA cessa em cerca de 10 minutos. Outras medidas tais como cirurgias, transfusões, etc., devem ser pesadas conforme a gravidade de cada caso individualmente.

quer outro agente fibrinolítico) certos cuidados devem ser tomados, com o objetivo de minimizar a possibilidade de sangramentos. Desta forma, deve-se evitar injeções intramusculares assim como procedimentos invasivos dispensáveis. Punções venosas, se necessário, devem ser cuidadosas e veias centrais devem ser evitadas. Catéter venoso (Swan-Ganz, marca-passo, intracath, etc.), se estritamente necessário, deve ser introduzido em local onde se possa aplicar pressão (dissecção de veia basílica, punção de veia femoral), evitando-se punções de veia

ter vesical, etc.

Sendo necessário colher amostra de sangue arterial para gasometria, deve-se preferir um vaso dos membros superiores acessível à compressão manual, com agulha 25 gauge. Aplicar pressão local durante cerca de 30 minutos e posteriormente um curativo compressivo que deve ser observado freqüentemente.

Nenhuma outra medicação deve ser adicionada ao frasco contendo rt-PA ou administrada através de seu catéter venoso. Os acessos vasculares devem ser observados com freqüência (de hora em hora), e deve-se pesquisar sangue oculto em fezes; urina e vômitos.

Estudos hemodinâmicos tais como cinecoronariografia e angioplastia transluminal podem ser executados com segurança cerca de 20 minutos após o término da infusão de rt-PA.

Uma vez terminada a terapêutica fibrinolítica, qual a conduta a ser tomada? Continuar com tratamento clínico? Encaminhar o paciente para estudo angiográfico visando angioplastia transluminal ou cirurgia de revascularização miocárdica? A resposta para cada uma dessas perguntas pode ser "sim" ou "não", dependendo da evolução clínica do paciente e dos recursos disponíveis em cada instituição. A fig. 5, apresenta, em forma de esquema, a rotina seguida em nosso serviço.

OUTROS AGENTES FIBRINOLÍTICOS — Além do rt-PA e da estreptoquinase, outros agentes fibrinolíticos vem sendo estudados no IAM. Destes, a uroquinase é a mais conhecida e a mais estudada até o momento. É também uma protese sérica encontrada em pequenas quantidades da urina humana e obtida comercialmente a partir de cultura de células renais de embrião humano. Como não possui trombo-especificidade, ativa tanto o plasminogênio no trombo quanto o plasminogênio circulante, provocando também fibrinogênólise e o estado lítico sistêmico dela resultante^(22,32) A tabela III compara as principais características da uroquinase com a estreptoquinase e o rt-PA.

Mais recentemente, outros agentes foram desenvolvidos a partir da uroquinase e da estreptoquinase com o objetivo de se conseguir trombo-especificidade. Desta forma, a pró-uroquinase e a estreptoquinase

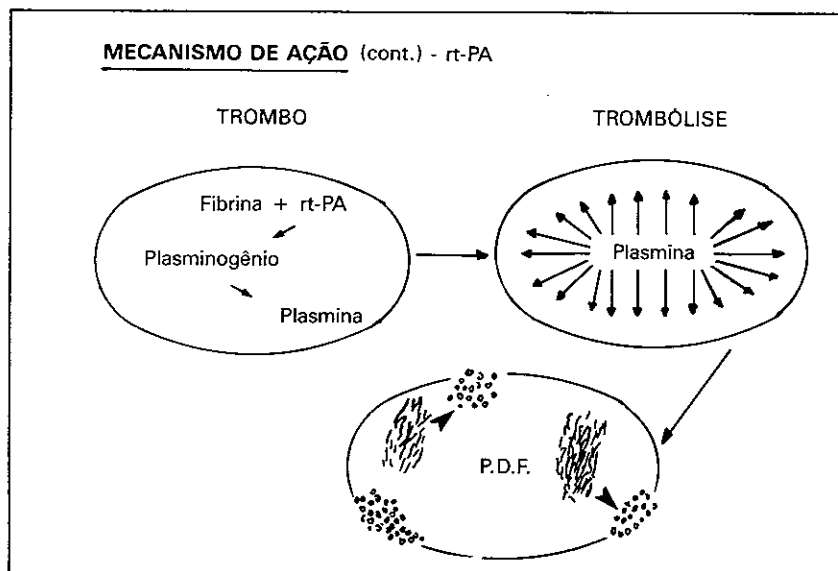


Fig. 4. rt-PA: Mecanismo de ação. Uma vez ligado a fibrina, o rt-PA ativa o plasminogênio a plasmina. P.D.F. = Produtos de degradação da fibrina.

TABELA II
Agentes fibrinolíticos e testes de Coagulação

	Faixa Normal	rt-PA	SK
Tempo de Protrombina	75-100%	inalterado	prolongado
PTT	30-45 seg	inalterado	prolongado
Tempo de Trombina	20 seg	inalterado	prolongado
Tempo de Sangramento	até 6min	pode estar ligeiramente prolongado	prolongado
Fibrinogênio	200-400mg/dl	leve redução pode ocorrer	abaixo de 100mg/dl

min = minutos, PTT = tempo de tromboplastina parcial, seg = segundos, SK = estreptoquinase

CUIDADOS ESPECIAIS DURANTE A TERAPÊUTICA FIBRINOLÍTICA — Durante a infusão de rt-PA (ou qual-

sub-clávia ou jugular. Evitar também a passagem traumática de sonda nasogástrica, tubo oro-traqueal, caté-

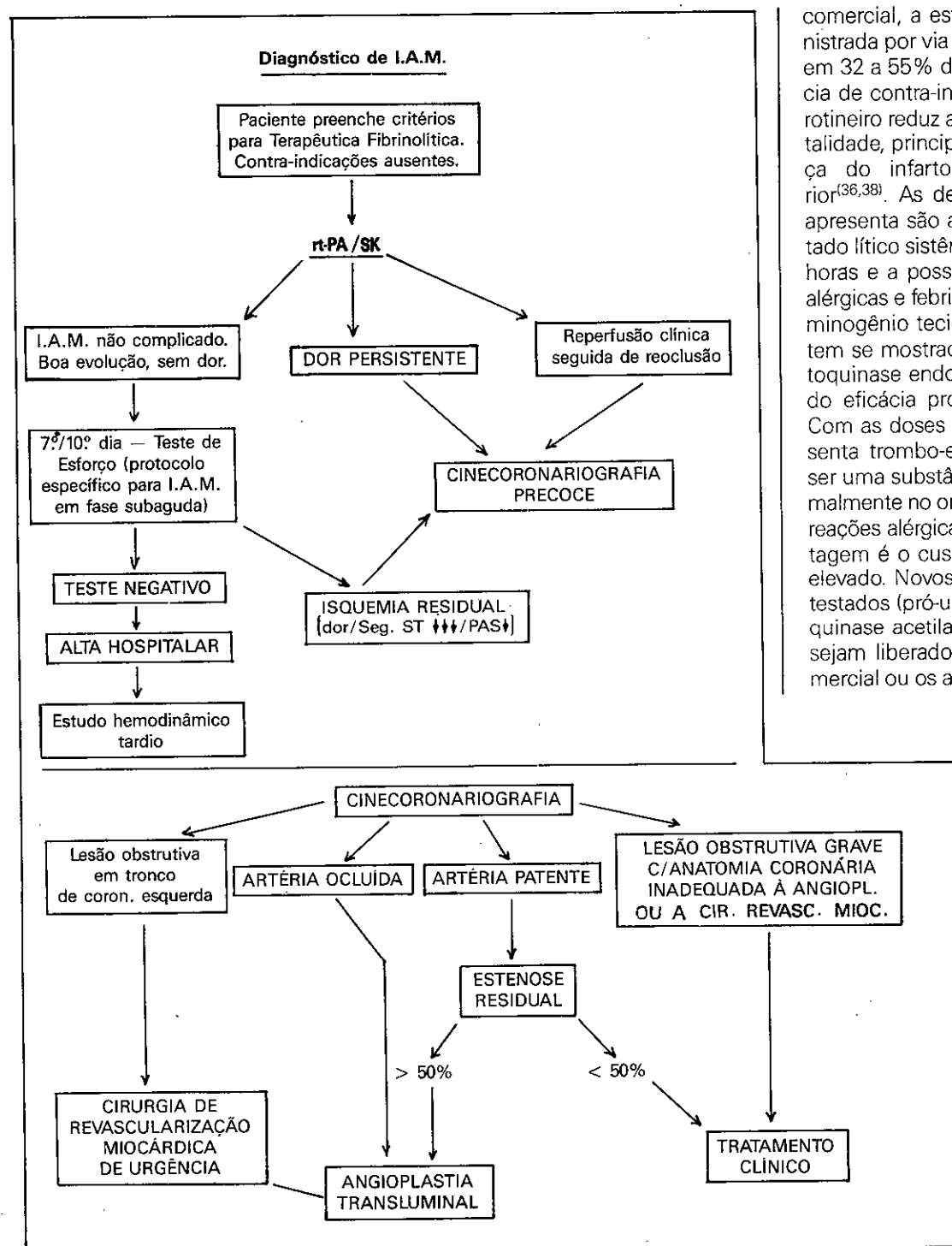


Fig. 5. Abordagem e encaminhamento do paciente com infarto agudo do miocárdio após o término da terapêutica fibrinolítica. Tratamento clínico x angioplastia/cirurgia de revascularização miocárdica.

acetilada têm sido objeto de vários estudos. São agentes promissores que, em estudos iniciais, demonstraram possuir trombo-especificidade e uma taxa de reperfusão semelhante à do rt-PA^(13,14).

Conclusão

Concluindo, a terapêutica fibrinolítica no IAM é perfeitamente viável nas unidades de tratamento coronário, sem grandes riscos para o paciente e com efeitos significativos no que toca à limitação da área de infarto, preservação da função ventricular esquerda e redução da morbidade e da mortalidade^(33,35).

Dos agentes disponíveis para uso

comercial, a estreptoquinase administrada por via endovenosa é eficaz em 32 a 55% dos casos e, na ausência de contra-indicações, o seu uso rotineiro reduz a morbidade e a mortalidade, principalmente em presença do infarto de parede anterior^(36,38). As desvantagens que ela apresenta são a indução de um estado lítico sistêmico durante 24 a 48 horas e a possibilidade de reações alérgicas e febris. O ativador do plasminogênio tecidual, por outro lado, tem se mostrado superior a estreptoquinase endovenosa, apresentando eficácia próxima de 70%^(39,43). Com as doses recomendadas apresenta trombo-especificidade e, por ser uma substância encontrada normalmente no organismo, não produz reações alérgicas. Sua única desvantagem é o custo, atualmente ainda elevado. Novos agentes vem sendo testados (pró-uroquinase e estreptoquinase acetilada) e, conforme eles sejam liberados para produção comercial ou os agentes existentes se-

jam aperfeiçoados em termos de eficácia (SK), efeitos colaterais (SK) e facilidade de produção comercial (rt-PA), acreditamos que a terapêutica fibrinolítica torne-se única e rotineira no tratamento de todos os pacientes com IAM.

Summary

It is now widely accepted that thrombolytic therapy can reduce my-

ocardial ischemia, preserve left ventricular function and decrease morbidity and mortality related to acute myocardial infarction (MI). Early intravenous (IV) administration of fibrinolytic agents has gained rapid acceptance and become routine therapy for evolving MI in many centers.

This paper reviews the pharmacology and clinical use of streptokinase (SK) and tissue-type plasminogen activator (rt-PA), which have been shown to be effective thrombolytic agents. They are commercially available in this country and both have been approved for use in acute MI.

It has been demonstrated that early IV administration of streptokinase leads to significant preservation of left ventricular function in patients with anterior MI and reduces overall mortality. Most clinical trials suggest that tissue-type plasminogen activator administered intravenously up to 6 hours after the onset of coronary occlusion, constitutes a superior agent as compared to IVSK, achieving a higher incidence of early patency of the infarct-related vessel. Intravenous rt-PA has been shown to be safer than and just as effective as intracoronary SK. Its clot-selectivity is surely an asset, even though it is a relative, dose-dependent property.

The practical concept that emerges is that intravenous administration of fibrinolytic agents will result in early reestablishment of coronary perfusion in a high proportion of patients and should, therefore, be part of the treatment strategy for most patients with acute MI. It is simple, relatively safe and can be initiated in any community hospital.

Referências bibliográficas

1. de Wood, M. A.; Spores, J.; Notske, R.; Mouser, L. T.; Borroughs, R.; Golden, M. S.; Lang, H. T.: Prevalence of total coronary occlusion in the early hours of transmural myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 303: 897, 1980.
2. Rentrop, P.; Blanke, H.; Harsch, K. R.: Changes in left ventricular function after intracoronary Streptokinase infusion in clinically evolving myocardial infarction. *Am. Heart. J.* 102: 1188, 1981.
3. Ganz, W.; Buchbinder, N.; Marcus, H.; Mondkar, A.; Maddahi, J.; Charuzi, Y.; O'Connor, L.; Shell, W.; Fish-

TABELA III
Quadro comparativo das ações farmacológicas dos fibrinolíticos

	SK	UK	rt-PA
Fonte	Cultura bacteriana	Cultura célula renal de embrião humano	DNA recombinante
Derivado de Proteína humana	NÃO	SIM	SIM
Modelo de Ativação do Plasminogênio	Indireto	Direito	Direto (Fibrina = Co-fator)
Trombo-especificidade	NÃO	NÃO	SIM
Fibrinogênio Plasmático	Reduzido (24-48 h)	Reduzido	Inalterado
Estado lítico sistêmico	SIM	SIM	NÃO
Reações Alérgicas	SIM	NÃO	NÃO
Hipotensão	SIM	NÃO	NÃO
Meia-vida plasmática	20 minutos	10-15 minutos	5-10 minutos
Taxa de recanalização (administração EV)	35-55%		60-82%

EV = endovenosa, SK = estreptoquinase, UK = uroquinase

- bein, M. C.; Kass, R.; Miyamoto, A.; Swan, H. J. C.: Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. *Am. Heart J.* 101: 4, 1981.
4. Mathey, D. G.; Kuck, K. H.; Tilsner, V.; Krebber, M. J.; Bleifeld, W.: Non-surgical coronary artery recanalization in acute transmural myocardial infarction. *Circulation* 63: 489, 1981.
5. Anderson, J. L.; Marshall, H. W.; Askins, J. C.; Lutz, J. R.; Sorensen, S. G.; Menlove, R. L.; Yanowitz, E. G.; Hagan, A. D.: A randomized trial of intravenous and intracoronary Streptokinase in patient with acute myocardial infarction. *Circulation* 70: 606, 1984.
6. Stack, R. S.; O'Connor, C. M.; Mark, D. B.; Hinohara, T.; Phillips, H. R.; Lee, M. M.; Ramirez, N. M.; O'Callaghan, W. G.; Simonton, C. A.: Coronary perfusion during acute myocardial infarction with a combined therapy of coronary angioplasty and high-dose intravenous Streptokinase. *Circulation* 77: 151, 1988.
7. Herrick, J. B.: Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 59: 29, 1912.
8. Branwood, A. M.; Montgomery, G. L.: Observations on the morbid anatomy of coronary artery disease. *Scot. Med. J.* 1: 367, 1956.
9. Roberts, W. C.: Coronary thrombosis and fatal myocardial ischemia. *Circulation* 49: 1, 1974.
10. Fuster, V.; Chesebro, J. H.: Current concepts of thrombogenesis: Role of platelets. *Mayo Clin. Proc.* 56: 102, 1981.
11. Fuster, V.; Steele, P. M.; Chesebro, J. H.: Role of platelets and thrombosis in coronary atherosclerotic disease and sudden death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 5: 175B, 1985.
12. Fuster, V.; Adams, P. C.; Badimon, J. J.; Chesebro, J. H.: Platelet-Inhibitor drugs' role in coronary artery disease. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 29: 325, 1987.
13. Swan, H. J. C.; Ganz, W.: Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction. In *Tissue Plasminogen Activator in Thrombolytic Therapy*. 57: Marcel Dekker, Inc., New York, 1987.
14. Zwerner, P. L.; Gore, J. M.: Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction. *J. Intensive Care Med.* 1: 302, 1986.
15. Gorgels, A. P. M.; Vos, M. A.; Letsch, I. S.; Verschuuren, E. A.; Bar, F. W. H. M.; Janssen, J. H. A.; Wellens, H. J. J.: Usefulness of the accelerated idioventricular rhythm as a marker for Myocardial Necrosis and reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 61: 231, 1988.
16. Cercek, B.; Lew, A. S.; Laramée, P.; Shah, P. K.; Peter, T. C.; Ganz, W.: Time course and characteristics of ventricular arrhythmias after reperfusion in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 60: 214, 1987.
17. Reugsegger, P.; Nydick, F.; Hulter, R. C.: Fibrinolytic (plasmin) therapy of experimental coronary thrombi with alteration of the evolution of myocardial infarction. *Circulation* 19: 7, 1959.
18. Chazov, E. L.; Mateeva, L. S.; Mazaev, A. V.: Intracoronary administration of fibrinolysin in acute myocardial infarction. *Ter. Arkh.* 48: 8, 1976.
19. Rentrop, K. P.; Blanke, H.; Karsh, K. K.; Kreuzer, H.: Initial experience with transluminal recanalization of the recently occluded infarct related coronary artery in acute myocardial infarction. Comparison with conven-

- tionally treated patients. *Clin. Cardiol.* 2: 92, 1979.
20. Boucek, R. J.; Murphy, W. B.: Segmental perfusion of coronary arteries with fibrinolysis in man following acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 6: 525, 1960.
 21. Spann, J.; Sherry, S.; Carabello, B.; Mann, R.; McCann, W.; Gault, J.; Gentzler, R.; Rosenberg, K.; Maurer, A.; Denenberg, B.; Warner, H.; Rubin, R.; Malmud, L.; Comerota, A.: Rapid coronary reperfusion by high-dose, brief intravenous Streptokinase in myocardial infarction (abstr.) *J. Am. Coll. Cardiol.* 1: 629, 1983.
 22. Marder, V. J.: The use of thrombolytic agents: choice of patient, drug administration, laboratory monitoring. *Ann. Intern. Med.* 90: 802, 1979.
 23. Come, P. C.; Kim, D.; Parker, A.; Goldhaber, S. Z.; Braunwald, E.; Markis, J. E.: Early reversal of right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism after treatment with intravenous Tissue Plasminogen Activator. *J. Am. Coll. Cardiol.* 10: 971, 1987.
 24. Cristensen, L. R.; MacLeod, C. M.: Proteolytic enzyme of serum: characterization, activation and reaction with inhibitors. *J. Gen. Physiol.* 28: 559, 1945.
 25. Astrup, T.; Permin, P. M.: Fibrinolysis in animal organism. *Nature* 159: 681, 1947.
 26. Rijken, D. C.; Wijngaards, G.; Zaal-DeJong, M.; Welbergen, J.: Purification and partial characterization of plasminogen activator from human uterine tissue. *Bioch. Biophys. Acta* 580: 140, 1979.
 27. Rijken, D. C.; Collen, D.: Purification and characterization of the plasminogen activator secreted by human melanoma cells in culture. *J. Biol. Chem.* 256: 7035, 1981.
 28. Van de Werf, F.; Ludbrook, P. A.; Bergmann, S. R.; et al: Coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in patients with evolving myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 310: 609, 1984.
 29. The TIMI Study Group: The thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. Phase I findings. *N. Engl. J. Med.* 312: 932, 1985.
 30. Matsuo, O.; Rijken, D. C.; Collen, D.: Comparison of the relative fibrinogenolytic and thrombolytic properties of Tissue Plasminogen Activator and Urokinase in vitro. *Thromb. Res.* 25: 225, 1981.
 31. Ludbrook, P. A.: Thrombolytic Therapy with t-PA. *Cardiovasc. Med.* 37, Feb. 1986.
 32. Bell, W. R.; Meek, A. G.: Guidelines for the use of thrombolytic agents. *N. Engl. J. Med.* 301: 1266, 1979.
 33. Hlatky, M. A.; Cotugno, H.; O'Connor, C.; Mark, D. B.; Pryor, D. B.; Califf, R. M.: Adoption of thrombolytic therapy in the management of Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 61: 510, 1988.
 34. Aronson, D. L.: Overview of thrombolysis. *Circulation* 68 (Suppl II): I-1, 1983.
 35. Marder, V.J.: Pharmacology of thrombolytic agents. Implications for therapy of coronary artery thrombosis. *Circulation* 68 (Suppl II): I-2, 1983.
 36. Bassand, J.; Faivre, R.; Becque, O.; Habert, C.; Schuffenecker, M.; Petiteau, P.; Cardot, J.; Verdenet, J.; LaRoze, M.; Maurat, J.: Effects of early high-dose Streptokinase intravenously on left ventricular function in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 60: 435, 1987.
 37. Gold, H. K.; Cowley, M. J.; Palacios, I. F.; Vetrovec, G. W.; Akins, C. W.; Block, P. C.; Leinbach, T. C.: Combined intracoronary Streptokinase infusion and coronary angioplasty during acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 53: 122-C, 1984.
 38. Furberg, C. D.: Clinical value of intracoronary Streptokinase. *Am. J. Cardiol.* 53: 626, 1984.
 39. Braunwald, E.: Thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction, summary and comments. *Circulation* 68 (Suppl I): I-67, 1983.
 40. O'Rourke, M.; Baron, D.; Keogh, R.; Nelson, G.; Barnes, C.; Raftos, J.; Graham, K.; Hillman, K.; Newman, H.; Healey, J.; Woolridge, J.; Rivers, J.; White, H.; Whitlock, R.: Limitations of myocardial infarction by early infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 77: 1311, 1988.
 41. Van de Werf, F.; Vanhaecke, J.; Jang, I.; Flameng, W.; Collen, D.; De Geest, H.: Reduction in infarct size and enhanced recovery of systolic function after coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator combined with β -adrenergic blockade with metoprolol. *Circulation* 75: 830, 1987.
 42. Topol, E. J.; O'Neill, W. W.; Langburd, A. B.; Walton, J. A.; Bourdillon, P. D. V.; Bates, E. R.; Grines, C. L.; Schork, A. M.; Kline, E.; Pitt, B.: A randomized, placebo-controlled trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator and emergency coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 75: 420, 1987.
 43. Guerci, A. O.; Gerstenblith, G.; Brinker, J. A.; Chandra, N. C.; et al.: A randomized trial of intravenous tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction with subsequent randomization to elective coronary angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 317: 1613, 1987.

Noticiário Informativo da SOCERJ

Será realizado no dias 21 e 22 de julho de 1989, o 5.º CURSO AVANÇADO DE ATUALIZAÇÃO EM DOENÇA CORONÁRIA no Othon Palace Hotel no Rio de Janeiro, sob a direção dos Drs. José Geraldo de C. Amino e Roberto Bassan, e contando com a participação do Dr. MARIO VERANI (USA) e vários cardiologistas do Rio de Janeiro e S. Paulo. Maiores informações poderão ser obtidas pelos telefones (021) 246-1078 e 266-2197.

I JORNADA SUL FLUMINENSE DE INSUFICIÊNCIA CORONÁRIA - 12 a 13 de Maio de 1989 - VOLTA REDONDA.

I JORNADA DE CARDIOLOGIA DE VASSOURAS - 19 a 20 de Maio de 1989. Fundação Educacional Severino Sombra.

JORNADA DE CARDIOLOGIA DE PETRÓPOLIS - 24 a 26 de Agosto de 1989. JORNADA DE CARDIOLOGIA DE CAMPOS - 6 e 7 de Outubro de 1989.

VI CONGRESSO DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

I CONGRESSO DE CIRURGIA CARDÍACA DO RIO DE JANEIRO

I ENCONTRO DE ENFERMAGEM EM CARDIOLOGIA E CIRURGIA CARDÍACA DO RIO DE JANEIRO

Dia 29/30 de Novembro e 1/2 de Dezembro de 1989

Local: HOTEL NACIONAL - RIO DE JANEIRO

INFORMAÇÕES GERAIS:
SOCERJ - D. Sueli - Tel.: 262-6831

Será publicado o Suplemento da Revista da SOCERJ com o resumo dos trabalhos enviados ao Congresso, devendo a entrega dos trabalhos ser feita até 5 de outubro.

A edição deste Suplemento será patrocinada por Biosintética.

Normas para Publicação

1 Os trabalhos enviados à publicação na Revista da SOCERJ — editoriais, conferências, artigos originais, relatos de casos, atualizações, ensaios terapêuticos e notas prévias — devem ser relacionados à cardiologia, inéditos ou originais e redigidos em português. Artigos em outros idiomas somente serão aceitos quando os autores forem estrangeiros ou, se brasileiros, estiverem radicados no exterior.

2 A redação em português deve obedecer à grafia oficial, com a alteração ortográfica determinada pela lei número 5.765, de 18 de dezembro de 1971. As palavras peculiares à linguagem biomédica, não registradas no Pequeno Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa ou no Novo Dicionário Aurélio, devem seguir a orientação dos dicionários especializados. Os vocábulos da linguagem biomédica ainda não dicionarizados devem ser escritos segundo a grafia de uso mais generalizada, evitando-se, sempre que possível, os neologismos e estrangeirismos desnecessários, ainda não absorvidos pelo nosso idioma, assim como as palavras ou expressões mal formadas. A redação deve ser clara e concisa.

3 Os trabalhos devem ser datilografados em espaço duplo, papel encorpado, e enviados em duas vias (exceto ilustrações).

4 Os artigos originais devem conter, sucessivamente, a) título, com tradução em inglês; b) nome(s) completo(s) do(s) autor(es); c) resumo em português, incluindo obrigatoriamente os dados principais da metodologia, resultados e conclusões, sem ultrapassar o limite de 250 palavras; essa norma aplica-se também aos relatos de casos, ensaios terapêuticos e notas prévias; d) introdução, incluindo o objetivo do trabalho; e) material ou casuística e métodos, incluindo a estatística empregada, ou descrição do(s) caso(s); f) resultados; g) discussão ou comentários; h) resumo em inglês (summary); os trabalhos em outro idioma, que não o português ou inglês, devem conter, também, resumo no idioma original; i) agradecimentos, quando pertinentes; j) bibliografia; k) legendas, figuras e quadros.

5 É indispensável a citação, no rodapé, do Serviço no qual foi realizado o trabalho, bem como endereço para correspondência.

6 As ilustrações — figuras e gráficos — devem ser apresentadas sob a forma de desenho a nanquim, ou fotografias, que permitam boa reprodução gráfica, e referidas em números arábicos. As respectivas legendas, numeradas, devem constar de folhas separadas, uma para cada ilustração. É indispensável que as ilustrações sejam mencionadas no texto, para melhor escolha do local onde devam ser intercaladas.

7 Tabelas e quadros devem ser referidos em números romanos, seguidos dos respectivos títulos explicativos, e datilografados em folhas separadas do texto, no qual devem ter assinalado o local de entrada. As uni-

dades utilizadas para exprimir as variáveis descritas devem figurar na parte superior de cada coluna e a identificação das abreviaturas no rodapé da tabela ou quadro. Em geral, tabelas e quadros têm a finalidade de tornar o artigo mais conciso e, portanto, dispensam sua descrição no texto.

8 Caberá à Direção da Revista julgar o excesso de ilustrações, tabelas e quadros, adequando-os às disponibilidades de espaço e devolvendo o trabalho para reformulação, quando necessário.

9 As referências bibliográficas devem ser numeradas por ordem de citação no texto. Todas as citações mencionadas no texto devem ter sua correspondente referência bibliográfica e vice-versa.

a) As citações de artigos em revistas médicas consistirão de: sobrenome do(s) autor(es) (somente a inicial em maiúscula), seguido de inicial(is) do(s) prenome(s) em maiúscula, utilizando-se vírgula apenas para separar os nomes completos dos autores; título do artigo; nome da revista (abreviado segundo regras do World Medical Periodicals); número do volume, seguido de dois pontos; número da página inicial, seguido de vírgula; ano de publicação. Quando existirem duas ou mais revistas com o mesmo nome, indica-se, entre parênteses, o local de sua publicação. A citação do suplemento de determinada revista far-se-á com a abreviação (supl.), após o número do volume.

b) A citação de livro deve incluir: autor ou editor(es), este seguido da abreviatura (ed), título do livro, número da edição (quando houver mais de uma), cidade, casa editora, ano de publicação, volume (quando houver mais de um) e página inicial.

c) O capítulo de um livro deverá ser assim citado: autor(es), título do capítulo, ponto. Preposição *In*, seguida de dois pontos e da citação completa do livro de acordo com o item b).

10 As cartas aos editores devem constituir um comentário ou crítica à metodologia, resultados, conclusões ou bibliografia, porém, não devem representar uma publicação em paralelo. A extensão da carta não deve ultrapassar três páginas datilografadas em espaço duplo e as citações bibliográficas, quando couber, limitadas a 10. A resposta do autor, ao qual a carta será submetida, deve obedecer às mesmas normas.

11 Todos os artigos serão submetidos à apreciação do Editor e/ou do Conselho Editorial. Somente serão aceitos para publicação os que obedecerem às presentes normas quer na apresentação, quer no conteúdo.

12 O autor principal receberá, sem ônus, 2 exemplares da revista da SOCERJ no qual estiver publicado o seu artigo.

13 Os originais somente serão devolvidos mediante solicitação do autor principal.

(2agpco3)



ANGIPRESS
Atenolol
25 mg, 50 mg e 100 mg
Comprimidos

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 25 mg. Embalagem com 28 comprimidos.
Comprimidos 50 mg. Embalagem com 28 comprimidos.
Comprimidos 100 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

USO ADULTO - VIA ORAL

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de ANGIPRESS 25 mg contém:	
Atenolol	
25 mg	
Excipiente q.s.p.	1
comprimido	
Cada comprimido de ANGIPRESS 50 mg contém:	
Atenolol	
50 mg	
Excipiente q.s.p.	1
comprimido	
Cada comprimido de ANGIPRESS 100 mg contém:	
Atenolol	
100 mg	
Excipiente q.s.p.	1
comprimido	

Excipientes: Carbonato de Magnésio, Amido de Milho, Gelatina, Lauril Sulfato de Sódio, Explosol, Estearato de Magnésio

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- **Ação esperada do medicamento:** ANGIPRESS é um produto para tratamento da hipertensão arterial, angina (dor no peito) e arritmias cardíacas. Pertence a uma classe de produtos chamados beta-bloqueadores.
- **Cuidados de armazenamento:** Conservar ao abrigo do calor e da umidade.
- **Prazo de validade:** desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, ANGIPRESS apresenta prazo de validade de 60 meses. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.
- **Gravidez e lactação:** Informar ao médico ocorrência de gravidez na vigência do tratamento. ANGIPRESS não é recomendado durante a gravidez e lactação.
- **Cuidados de administração:** Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
- **Interrupção do tratamento:** Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A interrupção da terapêutica com um beta bloqueador deve ser gradativa. Pacientes com doença arterial coronariana devem ser advertidos contra a interrupção abrupta da medicação.
- **Reações adversas:** Informar ao médico o aparecimento de reações desagradáveis. Os efeitos adversos mais comuns incluem: frio nas extremidades, fadiga muscular e bradicardia (diminuição da frequência cardíaca para menos que 60 batimentos por minuto), vermelhidão da pele e olhos secos. Entretanto, a incidência destes efeitos é pequena e, na maioria dos casos, os sintomas desaparecem com a interrupção do tratamento.

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

- **Ingestão concomitante com outras substâncias:** Informe seu médico caso esteja tomando alguma outra medicação. Nenhum outro medicamento deve ser tomado sem o consentimento de seu médico.
- **Contra-indicações e precauções:** Não tome o remédio se você tiver asma, bronquite ou apresentar alteração grave que reduza a frequência cardíaca (a menos que sejam portadores de marcapasso artificial); no choque cardiogênico e portadores de insuficiência cardíaca descompensada. ANGIPRESS não deve ser administrado a crianças.

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

ANGIPRESS é um beta-bloqueador cardiosseletivo, ou seja, age predominantemente bloqueando os receptores B1 que se situam principalmente nas fibras miocárdicas, apresentando menor ação sobre os receptores B2 (localizados na musculatura lisa dos brônquios e dos vasos periféricos). Apresenta, portanto, menor possibilidade de efeitos adversos quando comparado aos beta-bloqueadores não-seletivos em pneumopatas crônicos, asmáticos, fumantes, portadores de vasculopatias periféricas e diabéticos. Entretanto, este efeito preferencial não é absoluto, pois em altas doses, a cardiosseletividade não é observada.

ANGIPRESS não possui atividade simpatomimética intrínseca, nem atividade estabilizadora de membrana. Estudos em animais indicam que apenas quantidades desprezíveis de atenolol cruzam a barreira hematoencefálica. É provável que a ação do ANGIPRESS na redução da frequência e contratilidade cardíacas faça com que ele seja eficaz na eliminação ou redução de sintomas de pacientes com angina.

Farmacocinética

No homem, a absorção de uma dose oral é rápida e consistente, porém incompleta. Aproximadamente 50% da dose oral é absorvida pelo trato gastrointestinal e o restante é excretado inalterado pelas fezes. Os picos plasmáticos ocorrem após 2 a 4 horas da administração. Sua longa meia-vida plasmática permite a terapêutica em dose única diária na maioria dos pacientes. Em virtude de sua alta cardiosseletividade, ANGIPRESS pode ser usado com sucesso em pacientes com alterações respiratórias que não toleram betabloqueadores não-seletivos. Sua meia-vida plasmática (aproximadamente 6 horas) pode se elevar na presença de comprometimento renal grave, uma vez que os rins são sua principal via de eliminação. Sua ligação às proteínas plasmáticas é baixa (aproximadamente 3%).

INDICAÇÕES

No tratamento da angina de peito e no infarto agudo do miocárdio. No controle da hipertensão arterial e de certas arritmias cardíacas. Na profilaxia da enxaqueca.

CONTRA-INDICAÇÕES

ANGIPRESS não deve ser administrado em pacientes portadores de bradicardia sinusal e bloqueio átrio-ventricular de 2º ou 3º grau (a menos que sejam portadores de marcapasso artificial). No choque cardiogênico e portadores de insuficiência cardíaca descompensada.

ANGIPRESS também é contra-indicado para pacientes que possuam hipersensibilidade conhecida a quaisquer dos componentes da fórmula.

PRECAUÇÕES

ANGIPRESS não deve ser administrado a pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, podendo ser introduzido com cuidado após a sua compensação. Se durante o tratamento com ANGIPRESS aparecer insuficiência cardíaca congestiva, este produto deve ser temporariamente suspenso até que a insuficiência cardíaca tenha sido controlada.

Uma das ações farmacológicas de ANGIPRESS é diminuir a frequência e a força de contração do coração. Nos raros casos em que sintomas desagradáveis forem atribuídos à frequência cardíaca baixa, a dose de ANGIPRESS pode ser reduzida. ANGIPRESS pode mascarar a taquicardia que ocorre com a hipoglicemia em pacientes diabéticos. Porém, as outras manifestações como a sudorese e tonturas não são significativamente alteradas.

ANGIPRESS age predominantemente sobre os beta-receptores cardíacos (B1) e, portanto, pode ser utilizado em baixas doses e com os devidos cuidados em portadores de doenças crônicas obstrutivas das vias aéreas. Todavia, em pacientes asmáticos pode ocorrer um aumento da resistência das vias aéreas. Em portadores de doença cardíaca isquêmica, do mesmo modo que com qualquer agente betabloqueador, o tratamento não deve ser interrompido abruptamente. Deve-se ter cautela ao se administrar conjuntamente com agentes antiarrítmicos classe 1, como a disopirâmida. Deve ser usado com cautela quando administrado conjuntamente com o verapamil em pacientes com função ventricular comprometida ou com anormalidades de condução.

Como ocorre com qualquer droga betabloqueadora, pode-se decidir suspender a administração de ANGIPRESS antes de uma cirurgia. Neste caso, a última dose de ANGIPRESS deve ser administrada 48 horas antes do início da anestesia. Se por outro lado for decidido continuar o tratamento, deve-se tomar cuidado ao usar agentes anestésicos tais como éter, ciclopropano e tricloroetileno. Se ocorrer dominância vagal, esta pode ser corrigida pela injeção de 1 a 2 mg de atropina por via intravenosa.

Bradicardia excessiva pode ser tratada pela administração intravenosa de 1 a 2 mg de atropina, seguida, se necessário, por um beta-estimulante como isoprenalina 25 µg ou orciprenalina 0,5 mg administrado lentamente na veia. Deve-se tomar cuidado para que a pressão sanguínea não caia demais caso a dose de beta-estimulante tenha que ser aumentada.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

O atenolol pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas, embora possa ser benéfico em certas situações como risco de vida ou falha com outros tratamentos anti-hipertensivos. Ele atravessa a barreira placentária e aparece no sangue do cordão umbilical. Sua administração iniciada no 2º trimestre de gestação tem sido associada com o nascimento de crianças pequenas para a idade gestacional.

O atenolol é excretado no leite materno e bradicardias clinicamente significativas têm sido relatadas em crianças em fase de lactação. Deve-se avaliar riscos e benefícios quando da utilização de atenolol durante a gravidez.

Crianças prematuras ou aquelas com comprometimento da função renal tem uma probabilidade maior de desenvolver efeitos colaterais.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Drogas depletoras de catecolaminas (ex. reserpina) podem apresentar um efeito aditivo quando administradas com agentes beta-bloqueadores, podendo ocorrer hipotensão e/ou bradicardia significativa acompanhadas de vertigem, síncope ou hipotensão postural.
- Antagonistas de cálcio também podem apresentar efeito aditivo quando associados ao uso de ANGIPRESS (vide precauções).
- Se um agente beta-bloqueador for co-administrado com clonidina, este deve ser retirado gradualmente vários dias antes da suspensão gradual da clonidina. Na substituição da clonidina por beta-bloqueadores, a introdução destes deve ser realizada vários dias após a interrupção da clonidina. Estas precauções devem ser tomadas pois os beta-bloqueadores podem exacerbar a hipertensão rebote que ocorre com a retirada da clonidina.
- As informações sobre o uso concomitante de atenolol e aspirina são limitadas. Dados de muitos estudos clínicos (TIMI II e ISIS 2) não sugerem nenhuma interação entre a aspirina e beta-bloqueadores no infarto agudo do miocárdio.
- Quando em uso de beta-bloqueadores, pacientes com história de reações anafiláticas a uma série de alérgenos podem apresentar uma reação mais importante de menor resposta às doses habituais de epinefrina (usada no tratamento de crise alérgica).

REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos, os efeitos colaterais atribuídos à atividade farmacológica do atenolol incluem frio nas extremidades, fadiga muscular e, em casos isolados, bradicardia. Distúrbios do sono do tipo observado com outros beta-bloqueadores raramente foram relatados com ANGIPRESS. Têm havido relatos de "rashes" cutâneos e/ou olhos secos associados ao uso de beta-bloqueadores. A incidência é pequena e, na maioria dos casos, os sintomas desaparecem com a suspensão do tratamento. Interrupção da terapêutica deve ser considerada se este tipo de reação, quando ocorrer, não puder ser explicado por outra causa. A interrupção da terapêutica com um beta-bloqueador deve ser gradativa.

POSOLOGIA

As posologias recomendadas estão baseadas na análise de ensaios clínicos, cabendo, todavia, ao médico assistente estabelecer a posologia adequada a cada paciente. Em geral, recomenda-se utilizar de 25 mg (dose mínima eficaz) a 100 mg em dose única diária.

O atenolol pode ser usado sozinho ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos como diuréticos tipo tiazídicos, hidralazina e alfametildopa (com relação às outras classes de anti-hipertensivos, vide interações medicamentosas).

Devido à sua meia-vida plasmática, o atenolol pode ser utilizado em dose única diária em grande número de pacientes, mas pode ser necessário o fracionamento da dose total ou duas tomadas diárias caso não se obtenha o efeito desejado no momento do vale.

Na hipertensão, estudos demonstram que doses diárias maiores que 100 mg não parecem produzir efeitos adicionais. Porém, no controle da angina, alguns pacientes podem necessitar de doses de 200 mg/dia.

Crianças: Não há até o momento experiência pediátrica com ANGIPRESS e, por este motivo, não se recomenda a sua administração a crianças.

Idosos: As dosagens podem ser reduzidas, especialmente em pacientes com função renal comprometida.

Insuficiência Renal: Uma vez que ANGIPRESS é excretado por via renal, a dose deve ser ajustada nos casos de insuficiência renal grave. Numa velocidade de filtração glomerular superior a 35 ml/min/1,73 m² (normal varia de 100 a 150 ml/min/1,73 m²) não ocorre acúmulo significativo de ANGIPRESS. Pacientes em hemodiálise devem receber dose suplementar após cada sessão de diálise e isto deve ser feito sob supervisão hospitalar, uma vez que quedas acentuadas de pressão sanguínea podem ocorrer.

SUPERDOSE

Os sintomas predominantes descritos após superdosagem com atenolol são: letargia, tonturas, perda do controle respiratório, pausa sinusal e bradicardia.

Também são esperados os efeitos encontrados com a superdosagem de qualquer agente beta-bloqueador como: insuficiência cardíaca congestiva, broncoespasmo

e/ou hipoglicemia.
O tratamento da superdose deve visar, inicialmente, a remoção de qualquer quantidade da droga ainda não absorvida através da indução de vômitos, lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado.
O atenolol pode ser removido da circulação por hemodiálise.
As demais medidas a serem instituídas visam o controle dos efeitos produzidos pela droga e devem ser orientadas pelo médico, podendo incluir:-
no controle da bradicardia, o uso de atropina intravenosa ou isoproterenol;
- em casos refratários e no bloqueio átrio-ventricular de 2º e 3º graus, o uso de estimulação artificial pode estar indicada.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS-1213.0024
Resp.Téc.n.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF-SP. 3544
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.
Laboratórios Biosintética Ltda.
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CNPJ nº 53.162.095/0001-88
Indústria Brasileira



Podem ocorrer os seguintes efeitos: extremidades frias, cansaço muscular temporário, fadiga, distúrbios gastrintestinais e, em casos isolados, bradicardia, alterações do sono, dores de cabeça, alterações de humor, vertigens, piora da insuficiência cardíaca, alopecia, trombocitopenia, púrpura, reações cutâneas semelhantes à psoríase, exacerbação da psoríase, distúrbios visuais, psicoses, alucinações, precipitação de bloqueio cardíaco em pacientes sensíveis, erupção cutânea e/ou olhos secos, náusea e tontura. A incidência relatada é pequena, e, na maioria dos casos, os sintomas desaparecem quando o tratamento foi descontinuado. Caso algum desses sintomas ocorra sem que possa ser atribuído a outras causas, deve-se, então, considerar a suspensão da droga.

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe seu médico caso esteja tomando alguma outra medicação. Nenhum outro medicamento deve ser tomado sem o consentimento de seu médico.

Contra-indicações e precauções: Este produto é contra-indicado para pacientes portadores de bloqueio cardíaco do segundo e terceiro grau, pacientes que apresentam hipersensibilidade ao Atenolol e Clortalidona, com bradicardia sinusal severa. Não deve ser administrada a pacientes em choque cardiogênico.

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

ANGIPRESS-CD possui a atividade anti-hipertensiva de dois agentes, um beta-bloqueador (Atenolol) e um diurético (Clortalidona). O Atenolol é um beta-bloqueador cardio-seletivo, isto é, age predominantemente sobre os receptores beta-adrenérgicos do coração, e não possui atividade simpatomimética intrínseca nem atividade estabilizadora de membrana. Estudos em animais indicam que apenas quantidades desprezíveis de Atenolol cruzam a barreira hematoliquórica. Sua longa meia-vida plasmática permite a terapêutica em dose única diária na maioria dos pacientes. Sua meia-vida de eliminação é de 6-9 horas. Em virtude de sua alta cardio-seletividade o Atenolol pode ser usado com sucesso em pacientes com alterações respiratórias que não toleram beta-bloqueadores não seletivos. Aproximadamente 50% de uma dose oral de Atenolol é absorvida no trato gastrintestinal; liga-se muito pouco às proteínas plasmáticas. A Clortalidona, um diurético monossulfonamila, aumenta a excreção renal de água, sódio e cloreto, sem determinar sobrecarga circulatória e, normalmente, não diminuindo a pressão arterial normal. A natriurese é acompanhada por certa perda de potássio. O efeito diurético tem início em cerca de 2 horas, alcança seu máximo após 12 horas, persistindo por 1 a 2 dias. Clortalidona inibe a reabsorção do sódio e do cloro, principalmente na porção proximal do túbulo renal distal, reduz suavemente a tensão arterial elevada, mesmo quando do emprego de baixas posologias baixas; o efeito anti-hipertensivo aumenta paulatinamente, chegando a sua plenitude ao fim de duas a quatro semanas de tratamento. Aproximadamente 60% de uma dose oral de clortalidona é absorvida no trato gastrintestinal. A Clortalidona apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas de 75%. Sua meia-vida de eliminação é de 50 horas. A combinação do Atenolol com a Clortalidona demonstrou ser compatível, apresentando, em geral, maior eficácia do que cada uma das drogas usadas isoladamente no tratamento da hipertensão.

INDICAÇÕES

No tratamento da hipertensão arterial. A combinação de baixas doses eficazes de um beta-bloqueador e um diurético pode ser adequada para pacientes nos quais doses totais de ambas as drogas administradas individualmente sejam consideradas inadequadas.

CONTRA-INDICAÇÕES

Este produto é contra-indicado para pacientes portadores de bloqueio cardíaco do segundo e terceiro grau, pacientes que apresentam hipersensibilidade ao Atenolol e Clortalidona, com bradicardia sinusal severa. Não deve ser administrada a pacientes em choque cardiogênico.

PRECAUÇÕES

O produto deve ser administrado com precaução a pacientes com insuficiência cardíaca. Se houver descompensação da insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento com o produto, a droga pode ser temporariamente suspensa, até que a insuficiência tenha sido compensada. Uma das ações farmacológicas do Atenolol é reduzir a frequência cardíaca. Se sintomas forem atribuídos a uma frequência cardíaca baixa, o que pode raramente ocorrer, a dose deve ser diminuída. O produto modifica a taquicardia da hipoglicemia. Como ocorre com outros beta-bloqueadores, o tratamento de pacientes com doença cardíaca isquêmica não deve ser descontinuado abruptamente. Os efeitos metabólicos da Clortalidona são dose-dependentes, e a pequena dose

contida no produto raramente causa problemas.

O emprego do produto tem sido associado apenas a pequenas alterações do teor de potássio. O potássio corpóreo total não se altera com a terapêutica prolongada, e as alterações de potássio sérico são pequenas e clinicamente sem importância. Portanto, normalmente em casos de hipertensão arterial não complicada, a administração suplementar de potássio não é necessária. Todavia, os níveis de potássio devem ser especialmente avaliados em pacientes idosos, nos que estejam tomando digitálicos, nos submetidos a dietas especiais com baixo teor de potássio, ou que apresentem distúrbios gastrintestinais. Embora não freqüente, os efeitos adversos sobre lípidos causados pelo -bloqueador podem ser potencializados com a utilização de diuréticos. O produto tem sido associado a pequenos aumentos do ácido úrico sérico. Nos raros casos de elevação prolongada, recomenda-se a administração concomitante de um uricosúrico.

A Clortalidona pode diminuir a tolerância à glicose e, portanto, durante terapêutica prolongada com o produto recomenda-se realizar testes regulares para identificar glicosúria, bem como tendência a hipoglicemia devido ao uso do atenolol. É necessário muita cautela ao se administrar ANGIPRESS-CD para pacientes com conhecida predisposição à diabetes.

ANGIPRESS-CD pode agravar os distúrbios de circulação periférica arterial. Sendo contra-indicado em obstrução arterial periférica grave ou outras desordens vaso espásticas.

Os pacientes com histórico de reação anafilática contra vários alergênicos, quando em uso do ANGIPRESS-CD, podem não responder às doses usuais de adrenalina utilizadas no tratamento de tais reações.

Em pacientes portadores de insuficiência renal grave, recomenda-se reduzir a dose ou a freqüência de administração.

Recomenda-se interrupção gradual do tratamento com ANGIPRESS-CD durante o período de 1 a 2 semanas.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Não se recomenda a administração de ANGIPRESS-CD durante os períodos de gravidez e/ou lactação. ANGIPRESS-CD pode ser utilizado no 3º trimestre da gestação para tratamento de hipertensão arterial. A administração por longos períodos pode estar associada a retardo de crescimento intra-uterino. Deve-se avaliar possíveis riscos versus benefício no tratamento.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se tomar cuidado ao transferir pacientes que tomam clonidina para um beta-bloqueador. Se o beta-bloqueador e a clonidina estão sendo administrados concomitantemente, a clonidina não deve ser descontinuada antes de vários dias após a interrupção do uso de beta-bloqueador.

Deve-se tomar cuidado ao prescrever um beta-bloqueador junto com um antidissrítmico classe I, tal como a disopirâmida.

Beta-bloqueadores devem ser usados com cuidado em combinação com o verapamil e/ou com o diltiazem, em pacientes com insuficiência ventricular ou anormalidade de condução. Esta associação pode levar à prolongação da condução SA e AV, podendo resultar em hipotensão severa, bradicardia e insuficiência cardíaca. Nenhuma destas drogas devem ser administradas por via intravenosa antes de 48 horas após a interrupção da outra.

Preparações que contém lítio geralmente não devem ser administradas junto com diuréticos, porque elas podem diminuir o seu clearance renal.

A depleção de potássio pode ser perigosa em pacientes que estejam em tratamento com digitálicos.

Como ocorre com qualquer droga beta-bloqueadora, pode-se decidir suspender a administração deste produto antes de uma cirurgia. Neste caso, a última dose deve ser administrada 48 horas antes do início da anestesia. Se, por outro lado, for decidido continuar o tratamento, deve-se tomar cuidado ao usar agentes anestésicos, tais como o éter, ciclopropano e tricloroetileno. Dominância vagal, se ocorrer, pode ser corrigida pela injeção de 1 a 2 mg de atropina por via intravenosa.

REAÇÕES ADVERSAS

O produto é normalmente muito bem tolerado, e os efeitos colaterais relacionados com esta associação são pouco freqüentes e, geralmente, de pequena intensidade.

Extremidades frias, cansaço muscular temporário, fadiga, distúrbios gastrintestinais e, em casos isolados, bradicardia e alterações do sono são muito raros. Podem, também, ocorrer dores de cabeça, alterações de humor, vertigens e piora da insuficiência cardíaca.

Distúrbios do sono do tipo observado com outras drogas beta-bloqueadoras foram raramente relatados, assim como alopecia, trombocitopenia, púrpura, reações cutâneas semelhantes à psoríase, exacerbação da psoríase, distúrbios visuais, psicoses, alucinações e precipitação de bloqueio cardíaco em pacientes sensíveis. Têm havido relatos de erupção cutânea e/ou olhos secos; nestes casos, recomenda-se a suspensão do medicamento e comunicar ao médico assistente.

Náusea e tontura têm sido ocasionalmente relatadas. Reações idiossincráticas à droga tais como trombocitopenia e leucopenia, raramente ocorrem. A incidência relatada é pequena, e, na maioria dos casos, os sintomas desaparecem quando o tratamento é descontinuado.

Caso algum desses sintomas ocorra sem que possa ser atribuído a outras causas, deve-se, então, considerar a suspensão da droga.

POSOLOGIA

Iniciar a terapia com 1 comprimido por dia de ANGIPRESS-CD 50 mg/12,5 mg. Não havendo resposta satisfatória após 15 dias, aumenta-se a dose para 1 comprimido de ANGIPRESS-CD 100 mg/25 mg ao dia. Aumentar-se mais a dose produzirá pouca ou nenhuma diminuição suplementar da pressão arterial, e, quando necessário, pode-se adicionar uma outra droga anti-hipertensiva como, por exemplo, um vasodilatador. Em geral, pacientes idosos e/ou com insuficiência renal grave respondem melhor a doses menores ou a uma freqüência menor de administração.

USO EM IDOSOS: Um comprimido ao dia de ANGIPRESS-CD de 50/12,5 mg ou de um a dois de 25/12,5 mg ao dia, é suficiente na maioria dos pacientes idosos com hipertensão principalmente naqueles que não respondem ao tratamento com baixas doses de apenas um dos componentes. Nos casos em que o controle de hipertensão não for alcançado, a adição de uma pequena dose de um terceiro agente, por exemplo um vasodilatador, pode ser adequada.

INSUFICIÊNCIA RENAL: Em pacientes com insuficiência renal grave, pode ser necessária uma redução na dose diária ou na freqüência de administração das doses. O Atenolol sofre excreção renal, portanto pode ser necessário ajuste de dosagem nos casos de insuficiência renal. Acumulação insignificante de Atenolol ocorre até o clearance de creatinina ficar abaixo de 35 ml/min/1,73 m² (faixa normal de 100-150 ml/min/1,73 m²). As dosagens máximas recomendadas para pacientes com insuficiência renal são:

Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Atenolol - Meia-vida de eliminação (h)	Dosagem máxima
15-35	16-27	50 mg/dia
<15	>27	50 mg em dias alternados

USO PEDIÁTRICO: Não há experiência pediátrica e, por esse motivo, não se recomenda a administração desse medicamento a crianças.

CONDUTA NA SUPERDOSE

Em caso de superdose recomenda-se esvaziamento gástrico e a adoção de medidas de apoio necessárias. Bradicardia excessiva pode ser tratada pela administração de 1 a 2 mg de atropina por via intravenosa que, se necessário, pode ser seguida por uma infusão intravenosa de 1-10 mg/hora de glucagon, ou um beta-estimulante beta-adrenérgico, tais como dobutamina (2,5 mcg a 10 mcg/Kg/min, i.v.) ou isoprenalina (10 a 25 mcg, velocidade de infusão não superior a 5 mcg/min). Dependendo da quantidade da superdose ingerida, para atingir a resposta desejada podem ser necessárias doses maiores de dobutamina ou isoprenalina, de acordo com as condições clínicas do paciente.

Há possibilidade de ocorrência de hipotensão após o uso de agonistas beta-adrenérgicos, mas pode-se reduzi-la pelo uso da dobutamina que é um agente mais seletivo. A diurese excessiva deve ser controlada através da manutenção de equilíbrio hidro-eletrolítico normal.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0188
Resp.Téc.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF/SP 354
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Laboratórios Biosintética Ltda
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CNPJ nº 53.162.095/0011-88
Indústria Brasileira



(4cdrco1)



CORDAREX
Besilato de Amlodipina
2,5 mg, 5 mg e 10 mg
Comprimidos

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 2,5 mg. Embalagem com 20 comprimidos.
Comprimidos de 5 mg. Embalagem com 10 ou 20 comprimidos.
Comprimidos de 10 mg. Embalagem com 20 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de 2,5 mg contém:
Besilato de amlodipina (equivalente a 2,5 mg de amlodipina base) 3,47 mg
Excipiente q.s.p.
1 comprimido
(encompress anidro, microcel MC-102, croscarmelose sódica, talco, estearato de magnésio, corante laca de alumínio amarelo tartrazina)

Cada comprimido de 5 mg contém:
Besilato de amlodipina (equivalente a 5 mg de amlodipina base) 6,94 mg
Excipiente q.s.p.
1 comprimido
(encompress anidro, microcel MC-102, croscarmelose sódica, talco, estearato de magnésio)

Cada comprimido de 10 mg contém:
Besilato de amlodipina (equivalente a 10 mg de amlodipina base) 13,89 mg
Excipiente q.s.p.
1 comprimido
(encompress anidro, microcel MC-102, explosol, talco, estearato de magnésio, corante laca alumínio amarelo tartrazina)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- .Ação esperada do medicamento:** CORDAREX está indicado na hipertensão, na angina crônica estável e na angina vasoespástica.
- .Cuidados de armazenamento:** Conservar o produto longe do calor e protegido da luz e da umidade.
- .Prazo de validade:** Desde que sejam observados os devidos cuidados de armazenamento, CORDAREX apresenta prazo de validade de 24 meses, a partir da data de sua fabricação. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.
- .Gravidez e lactação:** CORDAREX não deve ser administrado durante a gravidez, principalmente nos três primeiros meses, nas mulheres com suspeita de gravidez e durante a lactação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento e se estiver amamentando.
- .Cuidados de administração:** "Siga as orientações do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
- .Interrupção do tratamento:** "Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico."
- .Reações adversas:** Em geral, o tratamento com a Amlodipina é bem tolerado até doses de 10 mg/dia e as reações adversas apresentadas com o seu uso, geralmente foram de leve a moderada intensidade, sendo seus efeitos colaterais mais comuns: dor de cabeça, inchaço principalmente das pernas, vermelhidão, palpitação, cansaço e enjôos.

.TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

.Contra-indicações: Este produto está contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a quaisquer dos componentes da fórmula. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início, ou durante o tratamento.

.NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

Amlodipina é quimicamente uma nova substância pertencente ao grupo dos agentes bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos. Provoca a inibição do fluxo transmembrana de íons cálcio (no músculo cardíaco) seletivamente, através de membranas celulares. Pode-se observar efeito inotrópico negativo "in vitro", porém esse efeito não foi observado em animais nas doses terapêuticas. A concentração sérica de cálcio não é afetada.

Na faixa de pH fisiológico, CORDAREX é um composto ionizado ($pK_a = 8,6$) e sua interação cinética com os canais de cálcio é caracterizada por um índice gradual de associação e dissociação com o sítio de ligação do receptor, resultando em um início gradual de ação.

CORDAREX é um vasodilatador arterial periférico que atua diretamente no músculo liso vascular e causa redução na resistência vascular periférica e redução na pressão sanguínea.

Na angina de esforço, CORDAREX reduz a resistência periférica total ("afterload") contra a qual o coração trabalha e reduz o produto frequência cardíaca X pressão e assim, a demanda miocárdica de oxigênio, em qualquer nível de exercício.

Na angina vasoespástica, a eficácia de CORDAREX é explicada pela inibição do espasmo coronário, restabelecendo o fluxo sanguíneo nas artérias coronarianas e arteríolas.

FARMACOCINÉTICA

Amlodipina é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, atingindo picos plasmáticos entre a 6^a e 12^a hora, após administração oral. Liga-se em cerca de 93% às proteínas plasmáticas. Sua biodisponibilidade absoluta é estimada entre 64 e 90%. A biodisponibilidade de CORDAREX não é alterada pela alimentação.

Aproximadamente 90% de CORDAREX é convertido em metabólitos inativos, via metabolismo hepático.

Sua eliminação do plasma é bifásica, apresentando meia-vida de eliminação de 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos estabilizados são atingidos após o 7^o ou 8^o dia de tratamento.

A farmacocinética de CORDAREX não é significativamente influenciada pela disfunção renal. Pacientes com insuficiência renal podem receber a dose inicial usual.

Pacientes idosos e/ou com insuficiência hepática apresentam clearance de amlodipina diminuído, necessitando de uma dose inicial menor.

Administração de amlodipina, em estudos clínicos, não demonstrou alterações clínicas significantes no índice cardíaco ou pressão sanguínea em pacientes normotensos com angina.

Com administração oral diária crônica, a efetividade anti-hipertensiva é mantida por, pelo menos, 24 horas.

FARMACODINÂMICA

Como outros bloqueadores de canal de cálcio, medidas hemodinâmicas da função cardíaca no repouso e durante exercício, em pacientes com função ventricular normal, tratados com CORDAREX, têm demonstrado um leve aumento na frequência cardíaca sem influência significativa na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.

Em estudos hemodinâmicos, CORDAREX **não** está associado com um efeito inotrópico negativo quando administrado na faixa de dose terapêutica em animais e no homem, mesmo quando co-administrado com β -bloqueadores no homem. Achados similares têm sido observados em pacientes normais ou com insuficiência cardíaca bem compensada.

Em pacientes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de CORDAREX resultaram em diminuição na resistência vascular renal e um aumento na taxa de filtração glomerular sem alteração na fração de filtração ou proteinúria.

CORDAREX não produz alteração na função nodal sinatrial ou na condução atrioventricular em animais e no homem, nem mesmo com o uso concomitante de β bloqueadores. Em estudos clínicos nos quais amlodipina foi administrada em combinação com β -bloqueadores em pacientes com hipertensão ou angina, não foram observados efeitos adversos nos parâmetros eletrocardiográficos.

A eficácia anti-hipertensiva da amlodipina foi demonstrada em vários estudos duplo cego, controlados, randomizados. A administração única diária produziu redução estatisticamente significativa na pressão sanguínea nas posições supina e em pé, 24 horas após sua administração, em pacientes com hipertensão leve a moderada. Manutenção do efeito sobre a pressão sanguínea após 24 horas de intervalo entre doses foi observado, com pequena diferença no pico e no efeito.

Não foi demonstrada tolerância em pacientes estudados num período de um ano.

Em estudos envolvendo pacientes com angina crônica estável foi observado aumento no tempo de exercício (p.e. bicicleta), com doses de 10 mg. Aumento de tempo de exercício limitado por sintomas de 12,8% (63 segundos) para doses de 10 mg e de 7,9% (38 segundos) para 5 mg. CORDAREX 10 mg também aumentou o tempo para ocorrer desvio de 1 mm no segmento ST e diminuiu o índice de ataques de angina. Tem-se demonstrado eficácia em pacientes com angina em tratamentos de longa duração.

Em pacientes com angina, não houve redução significativa na pressão sanguínea (4/1 mmHg) ou alteração na frequência cardíaca (+ 0,3 bpm).

INDICAÇÕES

No tratamento da hipertensão arterial como droga única ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos, tais como agentes β -bloqueadores, diuréticos ou inibidores da enzima de conversão.

No tratamento da insuficiência coronariana como droga única ou em associação a outras drogas, pode ser usado na angina crônica estável e na angina vasoespástica (Prinzmetal ou angina variante).

CONTRA-INDICAÇÕES

CORDAREX está contra-indicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade à amlodipina ou aos demais componentes da fórmula.

PRECAUÇÕES

No infarto do miocárdio ou na intensificação da angina: raramente pacientes com coronariopatia obstrutiva severa desenvolveram (de forma documentada) piora da angina (aumento da frequência dos episódios, da duração ou da severidade destes) ou infarto agudo do miocárdio, quando iniciaram a terapêutica com bloqueadores de canais de cálcio, ou quando tiveram sua dosagem aumentada. O mecanismo destes efeitos ainda não foi esclarecido.

Uso em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva: estudos clínicos com amlodipina em pacientes com classe funcional II ou III (NYHA) não demonstraram piora da insuficiência cardíaca baseados nas medidas do tempo de exercício, sintomas ou pela medida da fração de ejeção. Também foi demonstrado que o uso de amlodipina em associação com diuréticos, digitais e inibidores da ECA não aumentou a mortalidade e morbidade em pacientes com classe funcional III ou IV.

Uso em pacientes com insuficiência hepática: recomenda-se cautela ao se administrar amlodipina neste tipo de paciente, visto que a meia-vida dessa droga é prolongada nestes pacientes.

Pacientes portadores de insuficiência renal: não necessitam redução da posologia, uma vez que a amlodipina é amplamente metabolizada, sendo somente 10% excretado como droga inalterada pela urina.

Em pacientes com estenose aórtica severa, o uso de qualquer vasodilatador periférico pode induzir, se bem que raramente, à hipotensão aguda.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Até o presente momento, não existem estudos clínicos comprovando a segurança da amlodipina durante a gravidez e a lactação na espécie humana, todavia os estudos laboratoriais realizados em ratos, revelaram que a amlodipina prolonga o trabalho de parto com níveis de doses 50 vezes superiores à dose máxima recomendada na espécie humana. Desse modo, amlodipina só deverá ser usada durante a gravidez se os benefícios para a paciente justificarem o risco potencial para o feto.

Recomenda-se que o aleitamento seja descontinuado quando da administração de CORDAREX à mãe.

USO PEDIÁTRICO

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

CORDAREX não tem efeito sobre o sítio de ligação das drogas testadas (digoxina, fenitoína, warfarina e indometacina). Não alterou o nível sérico nem o *clearance* renal de digoxina em voluntários normais. A cimetidina não alterou a farmacocinética da amlodipina. Quando administrado concomitantemente com a warfarina, não altera a resposta no tempo de protrombina.

Amlodipina tem sido administrada seguramente com: diuréticos tiazídicos, β bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, nitratos, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, drogas antiinflamatórias não esteroidais, antibióticos e drogas hipoglicemiantes orais.

REAÇÕES ADVERSAS

Em geral, o tratamento com a amlodipina é bem tolerado com doses de até 10 mg/dia. A maioria das reações adversas descritas foram de leve ou moderada intensidade. Os efeitos colaterais mais comuns foram a cefaléia e o edema; outros efeitos colaterais foram relatados com incidência menor que 1%: tonturas, vermelhidão, palpitações, fadiga, náuseas, sonolência e dor abdominal.

Os eventos abaixo relacionados ocorreram em menos de 1% da população estudada (fase pré-comercialização) e aonde a relação causal não pode ser confirmada. Eles serão listados apenas como um alerta ao médico quanto a possibilidade de relação causal:

Cardiovascular: arritmia, bradicardia, dor no peito, hipotensão, isquemia periférica, síncope, taquicardia, hipotensão postural, vertigem postural;

Sistema nervoso central e periférico: hipoestesia, parestesia, tremor, vertigem;

Gastrointestinal: anorexia, constipação, dispepsia, disfagia, diarreia, flatulência, vômito;

Geral: astenia, dor nas costas, mal-estar, dores, tremores generalizados, ganho de peso;

Sistema músculo-esquelético: artralgia, artrose, câibras musculares, mialgia;
Psiquiátrico: disfunção sexual, insônia, nervosismo, depressão, sonhos anormais, ansiedade, despersonalização;
Sistema respiratório: dispnéia, epistaxe;
Pele: prurido, erupção na pele;
Órgãos dos sentidos: visão anormal, conjuntivite, diplopia, dor nos olhos, *tinitus*;
Sistema urinário: distúrbio de micção, noctúria;
Sistema nervoso autônomo: boca seca;
Metabólico e nutricional: sede;
Hematopoético: púrpura.

O uso de amlodipina não foi associado a alterações clinicamente significativas nos níveis séricos do potássio, glicose, triglicérides totais, colesterol total, HDL, ácido úrico, uréia ou creatinina.
Os eventos que se seguem já foram descritos após o período de comercialização em larga escala e sua relação causal ainda é incerta: ginecomastia, icterícia e elevações de enzimas hepáticas.
A amlodipina tem sido usada com segurança em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva compensada, doença vascular periférica, diabetes melittus e dislipidemias.

POSOLOGIA

A introdução de tratamento anti-hipertensivo com produtos antagonistas do íon cálcio deve sempre utilizar a menor dose. A seguir, em prazo de 7 a 14 dias (em média 10 dias), após a reavaliação clínica do paciente e de acordo com sua resposta terapêutica, inicia-se a titulação de dose. A terapêutica anti-hipertensiva com a amlodipina segue os mesmos preceitos.
Indivíduos de baixa estatura, baixo peso, idosos ou com insuficiência hepática, devem começar com 2,5 mg, uma vez ao dia. Esta dosagem também é indicada para pacientes submetidos a outra terapia anti-hipertensiva à qual se adiciona o CORDAREX.
A dosagem deve ser ajustada segundo as necessidades do paciente.
A dose recomendada para angina crônica estável ou vasoespástica é de 5 a 10 mg. A maioria dos pacientes necessita de 10 mg para o efeito adequado.
Quando co-administrado com outras drogas anti-hipertensivas e/ou antianginosas, CORDAREX tem sido administrado com segurança com tiazidas, β-bloqueadores, nitratos e/ou nitroglicerina sublingual.

CONDUTA NA SUPERDOSE

Amlodipina não é dialisável, portanto não se recomenda diálise. A superdosagem pode causar vasodilatação periférica, hipotensão e possivelmente taquicardia reflexa. Em caso de superdosagem recente, recomenda-se lavagem gástrica e medidas gerais de suporte (instalação de monitorização cardíaca e respiratória com aferições frequentes da pressão arterial) infusão de fluídos e substâncias vasopressoras.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CORDAREX 2,5 mg
Besilato de Amlodipina

Comprimidos
Biosintética
Contém 20 comprimidos.
Indicações, contra-indicações, precauções, interações medicamentosas, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

Composição:
Cada comprimido contém
Besilato de Amlodipina3,47 mg
(equivalente a 2,5 mg de Amlodipina base)
excipiente q.s.p.....1 comprimido

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar o produto longe do calor e protegido da luz e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORDAREX 5 mg
Besilato de Amlodipina

Comprimidos
Biosintética

Contém 10 ou 20 comprimidos.

USO ADULTO

Indicações, contra-indicações, precauções, interações medicamentosas, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

Composição:
Cada comprimido contém
Besilato de Amlodipina6,94 mg
(equivalente a 5 mg de Amlodipina base)
excipiente q.s.p.....1 comprimido

CORDAREX 10 mg
Besilato de Amlodipina
Biosintética
Comprimidos

Contém 20 comprimidos.

USO ADULTO

Composição, indicações, contra-indicações, precauções, interações medicamentosas reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

Composição:
Cada comprimido contém
Besilato de Amlodipina13,89 mg
(equivalente a 10 mg de Amlodipina base)
excipiente q.s.p.....1 comprimido

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar o produto longe do calor e protegido da luz e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS-1.1213.0010
Resp.Técnn.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF-SP. 3544
Laboratórios Biosintética Ltda.
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CNPJ nº 53.162.095/0001-88
Indústria Brasileira



(4crsco1)



CORUS
Losartam
25 mg e 50 mg
Comprimidos

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 25 mg e 50 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:
Losartam potássico..... 25 mg
Excipiente q.s.p.1 comprimido
(Lactose, talco, Amido de Milho, Dióxido de Silício, Croscarmelose Sódica, Estearato de Magnésio, Polycoat, Dióxido de Titânio, Corante Laca amarelo tartrazina)

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:
Losartam potássico..... 50 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Lactose, talco, Amido de Milho, Dióxido de Silício, Croscarmelose Sódica, Estearato de Magnésio, Polycoat, Dióxido de Titânio, Corante Laca Azul Brilhante)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: O produto está indicado para o tratamento da hipertensão arterial.

Cuidados de armazenamento: Este produto deve ser conservado ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade.

Prazo de validade: desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, CORUS apresenta prazo de validade de 36 meses. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.

Gravidez e lactação: Losartam está contra-indicado para uso durante a gravidez e lactação. Informar sempre seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento. Quando a gravidez for detectada, o uso de losartam deve ser descontinuado o mais breve possível.

Cuidados de Administração: Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Podem ocorrer as seguintes reações adversas: mal estar, fraqueza, dor abdominal, edema, dor no peito, náusea, faringite, diarreia, dor de cabeça, tontura, insônia, câibras, congestão nasal. Durante estudos clínicos, estes fenômenos, em geral, foram leves, não levando à interrupção do tratamento.

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

Ingestão concomitante com outras substâncias: O médico deve ter conhecimento da medicação que o paciente estiver tomando.

Contra-indicações e precauções: É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Losartam ou a outros componentes da fórmula. Não deve ser usado durante a gravidez e lactação. Avise seu médico se você tiver alguma doença de fígado, rins ou insuficiência cardíaca. "Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento."

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

CORUS possui como princípio ativo Losartam. Trata-se de um agente anti hipertensivo, antagonista específico de receptor (AT1) da angiotensina II, não peptídico e altamente seletivo, que não interfere na resposta à bradicinina (enquanto os inibidores de enzima de conversão de angiotensina intensificam esta resposta , o que pode levar a tosse aproximadamente 20% dos pacientes). Diminui a pressão sanguínea sem alterar o ritmo circadiano, a variabilidade da pressão sanguínea ou o ritmo do pulso. Não afeta o clearance de creatinina, o volume urinário, nem a excreção de sódio ou potássio.

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

horas, sem induzir à hipotensão nas primeiras horas da terapia. Isso permite que o produto seja administrado somente uma vez ao dia.

Losartam e seu principal metabólito ativo bloqueiam os efeitos vasoconstritor e secretor de aldosterona da angiotensina II por bloqueio seletivo da sua ligação aos receptores AT1 encontrados em vários tecidos. Estudos "in vitro" demonstram que Losartam é um inibidor competitivo do receptor AT1, efetuando uma ligação reversível.

Losartam e seu metabólito principal não inibem a enzima conversora de angiotensina (ECA), nem ligam-se ou bloqueiam outros receptores hormonais ou canais iônicos conhecidos como importantes na regulação do sistema cardiovascular.

FARMACODINÂMICA

Dados analisados sugerem que a maioria das ações dos inibidores da ECA se devem ao bloqueio da síntese da angiotensina II. Losartam tem afinidade pelos receptores específicos da angiotensina II; inibe competitivamente a resposta contrátil do músculo vascular liso e as respostas pressoras à angiotensina II administrada em forma exógena "in vivo"; diminui a pressão sanguínea na hipertensão angiotensina II-dependente, bloqueando-a em seu receptor.

A angiotensina II é um poderoso vasoconstritor e, em concentrações fisiológicas, aumenta a absorção tubular de sódio. Losartam bloqueia os efeitos renais produzidos por ela.

As concentrações plasmáticas de aldosterona caem após a administração de Losartam. Apesar deste efeito na secreção de aldosterona, a variação observada nos níveis de potássio plasmático é muito pequena.

O mecanismo primário do efeito anti-hipertensivo do Losartam é o bloqueio do efeito vasoconstritor da angiotensina II, que é demonstrado pela afinidade de união, tanto em modelos animais de hipertensão induzida experimentalmente, como em pacientes com hipertensão essencial.

Os inibidores da ECA e o Losartam (antagonista da angiotensina II) parecem ter efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais similares. O efeito da inibição da ECA e o bloqueio da angiotensina sobre os diferentes componentes do sistema renina-angiotensina também são comparáveis, exceto por um aumento marcante nos níveis de angiotensina II no plasma durante o bloqueio dos receptores AT1 da angiotensina II. Esse aumento pode conduzir, teoricamente, a uma estimulação excessiva dos receptores AT2, porém, devido ao que se conhece da função desse receptor, é impossível avaliar a relação dessa elevação. Observou-se também um aumento da excreção de ácido úrico, com a administração de Losartam.

Os estudos comparativos preliminares com inibidores da ECA demonstraram que a eficácia anti-hipertensiva de Losartam é comparável à do Enalapril. Esses estudos também sugerem que, contrariamente aos inibidores da ECA, Losartam não produz tosse, nem angioedema.

Losartam não afeta a resposta à bradicinina, enquanto os inibidores da ECA aumentam a resposta à bradicinina. Em estudos realizados no homem Losartam não demonstrou efeito no índice de filtração glomerular, no fluxo plasmático renal ou na fração de filtração. Não produziu alterações significativas em estudos de múltiplas doses nas concentrações de prostaglandinas renais, triglicérides de jejum, colesterol total ou HDL colesterol bem como na glicemia.

Doses de 50 e 100 mg de Losartam, quando administradas duas vezes ao dia produzem resposta terapêutica mais adequada.

Pacientes de ambos os sexos e de idade inferior ou superior a 65 anos apresentam a mesma resposta clínica ao produto. Entretanto, pacientes de raça negra apresentam menor resposta à monoterapia com Losartam. O seu efeito se faz presente já na primeira semana de tratamento mas, em alguns estudos, o efeito máximo ocorreu entre 3 a 6 semanas.

FARMACOCINÉTICA

Losartam sofre um metabolismo de primeira passagem no fígado pela ação das enzimas do sistema citocromo P450. A oxidação do grupo 5-hidroximetil no anel imidazol resulta no metabólito ativo, que é responsável pela maior parte da ação de antagonismo do receptor de angiotensina II conseqüente ao tratamento com Losartam. A meia-vida terminal do Losartam é de cerca de 2 horas e a de seu metabólito é de 6 a 9 horas. A farmacocinética do Losartam e seu metabólito principal é linear com doses de até 200 mg por via oral. Nem o Losartam nem seu metabólito ativo se acumulam no plasma após dose única diária repetida.

O Losartam é bem absorvido por via oral e sua biodisponibilidade é de aproximadamente 33%. Cerca de 14% da dose administrada por via oral é convertida no metabólito ativo. As concentrações máximas de Losartam e de seu metabólito ativo atingem a concentração máxima em 1 hora e em 3-4 horas, respectivamente. Porquanto as concentrações máximas de Losartam e seu metabólito ativo sejam iguais, a área sob a curva de concentração pelo tempo (AUC) do metabólito é cerca de 4 vezes maior que a de Losartam. O alimento diminui a absorção de Losartam e reduz sua concentração máxima, mas tem pequeno efeito na sua AUC ou na AUC de seu metabólito ativo.

Ambos, Losartam e seu metabólito ativo, ligam-se altamente à proteína plasmática, primariamente albumina, com frações plasmáticas livres de 1,3% e 0,2%, respectivamente. Em ratos, o Losartam atravessa de modo pobre a barreira hematoencefálica. Em cerca de 1% dos indivíduos estudados, a conversão de Losartam para seu metabólito ativo em vez de corresponder a 14% da dose, índice tido como normal, atingiu menos que 1%.

O volume de distribuição de Losartam é de 34 litros e de seu metabólito ativo de 12 litros. O clearance plasmático total do Losartam e de seu metabólito ativo é de cerca 600 ml/min e 50 ml/min, respectivamente, com clearance renal de cerca de 75 ml/min e 25 ml/min, respectivamente. Quando o Losartam é administrado por via oral, cerca de 4% da dose é excretada na forma inalterada na urina e cerca de 6% excretada como metabólito ativo. Excreção biliar contribui para excreção de Losartam e seus metabólitos. Após administração oral, 35% é eliminado pela urina e 60% nas fezes.

As concentrações plasmáticas de Losartam e seu metabólito ativo são similares em idosos e jovens hipertensos de ambos os sexos. As concentrações plasmáticas de Losartam são duas vezes mais elevadas em mulheres hipertensas que em homens hipertensos, mas as concentrações do metabólito ativo são similares em ambos os sexos.

Pacientes com Insuficiência Renal: As concentrações plasmáticas de Losartam não estão alteradas em pacientes com clearance de creatinina superior a 30 ml/min. Em pacientes cujo clearance de creatinina é menor, as AUC são cerca de 50% maiores e podem duplicar nos pacientes com insuficiência renal que necessitam de hemodiálise. As concentrações plasmáticas do metabólito ativo não são significativamente alteradas em pacientes com comprometimento da função renal. Nem Losartam ou seu metabólito ativo podem ser removidos por hemodiálise.

Pacientes com Insuficiência Hepática: Em pacientes com cirrose hepática leve ou moderada, as concentrações plasmáticas de Losartam e seu metabólito ativo estão 5 vezes e 1,7 vezes, respectivamente maiores que no adulto jovem normal. O clearance nestes pacientes é cerca de 50% menor e a biodisponibilidade oral é cerca de duas vezes maior. Neste tipo de paciente assim como nos pacientes volume-depletados, recomenda-se iniciar a terapêutica com a menor dose (25mg), embora seu uso não seja recomendado na insuficiência hepática grave.

INDICAÇÕES

CORUS está indicado para o tratamento da hipertensão arterial como monoterapia ou ser usado em combinação com outros agentes anti hipertensivos.

CONTRA-INDICAÇÕES

É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Losartam ou aos demais componentes da fórmula. Durante a gravidez e lactação.

PRECAUÇÕES

O uso de fármacos que agem diretamente no sistema renina-angiotensina durante o 2º ou 3º trimestre de gravidez pode causar alterações fetais, inclusive morte. Vários casos já foram relatados na literatura médica, em pacientes usando inibidores da ECA, durante o 2º ou 3º trimestre de gravidez. Estas alterações fetais incluem: hipotensão neonatal, hipoplasia craniana neonatal, anúria, insuficiência renal reversível ou irreversível e morte. Oligohidramnio também tem sido relatado. Em geral, está associado a malformações crânio-faciais. Essas reações adversas não parecem estar relacionadas ao uso dos fármacos no primeiro trimestre da gravidez. Assim, quando a gravidez for detectada, de imediato a medicação deve ser suspensa ou substituída.

Recomenda-se precaução na administração para pacientes com insuficiência renal ou hepática grave.

Recomenda-se precaução no início do tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca ou depletados de sódio (em tratamento com diuréticos ou com dietas hipossódicas restritas), pois pode produzir um quadro de hipotensão severa.

Recomenda-se administrar com precaução em pacientes com enfermidade cerebro-vascular ou cardiopatia isquêmica, nos quais o quadro pode se agravar como consequência de uma hipotensão severa.

Os pacientes devem ser advertidos sobre a necessidade de consultar seu médico em qualquer situação que possa indicar depleção de volume (vertigem, tontura) ou que possa provocá-la (transpiração excessiva, desidratação, diarreia, vômitos).

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

Nos pacientes submetidos a cirurgia maior ou durante a anestesia com drogas que produzam hipotensão, Losartam pode bloquear a ação da angiotensina II formada como consequência da liberação compensadora de renina. Caso ocorra hipotensão, esta pode ser corrigida mediante a expansão de volume.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

O losartam está contra-indicado na vigência de gravidez e quando esta for detectada, seu uso deve ser descontinuado o mais breve possível. Como não se tem conhecimento se o losartam é excretado no leite humano, deve-se optar pela descontinuação do uso da droga ou da amamentação quando a droga for vital para a mãe.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos anti-hipertensivos do Losartam podem ser aumentados por drogas hipotensoras que aumentam a liberação de renina.

Tem-se descrito efeitos natriuréticos e caliuréticos para o Losartam. Portanto, recomenda-se controle periódico da calemia em pacientes em tratamento com diuréticos.

Tem-se relatado toxicidade ao lítio em pacientes em tratamento com drogas que

aumentam a eliminação de sódio. Losartam tem sido administrado conjuntamente com diuréticos tiazídicos, antagonistas de cálcio e beta-bloqueadores, sem se observar interações adversas clinicamente significativas. O cetoconazol e o sulfafenasol são potentes inibidores do sistema citocromo P450 de metabolização. Não se sabe se uso concomitante destas drogas pode produzir alguma influência no efeito de Losartam.

REAÇÕES ADVERSAS

O produto é geralmente bem tolerado. Ocasionalmente, tem-se reportado mal estar epigástrico, diarreia, mialgia, câibras musculares, tonturas, insônia, congestão nasal, astenia, fraqueza, edema ou inchaço local, náuseas e faringites, cefaléia, hipotensão ortostática. Todos estes efeitos foram geralmente leves e não levaram a interrupção do tratamento. Durante os ensaios clínicos pré-comercialização da droga ocorreram 2 casos de angioedema (caracterizados por inchaço de lábios e pálpebras), que não puderam ser associados diretamente ao uso de Losartam, mas tiveram uma relação causal sugerida. Excepcionalmente, tem-se observado aumento leve e transitório das transaminases, da uréia e da creatinina.

POSOLOGIA

A dose inicial usual de CORUS é de 50 mg uma vez ao dia, ou 25 mg em pacientes com possível depleção de volume intravascular (por exemplo, pacientes em tratamento com diuréticos), e em pacientes com histórico clínico de insuficiência hepática. CORUS pode ser administrado uma ou duas vezes ao dia com doses diárias variando de 25 a 100 mg. Se o efeito anti-hipertensivo durante a fase de vale não for adequado usando se o esquema de dose única diária, um esquema de duas doses diárias pode ser instituído usando-se a mesma dose total ou aumentando-se a dose. Se a pressão sanguínea não for controlada com o uso do Losartam isolado, outros processos podem ser adicionados ao esquema posológico (p. ex.: diuréticos).

CONDUTA NA SUPERDOSE

Não existem antecedentes de superdosagem com Losartam. Não obstante, a manifestação mais provável é a hipotensão e a taquicardia; bradicardia poderia ocorrer pela estimulação parassimpática (vagal). Se ocorrer hipotensão sintomática, o tratamento de suporte deve ser instituído. Nem o Losartam nem seu metabólito ativo podem ser removidos por hemodiálise.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

CORUS 25 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos.

USO ADULTO

Indicações, contra-indicações, precauções, interações medicamentosas, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

Composição:
Cada comprimido revestido contém
Losartam25 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar o produto longe do calor e protegido da luz e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORUS 50 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

Composição, indicações, contra-indicações, precauções, interações medicamentosas, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

Composição:
Cada comprimido revestido contém
Losartam50 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido

MS-1213.0179
Resp.Téc.n.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF-SP. 3544
Laboratórios Biosintética Ltda.
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CGC nº 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira



(4crhco1)



CORUS-H
Losartam / Hidroclorotiazida
50mg / 12,5 mg
Comprimidos

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos 50/12,5 mg. Embalagem com 14 e 28 comprimidos.

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 50/12,5 mg contém:
Losartam
50 mg
Hidroclorotiazida
12,5 mg
Excipiente q.s.p.
1 comprimido
(Amido de Milho, croscarmelose sódica, lactose, dióxido de silício, microcel MC-102, talco, estearato de magnésio, polycoat incolor, dióxido de titânio, corante vermelho 40)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Ação esperada do medicamento: O produto está indicado para o tratamento da hipertensão arterial.
Cuidados de armazenamento: Este produto deve ser conservado ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade.
Prazo de validade: desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, CORUS-H apresenta prazo de validade de 36 meses. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.
Gravidez e lactação: Este produto está contra-indicado para uso durante a gravidez e na lactação. A Hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária mas não a barreira hemato-encefálica e é excretada no leite materno. Informar sempre seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento.
Cuidados de Administração: Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Cuidados na interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Reações adversas: Podem ocorrer as seguintes reações adversas: mal-estar, fraqueza, dor abdominal, edema, dor no peito, náusea, faringite, diarreia, dor de cabeça, tontura, insônia, câimbras, congestão nasal e exantema. Estes fenômenos, em geral, foram leves, não sendo necessário interromper o tratamento.

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

Ingestão concomitante com outras substâncias: O médico deve ter conhecimento da medicação que o paciente estiver tomando.
Contra-indicações e precauções: É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Losartam, hidroclotiazida ou a outros componentes da fórmula. Não deve ser utilizado durante a gravidez e na lactação. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Informe seu médico a ocorrência de doença hepática, renal, insuficiência cardíaca ou diabetes.

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO
CORUS H possui como princípios ativos Losartam e a Hidroclorotiazida. O Losartam é um agente anti-hipertensivo, antagonista específico de receptor (AT1) da angiotensina II, não peptídico e altamente seletivo, que não interfere na resposta à bradicinina (enquanto os inibidores de enzima de conversão de angiotensina intensificam esta resposta , o que pode levar a tosse aproximadamente 20% dos pacientes). Diminui a pressão sanguínea sem alterar o ritmo circadiano, a variabilidade da pressão sanguínea ou o ritmo do pulso. Não afeta o clearance de creatinina, o volume urinário, nem a excreção de sódio ou potássio. Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

horas, sem induzir à hipotensão nas primeiras horas da terapia. Isso permite que o produto seja administrado somente uma vez ao dia.

Losartam e seu principal metabólito ativo bloqueiam os efeitos vasoconstritor e secretor de aldosterona da angiotensina II por bloqueio seletivo da ligação da angiotensina II aos receptores AT1 encontrados em vários tecidos. Estudos "in vitro" demonstram que Losartam é um inibidor competitivo do receptor AT1, efetuando uma ligação reversível.

Losartam e seu metabólito principal não inibem a enzima conversora de angiotensina (ECA), nem ligam-se ou bloqueiam outros receptores hormonais ou canais iônicos conhecidos como importantes na regulação do sistema cardiovascular.

A Hidroclorotiazida é um diurético tiazídico com ação nos mecanismos de reabsorção tubular renal de eletrólitos, aumentando diretamente a excreção de sódio e cloretos em quantidades aproximadamente equivalentes. Indiretamente, a ação diurética das tiazidas reduz o volume plasmático com aumento da atividade da renina plasmática, aumento na secreção de aldosterona, aumento das perdas urinárias de potássio e redução do potássio plasmático. Assim, a administração de um antagonista de angiotensina tende a reverter a perda de potássio associado com a diurese. O mecanismo do efeito anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos é desconhecido, embora a resposta à terapia pareça estar relacionada com alteração do balanço de sódio, pequena redução do volume de líquido extracelular e plasmático e, talvez, alguma alteração na resistência vascular periférica após poucos meses.

FARMACODINÂMICA

Dados analisados sugerem que a maioria das ações dos inibidores da ECA se devem ao bloqueio da síntese da angiotensina II. Losartam tem afinidade pelos receptores específicos da angiotensina II, inibe competitivamente a resposta contrátil do músculo vascular liso e as respostas pressoras à angiotensina II administrada em forma exógena "in vivo"; diminui a pressão sanguínea na hipertensão angiotensina II - dependente, bloqueando-a em seu receptor.

A angiotensina II é um poderoso vasoconstritor e, em concentrações fisiológicas, aumenta a absorção tubular de sódio. Losartam bloqueia os efeitos renais produzidos por ela. As concentrações plasmáticas de aldosterona caem após a administração de Losartam. Apesar deste efeito na secreção de aldosterona, a variação observada nos níveis de potássio plasmático é muito pequena.

O mecanismo primário do efeito anti-hipertensivo do Losartam é o bloqueio do efeito vasoconstritor da angiotensina II, que é demonstrado pela afinidade de união, tanto em modelos animais de hipertensão induzida experimentalmente, como em pacientes com hipertensão essencial.

Os inibidores da ECA e o Losartam (antagonista da angiotensina II) parecem ter efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais similares. O efeito da inibição da ECA e o bloqueio da angiotensina sobre os diferentes componentes do sistema renina-angiotensina também são comparáveis, exceto por um aumento marcante nos níveis de angiotensina II no plasma durante o bloqueio dos receptores AT1 da angiotensina II. Esse aumento pode conduzir, teoricamente, a uma estimulação excessiva dos receptores AT2, porém, devido ao que se conhece da função desse receptor é impossível avaliar a relação dessa elevação. Observou-se também um aumento da excreção de ácido úrico com a administração de Losartam.

Os estudos comparativos preliminares com inibidores da ECA demonstraram que a eficácia anti-hipertensiva de Losartam é comparável à do enalapril. Esses estudos também sugerem que, contrariamente aos inibidores da ECA, Losartam não produz tosse nem angioedema.

Losartam não afeta a resposta à bradicinina, enquanto os inibidores da ECA aumentam a resposta à bradicinina. Em estudos realizados no homem, Losartam não demonstrou efeito no índice de filtração glomerular, no fluxo plasmático renal ou na fração de filtração. Não produziu alterações significativas em estudos de múltiplas doses nas concentrações de prostaglandinas renais, triglicérides de jejum, colesterol total ou HDL-colesterol bem como na glicemia.

Doses de 50 e 100 mg quando administradas duas vezes ao dia produzem resposta terapêutica mais adequada. O efeito de Losartam se faz presente já na primeira semana de tratamento, mas em alguns estudos o efeito máximo ocorreu entre 3 a 6 semanas.

Estudos controlados de Losartam e Hidroclorotiazida estabelecendo a eficácia anti-hipertensiva de várias doses de Losartam (25, 50 e 100 mg) e Hidroclorotiazida concomitante (6,25, 12,5 e 25 mg) e comparados ao placebo, demonstraram uma resposta anti-hipertensiva adicional ao nível de fase vale de concentração (24 horas). Pacientes de ambos os sexos e de idade inferior ou superior a 65 anos apresentam a mesma resposta clínica ao produto. Pacientes de raça negra apresentam uma resposta mais intensa à Hidroclorotiazida que aqueles de raça branca e menor resposta ao Losartam. A resposta total ao uso da combinação fixa foi semelhante em pacientes de raça negra ou branca.

FARMACOCINÉTICA

Losartam sofre um metabolismo de primeira passagem no fígado pela ação das enzimas do sistema citocromo P450. A oxidação do grupo 5-hidroximetil no anel imidazol resulta no metabólito ativo, que é responsável pela maior parte da ação de antagonismo do receptor de angiotensina II conseqüente ao tratamento com Losartam. A meia-vida terminal do Losartam é de cerca de 2 horas e a de seu metabólito é de cerca de 6 a 9 horas. A farmacocinética do Losartam e seu metabólito principal é linear com doses de até 200 mg por via oral. Nem o Losartam

nem seu metabólito ativo se acumulam no plasma após dose única diária repetida. O Losartam é bem absorvido por via oral e sua biodisponibilidade é de aproximadamente 33%. Cerca de 14% da dose administrada por via oral é convertida no metabólito ativo. As concentrações máximas de Losartam e de seu metabólito ativo atingem a concentração máxima em 1 hora e em 3-4 horas, respectivamente. Porquanto as concentrações máximas de Losartam e seu metabólito ativo sejam iguais, a área sob a curva de concentração pelo tempo (AUC) do metabólito é cerca de 4 vezes maior que a de Losartam. O alimento diminui a absorção de Losartam e reduz sua concentração máxima, mas tem pequeno efeito na sua AUC ou na AUC de seu metabólito ativo.

Ambos, Losartam e seu metabólito ativo, ligam-se altamente à proteína plasmática, primariamente albumina, com frações plasmáticas livres de 1,3% e 0,2%, respectivamente. Em ratos, o Losartam atravessa de modo pobre a barreira hemato-encefálica. Em cerca de 1% dos indivíduos estudados, a conversão de Losartam para seu metabólito ativo em vez de corresponder a 14% da dose, índice tido como normal, atingiu menos que 1%.

O volume de distribuição de Losartam é de 34 litros e de seu metabólito ativo de 12 litros. O clearance plasmático total do Losartam e de seu metabólito ativo é de cerca 600 ml/min e 50 ml/min respectivamente, com clearance renal de cerca de 75 ml/min e 25 ml/min, respectivamente. Quando o Losartam é administrado por via oral, cerca de 4% da dose é excretada na forma inalterada na urina e cerca de 6% excretada como metabólito ativo. Excreção biliar contribui para excreção de Losartam e seus metabólitos. Após administração oral, 35% é eliminado pela urina e 60% nas fezes.

As concentrações plasmáticas de Losartam e seu metabólito ativo são similares em idosos e jovens hipertensos de ambos os sexos. As concentrações plasmáticas de Losartam são duas vezes mais elevadas em mulheres hipertensas que em homens hipertensos, mas as concentrações do metabólito ativo são similares em ambos os sexos.

Hidroclorotiazida: Após a administração oral de Hidroclorotiazida, a diurese inicia-se dentro de 2 horas, atinge seu pico em cerca de 4 horas e dura cerca de 6 a 12 horas. A Hidroclorotiazida não é metabolizada, sendo eliminada rapidamente pelos rins. Quando os níveis plasmáticos foram determinados durante 24 horas, a meia-vida plasmática variou entre 5,6 e 14,8 horas. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada inalterada dentro das 24 horas. A Hidroclorotiazida cruza a barreira placentária mas não a hemato-encefálica e é excretada no leite materno.**Pacientes com Insuficiência Renal:** As concentrações plasmáticas de Losartam não estão alteradas em pacientes com clearance de creatinina superior a 30 ml/min. Em pacientes cujo clearance de creatinina é menor; as AUC são cerca de 50% maiores e podem duplicar nos pacientes com insuficiência renal que necessitam de hemodiálise. As concentrações plasmáticas do metabólito ativo não são significativamente alteradas em pacientes com comprometimento da função renal.

Nem Losartam ou seu metabólito ativo podem ser removidos por hemodiálise.

Pacientes com Insuficiência Hepática: Em pacientes com cirrose hepática leve ou moderada as concentrações plasmáticas de Losartam e seu metabólito ativo estão 5 vezes e 1,7 vezes, respectivamente, maiores que no adulto jovem normal. O clearance nestes pacientes é cerca de 50% menor e a biodisponibilidade oral é cerca de duas vezes maior.

Corus H não é recomendado para pacientes com comprometimento hepático que requerem tratamento com Losartam. A dose inicial de Losartam recomendada para estes pacientes (25mg) não pode ser administrada na forma de Corus H (devido à existência do diurético). Outros tiazídicos também devem ser evitados uma vez que pequenas alterações no balanço hidrolítico e dos eletrólitos podem precipitar o coma hepático.

INDICAÇÕES

CORUS H está indicado para o tratamento da hipertensão arterial. A combinação de dose fixa não está indicada para terapêutica inicial.

CONTRA-INDICAÇÕES

É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Losartam e/ou à Hidroclorotiazida ou aos demais componentes da fórmula. Durante gravidez e lactação. Por causa da Hidroclorotiazida, este produto é contra-indicado em pacientes com anúria ou hipersensibilidade a outras drogas derivadas da sulfanilamida.

PRECAUÇÕES

Recomenda-se precaução na administração para pacientes com insuficiência renal ou hepática graves.

Recomenda-se precaução no início do tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca ou depletados de sódio (em tratamento com diuréticos ou com dietas hipossódicas restritas), pois pode produzir um quadro de hipotensão severa.

Recomenda-se administrar com precaução em pacientes com enfermidade cerebro-vascular ou cardiopatia isquêmica, nos quais o quadro pode se agravar como consequência de uma hipotensão severa.

Os pacientes devem ser advertidos sobre a necessidade de consultar seu médico em qualquer situação que possa indicar depleção de volume (vertigem, tontura) ou que possa provocá-la (transpiração excessiva, desidratação, diarreia, vômitos).

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente, por isso, em combinação com Hidroclorotiazida atenua a hiperuricemia induzida pelo diurético.

Nos pacientes submetidos à cirurgia maior ou durante a anestesia com drogas que produzam hipotensão, Losartam pode bloquear a ação da angiotensina II formada como consequência da liberação compensadora de renina. Caso ocorra hipotensão, esta pode ser corrigida mediante a expansão de volume.

Diuréticos tiazídicos devem ser usados com cautela em pacientes com função hepática deteriorada ou doença hepática progressiva, uma vez que pequenas alterações no balanço hidroeletrólítico podem precipitar coma hepático. Os diuréticos tiazídicos podem exacerbar ou ativar o lupus eritematoso sistêmico. Reações de hipersensibilidade aos tiazídicos podem ocorrer em pacientes com ou sem histórico clínico de alergia ou asma brônquica, mas são mais prováveis que ocorram em pacientes com tal histórico.

Nos estudos realizados com o uso de Losartam e Hidroclorotiazida, a incidência de pacientes hipertensos que desenvolveram hipercalemia ou hipocalemia foi muito pequena e nenhum paciente teve que descontinuar o tratamento por alterações para mais ou para menos do potássio sérico.

Todo paciente recebendo tratamento com diuréticos tiazídicos deve ser observado periodicamente para os sinais clínicos de alterações no balanço hidroeletrólítico: hiponatremia, alcalose hipoclorêmica e hipocalemia. A determinação de eletrólitos séricos e urinários são de particular importância. O uso de diuréticos tiazídicos pode requerer, em pacientes diabéticos, ajustes na dose de insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. Hiperglicemia pode ocorrer com o uso de tiazídicos, assim diabetes mellitus latente pode se tornar manifesta durante a terapia com tiazídicos. A terapia com diuréticos tiazídicos aumenta a excreção de magnésio urinário que pode resultar em hipomagnesemia, bem como redução na excreção de cálcio com ligeira elevação do cálcio sérico.

Hipotensão sintomática: paciente recebendo CORUS-H deve ser alertado quanto à possibilidade de sofrer tontura, especialmente nos primeiros dias da terapia e tal sintoma deve ser referido ao médico. Ocorrendo síncope, a medicação deve ser interrompida e o médico informado à respeito.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

O losartam está contra-indicado para uso durante a gravidez e na lactação. O uso de fármacos que agem diretamente no sistema renina-angiotensina durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez pode causar alterações fetais, inclusive morte. Vários casos já foram relatados na literatura médica, em pacientes usando inibidores da ECA durante o 2º ou 3º trimestre de gravidez. Estas alterações fetais incluem: hipotensão neonatal, hipoplasia craniana neonatal, anúria, insuficiência renal reversível ou irreversível e morte.

A hidroclotiazida atravessa a barreira placentária mas não a hemato-encefálica.

Devido à Hidroclorotiazida ser excretada pelo leite materno, deve-se optar pela descontinuação da amamentação ou do uso da droga quando esta for vital para a mãe.

Quando a gravidez for detectada, o uso de CORUS H deve ser descontinuado o mais breve possível.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos anti-hipertensivos do Losartam podem ser aumentados por drogas hipotensoras que aumentam a liberação de renina.

Tem-se descrito efeitos natriuréticos e caliuréticos para o Losartam. Portanto, recomenda-se controle periódico da calemia em pacientes em tratamento com diuréticos.

Tem-se comunicado toxicidade ao lítio em pacientes em tratamento com drogas que aumentam a eliminação de sódio.

Losartam tem sido administrado conjuntamente com diuréticos tiazídicos, antagonistas de cálcio e beta-bloqueadores, sem se observar interações adversas clinicamente significativas.

O cetoconazol e o sulfafenazol são potentes inibidores do sistema citocromo P450 de metabolização. Não se sabe se o uso concomitante pode produzir alguma influência no efeito de Losartam.

O uso concomitante de diuréticos tiazídicos com álcool, barbitúricos ou narcóticos pode provocar hipotensão ortostática. A absorção da Hidroclorotiazida é fortemente reduzida pelo uso concomitante de resinas tipo colestiramina ou colestipol. O uso conjunto com ACTH intensifica a depleção eletrólítica causada pelo diurético e pode levar à hipocalemia. O uso concomitante com droga antiinflamatória não-esteroidal pode produzir redução do efeito diurético e anti-hipertensivo dos agentes tiazídicos.

REAÇÕES ADVERSAS

O produto é geralmente bem tolerado. Ocasionalmente, tem-se reportado mal estar epigástrico, diarreia, mialgia, câimbras musculares, tonturas, insônia, congestão nasal, astenia, fraqueza, edema ou inchaço local, náuseas e faringites, cefaléia, hipotensão ortostática. Todos estes efeitos foram geralmente leves e não levaram à interrupção do tratamento.

Durante os ensaios clínicos pré-comercialização da droga ocorreram 2 casos de angioedema (caracterizados por inchaço de lábios e pálpebras), que não puderam ser associados diretamente ao uso de Losartam, mas tiveram uma relação causal sugerida.

Excepcionalmente, tem-se observado aumento leve e transitório das transaminases, da uréia e da creatinina.

POSOLOGIA

A dose inicial usual de Losartam é de 50 mg uma vez ao dia, ou 25 mg em pacientes com possível depleção de volume intravascular (por exemplo, pacientes em tratamento com diuréticos), e em pacientes com histórico clínico de insuficiência hepática. Losartam pode ser administrado uma ou duas vezes ao dia com doses diárias variando de 25 a 100 mg. Se o efeito anti-hipertensivo durante a fase de vale não for adequado usando-se o esquema de dose única diária, um esquema de duas doses diárias pode ser instituído usando-se a mesma dose total ou aumentando-se a dose.

Pacientes que não são controlados adequadamente com Losartam ou Hidroclorotiazida em separado podem ser submetidos à terapia com CORUS-H. A dose inicial é de 1 comprimido uma vez ao dia. Se a pressão sanguínea permanecer sem controle adequado após cerca de 3 semanas de terapia, a dose pode ser aumentada para dois comprimidos ao dia. Não se recomenda mais que dois comprimidos diários.

* Uso em pacientes com insuficiência renal: A terapia com CORUS-H pode ser realizada enquanto o clearance de creatinina do paciente for superior a 30 ml/min.

* Uso em pacientes com insuficiência hepática: A dose apropriada para início de tratamento é sempre com 25 mg de Losartam. CORUS-H 50/12,5 mg não é indicado para tratamento de pacientes com insuficiência hepática.

CONDUTA NA SUPERDOSE

Não existem antecedentes de superdose com Losartam. Não obstante, a manifestação mais provável é a hipotensão e a taquicardia; bradicardia poderia ocorrer pela estimulação parassimpática (vagal).

Com relação à Hidroclorotiazida, os sinais e sintomas mais comuns são aqueles causados por depleção hidroeletrólítica e desidratação resultante da diurese excessiva.

Tratamento de suporte deve ser instituído visando manter o balanço hidroeletrólítico do paciente.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Corus-H 50mg / 12,5 mg

Losartam/Hidroclorotiazida
Comprimidos
Biosintética

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

Composição, indicações, contra-indicações, precauções, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar longe do calor excessivo e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS - 1213.0195

Resp.Técn.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF-SP. 3544

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - S.P.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2dsgca1)



DISGREN®
TRIFLUSAL

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:
Cápsulas. Embalagens com 20 cápsulas de 300 mg.

USO ADULTO

Composição
Cada cápsula contém:
Triflusal.....
300 mg

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: DISGREN é um inibidor da agregação plaquetária que possui atividade antitrombótica e portanto está indicado no tratamento e prevenção das doenças tromboembólicas e outras doenças que evoluem com hiperatividade das plaquetas, como por exemplo trombose venosa, infarto do miocárdio, etc.

Cuidados de armazenamento: O produto deve ser conservado protegido do calor (abaixo de 25º) em sua embalagem original.

Prazo de validade: Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, DISGREN apresenta prazo de validade de 24 meses. Não utilize o produto com o prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação: Este produto está contra-indicado para gestantes e mulheres que estão amamentando. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: DISGREN pode ser administrado juntamente com outros medicamentos. Cuidados devem ser tomados com pacientes que fazem uso de anticoagulantes e antidiabéticos orais. "Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento."

Interrupção do tratamento: "Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico."

Reações adversas: Em pessoas hipersensíveis podem ocorrer distúrbios gástricos que, em geral, desaparecem com o uso de antiácidos. "Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis."

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

Contra-indicações e Precauções: Este produto está contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade ao triflusal ou a salicilatos, em pacientes com hemorragias recentes e com hipoatividade plaquetária.

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

TRIFLUSAL é a Denominação Comum Internacional (DCI) designada pela OMS ao ácido 2-acetoxi-4-trifluorometilbenzóico.

DISGREN é um potente inibidor da agregação plaquetária induzida por agentes como ADP, adrenalina e colágeno, que possui uma potente atividade antitrombótica, demonstrada por experiência clínica e farmacológica.

A atividade antiagregante e antitrombótica de DISGREN constitui a base fisiológica de sua eficácia na profilaxia e tratamento das doenças tromboembólicas e de outros processos patológicos originados ou que cursam com uma hiperatividade das plaquetas.

INDICAÇÕES

- Tratamento e profilaxia das doenças tromboembólicas, vasculopatias periféricas e alterações cérebro-vasculares;-
- Prevenção da trombose venosa pós-operatória;-
- Prevenção do infarto do miocárdio;-
- Prevenção do reinfarto do miocárdio;-
- Prevenção das lesões ateroscleróticas;-
- Redução do risco de doenças vasculares em pacientes com hiperatividade plaquetária;-
- Prevenção de trombose em enxertos aortocoronários;-
- Tratamento de microangiopatia diabética.

CONTRA-INDICAÇÕES

Está contra-indicado em pessoas com hipersensibilidade ao triflusal ou a salicilatos, em pessoas com hipoatividade plaquetária e em pacientes com hemorragias recentes ou úlcera péptica.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Gravidez

Embora não haja evidência da existência de efeitos teratogênicos, não é recomendado o uso de DISGREN durante a gravidez.

Incompatibilidades

Não se conhecem incompatibilidades de DISGREN com outros medicamentos. Deve ser administrado com precaução a pacientes submetidos a tratamento com anticoagulantes, já que aumenta sua ação.
DISGREN pode potencializar a ação dos hipoglicemiantes orais e obrigar a uma redução de doses dos mesmos.

REAÇÕES ADVERSAS

Em pessoas hipersensíveis, podem ocorrer distúrbios gástricos que em geral desaparecem com o uso de antiácidos.

POSOLOGIA

De 1 a 3 cápsulas de DISGREN 300 mg ao dia, ou segundo critério médico, preferencialmente durante ou após as refeições.

SUPERDOSE

No caso de intoxicação acidental, que só pode ocorrer no caso de ingestão de doses muito elevadas, podem aparecer sintomas de excitação ou de depressão do S.N.C., alterações do sistema cárdio-circulatório e respiratório e desequilíbrio eletrolítico.
Hemorragias digestivas e diarreia: o tratamento consiste na administração de uma suspensão aquosa de carvão ativo. Lavagem gástrica após o esvaziamento do estômago.
Manter o equilíbrio eletrolítico. Instalar tratamento sintomático.

**DISGREN®
Triflusal**

USO ADULTO

Contém: 20 cápsulas

Composição, indicações, contra-indicações, precauções, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

Cada cápsula contém:
Triflusal.....300mg

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CONSERVAR O PRODUTO EM LOCAL SECO E FRESCO EM TEMPERATURA DE ATÉ 25°C.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Resp. Técn. Farm.: Dr. L.A. Maschietto - CRF-SP 3544
Laboratórios Biosintética Ltda.
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP.
CGC nº 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira



(2eprco1)



EUPRESSIN
Maleato de Enalapril
2,5 mg , 5mg , 10mg e 20 mg
Comprimidos

USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Comprimidos de 2,5mg, 5mg, 10mg e 20mg. Embalagens com 30 comprimidos

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de EUPRESSIN 2,5 mg contém:
Maleato de Enalapril 2,5 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Bicarbonato de sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Óxido de ferro amarelo, Estearato de magnésio)

Cada comprimido de EUPRESSIN 5 mg contém:
Maleato de Enalapril 5 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Bicarbonato de sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Estearato de magnésio)

Cada comprimido de EUPRESSIN 10 mg contém:
Maleato de Enalapril 10 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Bicarbonato de sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Estearato de magnésio)

Cada comprimido de EUPRESSIN 20 mg contém:
Maleato de Enalapril 20 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Bicarbonato de sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Estearato de magnésio)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Ação esperada do medicamento: O EUPRESSIN (maleato de enalapril) tem sido efetivo no tratamento da hipertensão arterial e na insuficiência cardíaca crônica.
Cuidados de armazenamento: Este produto deve ser conservado ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade.

NOTA: " PRODUTO EXTREMAMENTE SENSÍVEL À UMIDADE DO AMBIENTE. SÓ RETIRE O COMPRIMIDO NO MOMENTO DA INGESTÃO. CUIDADO PARA NÃO DANIFICAR OUTRA BOLSA DE COMPRIMIDO PRÓXIMA, POIS QUANDO EXPOSTO A UMIDADE O COMPRIMIDO PERDE SUA CONSISTÊNCIA."

Prazo de validade: Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, EUPRESSIN (maleato de enalapril) apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.

Gravidez e lactação: O Enalapril está **contra-indicado** para uso durante a gravidez e lactação. Informe sempre seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se está amamentando. Quando a gravidez for detectada, o uso do EUPRESSIN (maleato de enalapril) deve ser descontinuado o mais breve possível.

Cuidados de Administração: Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Como a absorção do maleato de enalapril não é afetada pela ingestão de alimentos, os comprimidos podem ser tomados antes, durante ou após as refeições.

Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: O Enalapril é geralmente bem tolerado; a frequência de interrupção do tratamento como consequência dos efeitos colaterais está próximo de 16%. Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados, incluem: tosse, cefaléia (dor de cabeça), tonturas e cansaço

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

Ingestão concomitante com outras substâncias: O médico deve ter conhecimento da medicação que o paciente estiver tomando.

Contra-indicações e precauções: EUPRESSIN (maleato de enalapril) é contra indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao maleato de enalapril ou a outros componentes da fórmula e também nos pacientes com história de angioedema relacionado ao emprego de inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA). É contra-indicado o uso dos inibidores da ECA (classe de drogas da qual pertence o maleato de enalapril) durante a gravidez e lactação. "Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento."

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE."

ATENÇÃO: O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO (PRESSÃO ALTA) SÓ DEVE SER FEITO SOB ORIENTAÇÃO DO MÉDICO. Não compre medicamento para hipertensão sem orientação médica.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

EUPRESSIN é o sal maleato de enalapril, um derivado de dois aminoácidos, L alanina e L-prolina. Após administração oral, EUPRESSIN (maleato de enalapril) é rapidamente absorvido e, a seguir, hidrolisado a enalaprilato, que é um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) altamente específico, de longa ação e não sulfidrílico. Pode ser usado isoladamente como terapia inicial ou associado à outros anti-hipertensivos, particularmente os diuréticos. EUPRESSIN (maleato de enalapril) inibe a formação de Angiotensina II, um potente vasoconstritor (substância que diminui o calibre dos vasos sanguíneos e aumenta a pressão arterial), que também estimula a secreção de Aldosterona (substância responsável pela retenção de água e sódio no organismo). Portanto, a inibição da ECA resulta em um nível plasmático diminuído de Angiotensina II, e como consequência, leva à uma diminuição da atividade vasopressora e diminuição da secreção da Aldosterona (o que pode resultar em discreto aumento nos níveis séricos do potássio). Através desta ação, EUPRESSIN (maleato de enalapril) pode também facilitar o trabalho do coração, tornando-o mais eficiente, o que é importante em casos de insuficiência cardíaca. O início da ação de EUPRESSIN (maleato de enalapril) é suave e gradativo; inicia-se dentro de uma hora e seus efeitos geralmente continuam por 24 horas. O controle da pressão arterial é, em geral, obtido após alguns dias de tratamento.

INDICAÇÕES

EUPRESSIN (maleato de enalapril) é indicado no tratamento da hipertensão arterial em todos os graus, sendo efetivo em uso isolado, ou em combinações com outros agentes anti-hipertensivos; na hipertensão renovascular; no tratamento da insuficiência cardíaca, geralmente associado ao uso de diuréticos e digitálicos (como adjuvante à terapia convencional, o enalapril está associado a redução da mortalidade e da morbidade em pacientes com insuficiência cardíaca); também é indicado em pacientes com disfunção ventricular esquerda, ainda que assintomáticos.

CONTRA-INDICAÇÕES

EUPRESSIN (maleato de enalapril) é contra-indicado a indivíduos que tenham demonstrado hipersensibilidade ao maleato de enalapril ou demais componentes da fórmula e também nos pacientes com história de edema angioneurótico relacionado ao tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina. É contra indicado o uso dos inibidores da ECA (classe de drogas da qual pertence o maleato de enalapril) durante a gravidez e lactação.

PRECAUÇÕES

Hipotensão sintomática - Foi raramente observada, em hipertensos sem complicações. É mais provável sua ocorrência no hipertenso com depleção do volume (como consequência do uso crônico de diuréticos, restrição dietética de sal, diálises, vômitos e diarreia). Na insuficiência cardíaca, ela é mais freqüente em pacientes com grau avançado de insuficiência cardíaca, que empregam altas doses de diuréticos de alça e apresentam hiponatremia ou insuficiência renal (vide POSOLOGIA). Se uma resposta hipotensora excessiva ocorrer, deve-se colocar o paciente em posição supina e, quando indicado, proceder a infusão de solução salina por via endovenosa . Uma resposta hipotensora transitória não se constitui em contra-indicação para a continuidade do tratamento. Após a estabilização dos níveis pressóricos, porém, a persistência do evento pode indicar a necessidade da redução da dose ou até mesmo descontinuação do seu uso ou da droga associada.

Insuficiência renal - Pacientes com insuficiência renal podem requerer o uso de doses reduzidas e/ou com maior intervalo de tomada de EUPRESSIN (maleato de enalapril) (veja POSOLOGIA). Como alguns pacientes hipertensos, sem aparente lesão renal pré-existente, desenvolveram discretos e transitórios aumentos da uréia e creatinina sanguíneas quando receberam concomitantemente EUPRESSIN (maleato de enalapril) e um diurético; recomenda-se monitorizar previamente a função renal do paciente. Pode ser necessária a redução da dose de EUPRESSIN (maleato de enalapril) e/ou a

interrupção do diurético.

Hipersensibilidade e edema angioneurótico - Embora raro, o edema de face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe, já foi relatado em pacientes em tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina, e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Em tais casos EUPRESSIN (maleato de enalapril) deve ser prontamente descontinuado e terapia apropriada com monitorização cuidadosa deve ser providenciada. Por vezes, quando o edema se localiza somente na face e lábios, o uso de anti-histamínicos pode ser suficiente para resolver tais casos, porém, o angioedema, que envolve o edema de laringe, pode ser fatal.

QUANDO OCORRE O ENVOLVIMENTO DA LÍNGUA, GLOTE OU LARINGE, PROVAVELMENTE LEVANDO A OBSTRUÇÃO DAS VIAS AÉREAS, O EMPREGO DE TERAPIA APROPRIADA (como o uso de solução de adrenalina 1:1000 via sub cutânea), E/OU MEDIDAS PARA ASSEGURAR A PERMEABILIDADE DA VIA AÉREA DEVEM SER EMPREGADAS O MAIS BREVE POSSÍVEL.

Uso na gravidez: O maleato de enalapril atravessa a barreira placentária e aparece no sangue do cordão umbilical. Há, portanto, risco potencial de hipotensão fetal, redução do peso ao nascer e diminuição da perfusão renal e/ou anúria no feto, a partir da exposição "in útero" aos inibidores da ECA. Todo o neonato, que foi exposto ao maleato de enalapril "in útero", deverá ser observado cuidadosamente quanto ao débito urinário e a pressão arterial. Se necessário, deve-se iniciar tratamento clínico adequado, incluindo-se a administração de fluídos ou até diálise, para remover o maleato de enalapril de sua circulação.

Uso em lactantes: O enalapril e o enalaprilato podem ser potencialmente secretados no leite materno. O uso de inibidores da ECA durante a gestação e lactação não é, pelos motivos expostos, absolutamente recomendado.

Uso pediátrico - EUPRESSIN (maleato de enalapril) não foi estudado em crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Terapia anti-hipertensiva** - Pode ocorrer efeito aditivo, quando EUPRESSIN (maleato de enalapril) for usado com outros anti-hipertensivos.

- **Pacientes em uso de diuréticos:** Ocasionalmente pode ocorrer uma redução excessiva da pressão sangüínea em pacientes recentemente tratados com terapia diurética logo após o início da terapia com EUPRESSIN (maleato de enalapril). Se for necessário a continuidade do uso do diurético, é recomendado uma supervisão médica após a 1ª dose do EUPRESSIN (maleato de enalapril), por pelo menos duas horas e/ou até que a pressão sangüínea tenha se estabilizado por pelo menos uma hora.

- **Agentes que atuam na liberação da renina:** O efeito de EUPRESSIN (maleato de enalapril) é intensificado por agentes anti-hipertensivos, que levam a liberação da renina. (ex. diuréticos).

- **Agentes que aumentam o potássio sérico :** EUPRESSIN (maleato de enalapril) atenua a perda de potássio desencadeada por diuréticos tipo tiazídicos. Já seu uso associado a diuréticos poupadores de potássio (por exemplo: espironolactona, triantereno e amilorida), suplementos de potássio ou sal contendo potássio podem levar a um significativo aumento no potássio sérico indicando, portanto, a necessidade de monitorização freqüente dos níveis séricos do potássio, quando seu uso concomitante é recomendado.

- **Lítio:** Tem sido descrita a toxicidade por Lítio em pacientes que concomitante a seu uso recebem drogas que levam a eliminação do sódio, incluindo os inibidores da ECA. Entretanto poucos casos de intoxicação por Lítio foram relatados nos pacientes recebendo Lítio e Enalapril, e nestes os efeitos foram reversíveis com a descontinuação de ambas as drogas. É recomendado que os níveis séricos do Lítio sejam monitorizados freqüentemente quando utilizado associado ao EUPRESSIN (maleato de enalapril).

REAÇÕES ADVERSAS

O EUPRESSIN (maleato de enalapril) é geralmente bem tolerado, a freqüência de interrupção do tratamento como consequência dos efeitos colaterais está próximo de 16%. Os efeitos colaterais mais freqüentemente relatados incluem: tosse, cefaléia (dor de cabeça), tonturas e cansaço. Outros efeitos colaterais foram observados em menos de 2% dos casos e incluíam: hipotensão, hipotensão ortostática, síncope, náuseas, diarreia, câimbras musculares e erupção cutânea. Foram relatados raros casos de edema angioneurótico com edema da face, da língua e da glote, associados a dispnéia. Nestas circunstâncias, EUPRESSIN (maleato de enalapril) deve ser descontinuado e medidas clínicas apropriadas devem ser iniciadas imediatamente. (VIDE PRECAUÇÕES).

Achados laboratoriais

Raramente ocorrem alterações de parâmetros laboratoriais durante o tratamento com EUPRESSIN (maleato de enalapril). Foram, contudo, descritos com maior freqüência, embora de forma discreta, aumento dos níveis séricos do potássio e, descritos em casos isolados, aumentos da uréia e creatinina principalmente em pacientes com insuficiência renal. Igualmente raras foram as observações de redução da hemoglobina, hematócrito, plaquetas e leucócitos ou a elevação de enzimas hepáticas.

POSOLOGIA

Como a absorção de EUPRESSIN (maleato de enalapril) não é afetada pela ingestão de alimentos, os comprimidos podem ser administrados antes, durante ou após as refeições. A dose diária usual varia de 2,5 a 40 mg para todas as indicações. EUPRESSIN (maleato de enalapril) pode ser administrado uma ou duas vezes por dia. Em pacientes com insuficiência cardíaca, com insuficiência renal, ou que estejam sendo tratados com diuréticos, pode ser necessária uma dose inicial menor de EUPRESSIN (maleato de enalapril), conforme segue abaixo. Até o presente momento, a dose máxima estudada no homem é de 80 mg diários.

- *Hipertensão essencial* : Dose inicial 5 a 20 mg, administrada uma vez ao dia.-

Hipertensão leve: dose inicial de 5 mg, 1 ou 2x por dia.

A posologia deve ser ajustada de acordo com as necessidades do paciente.

- *Hipertensão renovascular* : Iniciar com a dose menor, de 2,5 mg a 5 mg, e ajustar segundo as necessidades do paciente. Cautela em pacientes hipertensos tratados recentemente com diuréticos, devido à possibilidade de ocorrer hipotensão sintomática após a dose inicial de EUPRESSIN (maleato de enalapril). Nestes casos, suspender o diurético por 2 a 3 dias antes de iniciar a terapia com EUPRESSIN (maleato de enalapril)

Posologia em caso de insuficiência renal : Geralmente deve-se prolongar o intervalo entre as doses de EUPRESSIN (maleato de enalapril), ou reduzir a posologia. Em caso de disfunção renal leve (depuração de creatinina entre 30 e 80 ml/min): dose inicial 5 a 10 mg; disfunção moderada (creatinina entre 10 e 30 ml/min): 2,5 a 5 mg; e disfunção grave (creatinina 10 ml/min): 2,5 mg nos dias de diálise. Como enalapril é dialisável, deve-se ajustar a posologia à resposta da pressão arterial.

Insuficiência cardíaca congestiva : Monitorizar a pressão arterial e a função renal antes e depois de iniciar o tratamento com EUPRESSIN (maleato de enalapril), devido à possibilidade de ocorrer hipotensão e insuficiência renal na ICC. A dose inicial de EUPRESSIN (maleato de enalapril) em pacientes com insuficiência cardíaca é de 2,5 mg e deve ser administrada sob supervisão médica para se verificar o efeito inicial sobre a pressão arterial. O início da ação se dá alguns minutos após a administração. O efeito máximo sobre a pressão arterial e parâmetros hemodinâmicos é observado, em geral, nas primeiras 4 horas. Na ausência de, ou após, tratamento efetivo da hipotensão sintomática, conseqüente ao início da terapêutica com EUPRESSIN (maleato de enalapril), as doses devem ser aumentadas gradualmente, de acordo com a resposta do paciente, até a dose máxima tolerada (até 20 mg 2x ao dia). Recomenda-se que o período de titulação da dose ocorra num período variável de 2 a 4 semanas, ou a critério médico.

A dose usual de manutenção para a hipertensão é de 10 a 20 mg diários, em dose única ou dividida.

NOTA: O aparecimento de hipotensão após a dose inicial de EUPRESSIN (maleato de enalapril) não significa que esta ocorrerá durante a terapia crônica. Tal ocorrência não contra-indica o uso continuado do EUPRESSIN (maleato de enalapril).

CONDUTA NA SUPERDOSE

Estão disponíveis dados limitados sobre a superdose no homem. A mais provável manifestação de superdose seria a hipotensão, que pode ser tratada, se necessário, por infusão intravenosa de solução salina normal e, se necessário, a associação de agentes vasopressores.

EUPRESSIN 5mg
Maleato de Enalapril
Comprimidos
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

Composição, indicações, contra-indicações, precauções, interações medicamentosas, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar o produto ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

EUPRESSIN 10mg
Maleato de Enalapril
Comprimidos
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

Composição, indicações, contra-indicações, precauções, interações medicamentosas, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar o produto ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS - 1.1213.0023
Resp.Téc.n.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF-SP nº 3544

Laboratórios Biosintética Ltda
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CNPJ Nº53.162.095/0011-88
Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800-151036



(cód. 2ephco1)



EUPRESSIN-H

Maleato de Enalapril / Hidroclorotiazida
10/25mg e 20/12,5mg
Comprimidos
Uso Adulto

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 10mg/25mg e 20mg/12,5mg. Embalagem com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 10/25 mg contém:
Maleato de Enalapril 10 mg
Hidroclorotiazida25 mg
Excipiente q.s.p.1 comprimido
(Bicarbonato de Sódio, Lactose, Amido de Milho, Amido pré-gelatinizado, Óxido de Ferro Vermelho, Estearato de Magnésio)
Cada comprimido de 20/12,5 mg contém:
Maleato de Enalapril 20 mg
Hidroclorotiazida..... 12,5 mg
Excipiente q.s.p..... 1 comprimido
(Bicarbonato de Sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Óxido de Ferro Amarelo, Estearato de Magnésio)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: O Enalapril tem sido indicado no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca crônica.
Cuidados de armazenamento: Este produto deve ser conservado ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade, devendo ser armazenado em temperaturas abaixo de 36°C.

NOTA: " PRODUTO EXTREMAMENTE SENSÍVEL À UMIDADE DO AMBIENTE. SÓ RETIRE O COMPRIMIDO NO MOMENTO DA INGESTÃO. CUIDADO PARA NÃO DANIFICAR OUTRA BOLSA DE COMPRIMIDO PRÓXIMA, POIS QUANDO EXPOSTO A UMIDADE O COMPRIMIDO PERDE SUA CONSISTÊNCIA."

Prazo de validade: Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, EUPRESSIN H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.
Gravidez e lactação: O Enalapril está **contra-indicado** para uso durante a gravidez e lactação. Informe sempre seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se está amamentando. Quando a gravidez for detectada, o uso do EUPRESSIN H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) deve ser descontinuado o mais breve possível.
Cuidados de Administração: Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Como a absorção do Maleato de Enalapril não é afetada pela ingestão de alimentos, os comprimidos podem ser tomados antes, durante ou após as refeições.
Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Reações adversas: O Enalapril é geralmente bem tolerado; a frequência de interrupção do tratamento, como consequência dos efeitos colaterais, está próximo de 16%. Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados incluem: tosse, cefaléia (dor de cabeça), tonturas e cansaço

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

Ingestão concomitante com outras substâncias: O médico deve ter conhecimento de qualquer medicação que o paciente estiver tomando, incluindo os de origem vegetal.
Contra-indicações e precauções: EUPRESSIN-H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Maleato de Enalapril, a Hidroclorotiazida ou a outros componentes da fórmula e também nos pacientes com história de angioedema relacionado ao emprego de inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA). Devido a presença da Hidroclorotiazida em sua formulação, este produto é contra-indicado em pacientes com

anúria ou hipersensibilidade à drogas derivadas de sulfonamidas, devendo ser utilizado com atenção nos pacientes com função hepática diminuída ou com doença hepática progressiva, uma vez que pequenas alterações no balanço hidro-eletrolítico podem precipitar o coma hepático. É contra-indicado o uso dos inibidores da ECA (classe de drogas da qual pertence o Maleato de Enalapril) durante a gravidez e lactação. "Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento."

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE."

ATENÇÃO: O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO (PRESSÃO ALTA) SÓ DEVE SER FEITO SOB ORIENTAÇÃO DO MÉDICO. Não compre medicamento para hipertensão sem orientação médica.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

EUPRESSIN-H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) é uma combinação de um inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (Maleato de Enalapril) e um diurético (Hidroclorotiazida). O sal Maleato de Enalapril é um derivado de dois aminoácidos, L-alanina e L-prolina. Após administração oral, o Enalapril é rapidamente absorvido e, a seguir, hidrolizado a enalaprilato, que é um inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) altamente específico, de longa ação e não sulfidrílico. Pode ser usado isoladamente como terapia inicial ou associados a outros anti-hipertensivos, particularmente os diuréticos. O Enalapril inibe a formação de Angiotensina II, um potente vasoconstritor (substância que diminui o calibre dos vasos sangüíneos e aumenta a pressão arterial), que também estimula a secreção de aldosterona (substância responsável pela retenção de água e sódio no organismo). Portanto, a inibição da ECA resulta em um nível plasmático diminuído de Angiotensina II, e como consequência, leva à uma diminuição da atividade vasopressora e diminuição da secreção da aldosterona (o que pode resultar em discreto aumento nos níveis séricos do potássio). Através desta ação, o Enalapril pode também facilitar o trabalho do coração, tornando mais eficiente, o que é importante em casos de insuficiência cardíaca. O início da ação do Enalapril é suave e gradativo; inicia-se dentro de uma hora e seus efeitos geralmente continuam por 24 horas. O controle da pressão arterial é, em geral, obtido após alguns dias de tratamento.

Como resultado de seu efeito diurético, a Hidroclorotiazida aumenta a atividade da renina plasmática, a secreção de aldosterona e diminui os níveis séricos do potássio. A administração do Maleato de Enalapril bloqueia o eixo renina-angiotensina-aldosterona e tende a reverter a perda de potássio associada a terapêutica com o diurético.

EUPRESSIN-H é altamente eficaz no tratamento da hipertensão. Os efeitos anti-hipertensivo dos dois componentes são aditivos e são mantidos por pelo menos 24 horas. A administração concomitante do Maleato de Enalapril e da Hidroclorotiazida é praticamente isenta de efeitos na biodisponibilidade destas drogas, e a combinação de ambas as drogas em um mesmo comprimido é bioequivalente a administração concomitante das drogas de forma isolada. Porcentagem mais alta de pacientes hipertensos responde mais satisfatoriamente ao EUPRESSIN-H, do que a cada um dos componentes administrados isoladamente.

Farmacodinâmica

Na maioria dos pacientes estudados, após a administração oral de uma única dose de Maleato de Enalapril, o início da atividade anti-hipertensiva é observada em 1 hora com pico de ação em 4 a 6 horas.

Nas doses recomendadas, os efeitos anti-hipertensivos da monoterapia com o Maleato de Enalapril tem sido mantidos por pelo menos 24 horas. Porém, em alguns pacientes os efeitos podem se encontrar diminuídos no final do intervalo da dose preconizada, tal fato é observado com menor frequência com a administração concomitante do Enalapril com a Hidroclorotiazida. O mecanismo de ação anti-hipertensivo das tiazidas permanece desconhecido. As tiazidas normalmente não alteram a pressão arterial dos indivíduos normotensos. A Hidroclorotiazida é um diurético e um anti-hipertensivo, sua ação sobre o túbulo renal distal aumenta a excreção de sódio e cloretos em porções semelhantes, e a natriurese pode ser acompanhada de alguma perda de potássio e bicarbonato. Após seu uso oral a diurese começa em aproximadamente 2 horas, com pico em 4 horas e término em aproximadamente 6 a 12 horas.

A Hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é eliminada pelos rins, e seus níveis plasmáticos são encontrados em pelo menos 24 horas, sendo sua meia vida plasmática entre 5,6 e 14,8 horas, sendo 61% da dose oral eliminada de forma inalterada pelos rins em 24 horas. A Hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária, mas não a hematoencefálica.

INDICAÇÕES

O Enalapril tem sido indicado no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca crônica. EUPRESSIN-H é indicado em pacientes nos quais a terapêutica combinada é adequada.

CONTRA-INDICAÇÕES

EUPRESSIN-H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) é contra-indicado a indivíduos que tenham demonstrado hipersensibilidade ao Maleato de Enalapril, a Hidroclorotiazida ou a

outros componentes da formula e tambem nos pacientes com historia de edema angioneurótico relacionado ao tratamento com inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina. Devido a presença de Hidroclorotiazida em sua formulação, este produto está contra-indicado em pacientes com anúria ou hipersensibilidade à drogas derivadas das sulfonamidas. É contra-indicado o uso dos inibidores da ECA (classe de drogas da qual pertence o Maleato de Enalapril) durante a gravidez e lactação. Veja também: PRECAUÇÕES

PRECAUÇÕES

Hipotensão e desequilíbrio hidro-eletrolítico

Como com qualquer terapêutica anti-hipertensiva, pode ocorrer hipotensão em alguns pacientes. Os pacientes devem ser observados quanto aos sinais clínicos de desequilíbrio hidro-eletrolítico, por exemplo: depleção de volume, hiponatremia, alcalose hipoclorêmica, hipomagnesemia ou hipocalcemia, que podem ocorrer durante diarreia ou vômitos. Determinações periódicas de eletrólitos séricos devem ser efetuadas a intervalos apropriados nestes pacientes. Deve ser dada particular atenção quando a terapia for administrada a pacientes com cardiopatia isquêmica ou doença vascular cerebral, pois uma redução excessiva na pressão arterial poderia resultar em infarto do miocárdio ou A.V.C. Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina, e, se necessário, deve receber infusão de solução salina normal. Hipotensão transitória não é contra-indicação a doses posteriores. Após restabelecimento da PA e do volume sanguíneo efetivo, a re-instituição da terapêutica a doses reduzidas pode ser possível, ou pode-se optar pelo uso apropriado de qualquer dos componentes isoladamente.

Deterioração da Função Renal

Os tiazídicos não são os diuréticos apropriados para uso em pacientes com função renal deteriorada e não são eficazes com valores de "clearance" de creatinina abaixo de 30 ml/min. (isto é, insuficiência renal moderada ou severa). EUPRESSIN-H não deve ser administrado a pacientes com insuficiência renal até que a titulação dos componentes individuais tenha estabelecido a necessidade das doses a serem utilizadas com a combinação.

Alguns pacientes hipertensos, sem aparente dano renal, têm desenvolvido aumentos discretos e transitórios de uréia e creatinina séricas, quando submetidos à terapêutica combinada de enalapril e diurético. Se isto ocorrer durante o tratamento com EUPRESSIN-H, a combinação deve ser interrompida. Pode-se reiniciar o tratamento com doses menores ou optar por um dos componentes isoladamente.

Em alguns pacientes, com estenose bilateral da artéria renal ou estenose de uma artéria renal em rim único, têm sido relatados aumentos de uréia e creatinina séricas com o uso de inibidores de enzima de conversão. Estes aumentos são geralmente reversíveis após interrupção da terapêutica.

Hepatopatias
As tiazidas devem ser utilizadas com cautela em pacientes com disfunção hepática e hepatopatias progressivas, pois pequenas alterações do balanço hídrico e eletrolítico podem precipitar o coma hepático.

Cirurgia / Anestesia

Em pacientes que se submetem a cirurgias de grande porte ou durante anestesia com agentes que produzam hipotensão, enalapril pode bloquear a formação de angiotensina II secundária a liberação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão atribuída a este mecanismo, a correção pode ser feita através da expansão de volume. As tiazidas podem aumentar a resposta à tubocurarina.

Efeitos Metabólicos e Endócrinos

As tiazidas podem prejudicar a tolerância à glicose. Podem ser necessários ajustes na posologia de agentes hipoglicemiantes, incluindo insulina.
As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar elevações leves e intermitentes de cálcio sérico, hipercalcemia importante pode ser evidência de hiperparatireoidismo subclínico. A terapêutica com tiazídicos deve ser interrompida antes da realização de testes de função paratireoideana.
A terapêutica com tiazídicos pode precipitar hiperuricemia e/ou gota em certos pacientes. Entretanto, Enalapril pode aumentar o ácido úrico urinário e, portanto, atenuar o efeito hiperuricemiante da Hidroclorotiazida.

Hipersensibilidade / Edema Angioneurótico

Edema angioneurótico de face, extremidades, lábios, glote e/ou laringe tem sido relatado raramente em pacientes tratados com inibidores da enzima de conversão, incluindo Maleato de Enalapril. Em tais casos, o Maleato de Enalapril deve ser interrompido imediatamente e o paciente deve ser observado atentamente até o desaparecimento do edema. Nos casos em que o edema tenha sido confinado a face e lábios, a condição normalmente se resolve sem tratamento, entretanto, anti-histamínicos têm sido úteis no alívio dos sintomas. O edema angioneurótico associado a edema de laringe pode ser fatal. Quando existe envolvimento de língua, glote ou laringe, de modo a produzir obstrução das vias aéreas, deve-se administrar imediatamente solução de epinefrina subcutânea 1:1000 (0,3 a 0,5 ml) e instituir outras terapêuticas apropriadas. Em pacientes recebendo tiazídicos, reações de sensibilidade podem ocorrer com ou sem história de alergia ou asma brônquica. Exacerbação ou atividade de lupo eritematoso sistêmico tem sido relatado com o uso de tiazídicos. Recomenda-se abster se do uso de bebidas alcoólicas, uma vez que o álcool pode potencializar o efeito do medicamento.

Uso na Gravidez

É contra-indicado o uso de EUPRESSIN H em grávidas

O uso rotineiro de diuréticos em mulheres grávidas saudáveis não é aconselhável e

expõe a mãe e o feto a danos desnecessários. Os diuréticos não previnem o desenvolvimento de toxemia gravídica e não existem evidências satisfatórias de que eles sejam úteis no tratamento da toxemia.

As tiazidas atravessam a barreira placentária e aparecem no sangue do cordão umbilical. Portanto, o uso de produtos contendo tiazídicos durante ou na suspeita de gravidez requer que os benefícios da droga sejam pesados em relação aos possíveis danos ao feto. Deve-se considerar a descontinuação do tratamento. Estes danos incluem ictirícia fetal ou neonatal, trombocitopenia e possivelmente outras reações adversas que tem ocorrido em adultos; pode causar a morte do feto.

O Enalapril cruza a barreira placentária e aparece no sangue do cordão umbilical. Há risco potencial de hipotensão fetal, redução do peso ao nascer e diminuição da perfusão renal ou anúria no feto, a partir da exposição in útero aos inibidores da ECA. Todo neonato exposto a enalapril in útero deve ser observado cuidadosamente quanto ao débito urinário e pressão arterial. Se necessário, deve-se iniciar tratamento clínico adequado, incluindo administração de fluídos ou diálise para remover o Enalapril da circulação.

Lactação

É contra-indicado o uso de EUPRESSIN H durante a amamentação. Sabe-se que as tiazidas aparecem no leite humano. Se o uso da droga for absolutamente essencial, a paciente deve parar de amamentar.

Uso Pediátrico

A eficácia e segurança em crianças não foram estabelecidas. Portanto, deve-se evitar o seu uso em crianças.

Uso em Idosos

Em estudos clínicos, a eficácia e tolerabilidade do Maleato de Enalapril e Hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, foram semelhantes em hipertensos jovens e idosos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potássio Sérico

O efeito espoliador de potássio dos diuréticos tiazídicos é geralmente atenuado pelo efeito poupador de potássio do enalapril. Os níveis de potássio sérico geralmente se mantêm dentro dos limites normais.

O uso de suplementação de potássio, agentes "poupadores" de potássio, ou substitutos do sal de cozinha contendo potássio, principalmente em pacientes com função renal deteriorada, pode induzir a aumentos significantes do potássio sérico.

Lítio

O lítio geralmente não deve ser administrado com diuréticos. Os diuréticos reduzem o "clearance" renal do lítio e levam a alto risco de toxicidade. As informações das preparações de lítio devem ser consultadas antes do seu uso.

Outros Agentes Anti-hipertensivos

A combinação do Maleato de Enalapril com bloqueadores beta-adrenérgicos, metildopa ou bloqueadores dos canais de cálcio têm demonstrado aumento de eficácia no controle pressórico. Ganglioplégicos e bloqueadores adrenérgicos combinados com enalapril só devem ser administrados sob rigorosa observação.

Álcool, Barbitúricos ou Narcóticos

Pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

Aminas Vasopressoras (por exemplo: adrenalina)

Possível diminuição na resposta às aminas vasopressoras, mas não o suficiente para impedir seu uso.

Antiinflamatórios Não Esteróides

Em alguns pacientes, a administração de antiinflamatórios não esteróides pode reduzir os efeitos diuréticos, natriuréticos e anti-hipertensivos dos diuréticos.

REAÇÕES ADVERSAS

EUPRESSIN-H é usualmente bem tolerado. Em estudos clínicos, os efeitos colaterais foram usualmente leves e transitórios e, na maioria das vezes, não requereram a interrupção da terapia. O efeito clínico mais comum é a tosse. A tontura geralmente respondeu a diminuição da posologia e raramente levou a interrupção terapêutica. Outros efeitos colaterais menos freqüentes foram cefaléia, fraqueza, câimbras musculares e astenia.

Ainda menos comuns foram os seguintes eventos listados por sistema:

CARDIOVASCULAR : síncope - hipotensão não ortostática - taquicardia - dor torácica - palpitações.

GASTROINTESTINAL: diarreia - vômitos - dispepsia - dor abdominal - flatulência - constipação - náusea.

NEUROLÓGICO: insônia - sonolência - parestesia - vertigem - nervosismo.

RESPIRATÓRIO: dispnéia - tosse.

OUTROS: diminuição da libido - exantema - boca seca - gota - hiperidrose - zumbido - prurido - artralgia - impotência - erupção cutânea.

Hipersensibilidade/Edema angioneurótico:

Edema angioneurótico de face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe têm sido reportado raramente.

Efeitos Laboratoriais:

Alterações clinicamente importantes dos parâmetros laboratoriais padrões raramente estiveram associadas com a administração de EUPRESSIN-H. Foram notadas ocasionalmente hiperglicemia, hiperuricemia, hipocalcemia e hipopotassemia. Também foram vistos aumentos da uréia e creatinina do sangue e elevações das enzimas hepáticas e/ou bilirrubina sérica. Todos foram geralmente reversíveis com a

descontinuação de EUPRESSIN-H. Ocorreu também hipercalcemia e reduções da

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

EUPRESSIN-H é apresentado como comprimidos para administração oral. A posologia de EUPRESSIN-H deve ser determinada primariamente pela experiência com o Maleato de Enalapril.

A dose de cada paciente deve ser individualizada. A dose de EUPRESSIN-H 10/25 mg ou de EUPRESSIN-H 20/12,5 mg deverá ser determinada pela titulação de cada componente individualmente.

Deve ser levado em conta que os pacientes em tratamento anti-hipertensivo combinado usualmente não necessitam doses de Hidroclorotiazida maior que 50 mg/dia ou de enalapril maior que 40 mg/dia. Portanto a dose de EUPRESSIN-H em qualquer de suas duas formas de apresentação não deve ultrapassar 2 comprimidos ao dia.

Hipertensão Arterial

Em hipertensão, a dose usual é um comprimido de 10/25 mg ou 20/12,5 mg, conforme o caso, administrado uma vez ao dia. Se necessário, a posologia pode ser aumentada para dois comprimidos, administrados uma vez ao dia.

Terapia Diurética Anterior

Pode ocorrer hipotensão sintomática após a dose inicial de EUPRESSIN-H; isto é mais provável em pacientes que estão depletados de sal ou volume, como resultado de terapia diurética anteriormente utilizada. Esta deve ser descontinuada 2 a 3 dias antes do início do uso de EUPRESSIN-H.

Posologia na Insuficiência Renal

Os tiazídicos não são diuréticos apropriados para uso em pacientes com insuficiência renal e não são eficazes com valores de "clearance" de creatinina abaixo de 30 ml/min. (isto é, insuficiência renal moderada ou severa). Em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 80 ml/min., EUPRESSIN-H.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Laboratórios Biosintética Ltda

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CGC nº 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira





MINOR 20 mg - Comprimidos

Lovastatina

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 20 mg. Embalagem com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de MINOR Lovastatina 20 mg contém:
Lovastatina 20 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Celulose Microcristalina, Lactose, Estearato de Magnésio, Butilhidroxianisol, Amido Pré-Gelatinizado)

|USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Cuidados de armazenamento: Mantenha o produto na embalagem original, em local fresco e protegido da luz.
Prazo de validade: Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, MINOR Lovastatina apresenta prazo de validade de 24 meses (ver embalagem externa). Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.
Ação esperada do medicamento: MINOR Lovastatina contém uma substância que reduz a produção de colesterol, diminuindo sua concentração no sangue. O colesterol é um dos tipos de gordura implicados no aparecimento de aterosclerose.
MINOR Lovastatina é utilizado como tratamento de manutenção a longo prazo, geralmente associado com uma dieta específica, pobre em colesterol. A posologia adequada será determinada pelo médico.

Gravidez: MINOR Lovastatina é contra-indicado nos períodos de gravidez e amamentação. Se ocorrer gravidez durante o uso de MINOR Lovastatina , suspenda o tratamento e avise prontamente o médico.
Cuidados na interrupção do tratamento: O tratamento deve ser seguido conforme solicitado pelo médico. É muito importante seguir as recomendações médicas.

Reações adversas: MINOR Lovastatina geralmente é bem tolerado. Raramente podem ocorrer flatulência, diarreia, constipação e náuseas durante o uso. Se ocorrerem sensações ou sintomas desagradáveis, especialmente dor ou dolorimentos musculares, acompanhados ou não de febre ou mal-estar, o médico deve ser avisado prontamente.

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

Ingestão concomitante com outras substâncias: O médico deve ter conhecimento da medicação que o paciente estiver tomando, portanto, informe o seu médico se estiver usando qualquer outra medicação.

Contra-indicações e precauções: MINOR Lovastatina é contra-indicado nos casos de hipersensibilidade a qualquer componente do produto, em pacientes com hepatopatias ativas e nos períodos de gravidez e amamentação.

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODOS DE AÇÃO

MINOR Lovastatina é um potente inibidor da síntese endógena do colesterol, sendo, portanto, um agente redutor do colesterol.

MINOR Lovastatina é uma lactona que, após a absorção gastrointestinal, é

rapidamente hidrolisada para o hidroxiácido aberto, um inibidor competitivo da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima que catalisa uma etapa precoce e limitante na biossíntese do colesterol. Como resultado, reduz as concentrações de colesterol plasmático total, a lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), ligadas ao colesterol. A apolipoproteína B também é reduzida substancialmente durante o tratamento com MINOR Lovastatina . Como cada partícula de LDL contém uma molécula de apolipoproteína B e como pouca apolipoproteína B é encontrada em outras lipoproteínas, isto sugere fortemente que MINOR Lovastatina não causa meramente uma perda de colesterol da LDL, mas também reduz a concentração de partículas de LDL circulantes.

Adicionalmente, MINOR Lovastatina reduz o VLDL-colesterol, aumenta moderadamente o HDL-colesterol e reduz os triglicerídios plasmáticos. MINOR Lovastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, a enzima que catalisa a conversão de HMG-CoA para mevalonato. Em virtude desta conversão ser um passo precoce na biossíntese do colesterol, a terapia com MINOR Lovastatina presumivelmente não causa acumulação de esteróis potencialmente tóxicos. Além disso, a HMG-CoA é rapidamente metabolizada de volta a acetil-CoA que participa em muitos processos de biossíntese no organismo.

Em estudos com animais, após doses orais, a lovastatina demonstrou alta seletividade pelo fígado, onde atinge concentrações substancialmente mais altas do que nos demais tecidos. A lovastatina é largamente extraída na primeira passagem pelo fígado, seu local primário de ação, com subsequente excreção da droga pela bile.

MINOR Lovastatina foi estudado no tratamento da hipercolesterolemia primária, quando a dieta foi insuficiente. MINOR Lovastatina é altamente eficaz na redução do LDL-colesterol e colesterol total, nas formas de hipercolesterolemia familiar heterozigótica e não-familiar e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado preocupa. Observa-se uma resposta em duas semanas, e resposta terapêutica máxima ocorre em quatro a seis semanas. A resposta é mantida enquanto durar a terapia. MINOR Lovastatina pode ser usado com outros agentes redutores do colesterol, tais como sequestradores de ácidos biliares, em pacientes com hipercolesterolemia grave.

MINOR Lovastatina é eficaz na hipercolesterolemia primária não-complicada de pacientes com diabetes controlada do tipo I (insulino-dependente) ou II (não-insulino-dependente). As reduções dos lípides plasmáticos são semelhantes às reportadas em populações não diabéticas. O controle da glicose não foi afetado.

INDICAÇÕES

Redução dos níveis de colesterol total e LDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária, quando a resposta à dieta e outras medidas não-farmacológicas isoladas forem inadequadas. MINOR Lovastatina reduz o colesterol total e o LDL-colesterol e eleva o HDL-colesterol; portanto, MINOR Lovastatina reduz os índices de colesterol total/HDL-colesterol e LDL-colesterol/HDL-colesterol.

Redução dos níveis elevados de colesterol em pacientes com hipercolesterolemia combinada e hipertrigliceridemia, quando a hipercolesterolemia for a anormalidade mais preocupante.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente deste produto. Doença hepática ativa ou elevações persistentes não-explicadas das transaminases séricas. Gravidez e lactação (veja também PRECAUÇÕES).

PRECAUÇÕES

Efeitos hepáticos: em estudos clínicos, elevações importantes das transaminases (maiores que 3 vezes o limite normal superior da normalidade) ocorreram em poucos pacientes, geralmente após 3 e 12 meses do início da terapia com MINOR (Lovastatina), mas sem desenvolvimento de icterícia ou outros sinais ou sintomas clínicos. Não houve evidência de hipersensibilidade. Foi feita biópsia hepática em um destes pacientes, que mostrou hepatite focal discreta. Alguns dos pacientes tinham alterações de função hepática antes da introdução de MINOR Lovastatina , e/ou consumiram quantidades consideráveis de álcool. Nos pacientes que tiveram a terapia interrompida ou suspensa por causa do aumento nas transaminases, inclusive no paciente submetido à biópsia, os níveis de transaminases voltaram lentamente aos níveis pré-tratamento.

Em uma avaliação clínica expandida de 48 semanas com lovastatina realizada em 8.245 pacientes, a incidência de aumentos importantes (acima de três vezes o limite normal)

das transaminases em testes sucessivos foi de 0,1% para o placebo, 0,1% para a posologia de 20 mg/dia, 0,9% para 40 mg/dia e 1,5% para 80 mg/dia.

Recomenda-se a realização de testes para determinação das transaminases antes do início do tratamento, a cada 4-6 semanas nos primeiros 12 meses de uso de MINOR (Lovastatina) e periodicamente depois disso, em especial naqueles pacientes que têm função hepática alterada e/ou naqueles que ingerem quantidades substanciais de álcool. Se as transaminases se elevarem acima de três vezes o limite superior de normalidade, o risco potencial de se manter MINOR Lovastatina deve ser contraposto aos benefícios esperados do medicamento. Testes enzimáticos de função hepática devem ser repetidos prontamente: se os aumentos forem persistentes ou progressivos, a droga deve ser interrompida e minuciosa investigação hepática deve ser realizada.

Assim como com outros agentes hipolipemiantes, aumentos moderados das transaminases (menos do que três vezes o limite superior da normalidade) foram relatados durante terapia com MINOR Lovastatina (veja EFEITOS COLATERAIS). Estas alterações, logo após o início da terapia, foram geralmente transitórias e não foram acompanhadas por quaisquer sintomas; não foi necessária a interrupção do tratamento.

A droga deve ser usada com cautela em pacientes com história passada de doença hepática. Hepatopatia ativa é uma contra-indicação ao uso de MINOR Lovastatina (veja CONTRA-INDICAÇÕES).

Efeitos musculares: elevações discretas e transitórias da creatinina-fosfoquinase (CPK) são vistas comumente em pacientes tratados com lovastatina, geralmente sem significado clínico. Mialgia também foi associada ao uso de lovastatina. Miopatia ocorreu raramente, devendo ser considerada em todo paciente com mialgias difusas, hipersensibilidade muscular, fraqueza e/ou aumentos importantes de CPK (10 vezes o limite superior da normalidade). Em pacientes submetidos a transplante cardíaco, que estavam recebendo drogas imunossupressoras, como a ciclosporina, houve relatos de rabdomiólise intensa, que precipitou insuficiência renal aguda. A terapia com lovastatina deve ser interrompida e deve ser instituído tratamento apropriado se ocorrerem elevações intensas de CPK, ou se houver suspeita ou diagnóstico de miopatia; deve ser instituído tratamento apropriado.

A maioria dos pacientes que desenvolveu miopatia (inclusive rabdomiólise) estava recebendo terapia imunossupressora, incluindo ciclosporina; terapia concomitante com genfibrozila ou doses hipolipemiantes de niacina (ácido nicotínico). Alguns dos pacientes afetados tinham insuficiência renal preexistente, como consequência de diabetes de longa duração. Foi relatada rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal, em pacientes com doenças graves recebendo concomitantemente lovastatina e eritromicina. Em estudos clínicos, aproximadamente 30% dos pacientes em terapia imunossupressora com ciclosporina desenvolveram miopatia dentro de um ano após o início da terapia com lovastatina; o número correspondente para terapia concomitante de genfibrozila e niacina foi de 5 e 2%, respectivamente (a maior parte desses pacientes estava recebendo 40-80 mg/dia). Não se sabe se este fenômeno ocorre com o uso concomitante de lovastatina e outros fibratos. Portanto, os benefícios e riscos do uso simultâneo de lovastatina com drogas imunossupressoras ou fibratos, ou doses hipolipemiantes de niacina (ácido nicotínico) e imunossupressores, devem ser cuidadosamente considerados.

Em pacientes que usaram lovastatina sem estas terapias concomitantes, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,1%. Foi relatada rabdomiólise com insuficiência renal em um paciente com transplante renal recebendo ciclosporina e lovastatina logo após um aumento na dose do agente antifúngico sistêmico, itraconazol. Um outro paciente transplantado recebendo ciclosporina e um outro inibidor da HMG-CoA redutase apresentou fraqueza muscular acompanhada de elevações significativas de CPK em seguida ao início da terapia com itraconazol sistêmico. Os inibidores da HMG-CoA redutase e os agentes antifúngicos azol derivados inibem a biossíntese do colesterol em diferentes pontos. Em pacientes recebendo ciclosporina, a lovastatina deve ser temporariamente suspensa se for necessária terapia com um agente antifúngico sistêmico, azol derivado; os pacientes que não estão recebendo ciclosporina devem ser cuidadosamente monitorizados se for necessária terapia com um agente antifúngico sistêmico azol derivado.

Em uma avaliação clínica expandida de 48 semanas com lovastatina, comparando lovastatina e placebo em 8.245 pacientes, nenhum dos pacientes tomando 20 mg/dia de lovastatina desenvolveu miopatia; cinco pacientes (menos de 0,1%) que receberam lovastatina (um na posologia de 40 mg/dia e quatro com 40 mg duas vezes ao dia) tiveram miopatia (sintomas musculares e CPK acima de 10 vezes o limite superior da normalidade; praticamente nenhum (<0,1%) dos pacientes neste estudo estava recebendo ciclosporina, genfibrozila ou doses hipolipemiantes de niacina.

Em seis pacientes com transplante cardíaco, que recebiam terapia imunossupressora, incluindo ciclosporina concomitantemente com lovastatina 20 mg/dia, o nível plasmático médio dos metabólitos ativos derivados da lovastatina elevou-se em aproximadamente quatro vezes acima do esperado. Neste grupo, a resposta

terapêutica também pareceu ser proporcionalmente maior em relação à dose utilizada.

Em virtude da aparente relação entre níveis plasmáticos aumentados dos metabólitos ativos da lovastatina e miopatia, a posologia diária não deve exceder 20 mg/dia nos pacientes que recebem imunossupressores (ver POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO). Mesmo nesta posologia, os benefícios e riscos de usar a lovastatina em pacientes recebendo imunossupressores devem ser cuidadosamente considerados.

Deve-se considerar a possibilidade de interromper a terapia com lovastatina em qualquer paciente com doença aguda grave sugestiva de miopatia, ou apresentando fator de risco predispondo ao desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rabdomiólise, tais como: infecção aguda grave, hipotensão, cirurgia de grande porte, trauma, distúrbios metabólicos, endócrinos ou eletrolíticos intensos e convulsões não-controladas.

Os pacientes devem ser avisados para relatarem prontamente qualquer dor, dolorimento ou fraqueza muscular não explicados, particularmente se acompanhados de febre ou mal-estar.

Exames oftalmológicos: estudos realizados em cães mostraram que o uso de altas doses de lovastatina, acima de 38 vezes a máxima dose terapêutica humana, foi associado ao aparecimento de catarata. Antes da administração de lovastatina a pacientes em estudos clínicos, foi observada alta incidência de alterações do cristalino. Nestes estudos, houve tanto aumento quanto diminuição de prevalência relatada de opacidades no exame final (5 a 15 meses após o início do tratamento), que não foram notadas no exame inicial. Por outro lado, 45 pacientes tiveram opacidades notadas no exame inicial, que não foram vistas no exame final.

Opacidades Lenticulares

Número de pacientes: 431			
Inicial	Novas	Perdidas	Exame final (%)
147 (34,1%)	34	45	136 (31,6%)

Estes dados não indicaram um efeito adverso da lovastatina no cristalino humano. Entretanto, por causa da alta prevalência de anormalidades lenticulares nesta população de pacientes, os doentes colocados sob terapia com lovastatina devem ser submetidos a exames oculares antes ou logo após o início do tratamento e depois, conforme apropriado.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica: em pacientes com a rara hipercolesterolemia familiar homozigótica, MINOR Lovastatina é menos eficaz, possivelmente porque esses pacientes não têm receptores funcionais de LDL. MINOR Lovastatina parece causar mais aumentos de transaminases nestes pacientes homozigóticos (veja EFEITOS COLATERAIS).

Hipertrigliceridemia: MINOR Lovastatina tem efeito moderadamente redutor dos triglicerídios e não é indicado para a hipertrigliceridemia, quando esta for a anormalidade mais importante (isto é, hiperlipidemia tipos I, IV e V).

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

MINOR Lovastatina é contra-indicado na gravidez. A aterosclerose é um processo crônico e a descontinuação de agentes hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pequeno impacto no resultado do tratamento a longo prazo de hipercolesterolemia primária. Ademais, o colesterol e outros produtos de biossíntese do colesterol são componentes essenciais para o desenvolvimento do feto, incluindo síntese de esteróides e das membranas celulares. Em virtude da capacidade dos inibidores da HMG-CoA redutase, tais como MINOR Lovastatina , de diminuir a síntese do colesterol e possivelmente de outros produtos da cadeia biossintética, MINOR Lovastatina pode causar dano fatal se administrado a uma gestante (veja CONTRA-INDICAÇÕES). MINOR (Lovastatina) deve ser administrado a mulheres férteis somente quando as pacientes não tiverem intenção de conceber. Se a paciente ficar grávida enquanto estiver usando o medicamento, MINOR (Lovastatina) deve ser descontinuado e a paciente avisada dos riscos potenciais para o feto.

Não se sabe se MINOR Lovastatina é excretado no leite humano. Em virtude de muitas drogas serem excretadas no leite e por causa do seu potencial para reações graves em lactentes, as pacientes que usam MINOR Lovastatina não devem amamentar suas crianças (veja CONTRA-INDICAÇÕES).

USO PEDIÁTRICO

A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas.

USO EM IDOSOS

Em um estudo controlado com pacientes idosos, com idade acima de 60 anos, a eficácia pareceu ser semelhante àquela vista na população geral e não houve aumento aparente na frequência de achados adversos clínicos e laboratoriais.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas imunossupressoras, genfibrozila, niacina (ácido nicotínico), eritromicina: veja PRECAUÇÕES - Efeitos Musculares.

Derivados de cumarínicos: Quando lovastatina e anticoagulantes cumarínicos são administrados concomitantemente, o tempo de protrombina pode aumentar em alguns pacientes. Nos indivíduos que já tomam anticoagulantes, o tempo de protrombina deve ser determinado antes de iniciar a lovastatina e, depois, com a periodicidade recomendada para os pacientes tratados com cumarínicos.

Antipirina: a antipirina (dipirona ou pirazolona) é um modelo para as drogas metabolizadas pelo sistema de enzimas microsossomais hepáticas (sistema de citocromo P450). Em virtude de MINOR Lovastatina não ter qualquer efeito na farmacocinética de antipirina, não se esperam interações com outras drogas metabolizadas por este mecanismo.

Propranolol: em voluntários normais, não houve interação farmacocinética ou farmacodinâmica clinicamente significativa com administração concomitante de doses únicas de MINOR Lovastatina e propranolol.

Digoxina: em pacientes com hipercolesterolemia, a administração concomitante de MINOR Lovastatina e digoxina não teve efeito nas concentrações plasmáticas desta última.

Outras terapias concomitantes: em estudos clínicos, MINOR Lovastatina foi usado concomitantemente com beta-bloqueadores, bloqueadores de entrada de cálcio, diuréticos e antiinflamatórios não hormonais, sem evidências de interações adversas clinicamente significativas.

REAÇÕES ADVERSAS

MINOR Lovastatina é geralmente bem tolerado; para maior parte dos pacientes, os efeitos colaterais foram leves e transitórios.

Em estudos clínicos controlados, os efeitos colaterais (considerados possíveis, prováveis ou definidamente ligados à droga) que ocorreram com frequência maior do que 1% foram: flatulência, diarreia, constipação, náuseas, dispepsia, tonturas, visão embaçada, cefaléia, câibras e mialgias, erupções cutâneas e dor abdominal. Os pacientes que receberam medicamentos controle ativos tiveram incidência igual ou maior de queixas gastrointestinais. Outros efeitos colaterais que ocorreram com incidências de 0,5 a 1% foram: fadiga, prurido, boca seca, insônia, alterações do sono e disgeusia. Raramente ocorreram: hepatite, síndrome de hipersensibilidade, eritema multiforme, necrólise epidérmica torácica, miopatia e rabdomiólise.

Em um estudo clínico expandido de 48 semanas com lovastatina, comparando-a com placebo, as experiências adversas relatadas foram semelhantes àsquelas dos estudos iniciais, e a incidência com droga e placebo não foi estatisticamente diferente. Os seguintes efeitos colaterais foram relatados desde que o medicamento começou a ser comercializado: hepatite, icterícia colestática, vômitos, anorexia, parestesias, distúrbios psíquicos (incluindo ansiedade), eritema multiforme (incluindo síndrome de Stevens-Johnson) e necrólise epidérmica tóxica.

Foi relatada raramente uma síndrome aparentemente de hipersensibilidade, que inclui uma ou mais das seguintes características: anafilaxia, angioedema, síndrome semelhante ao lupus eritematoso , polimialgia reumática, trombocitopenia, vasculite, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, fator antinúcleo positivo, VHS elevada, artralgias, artrite, urticária, astenia, fotossensibilidade, febre, rubor facial, calafrios, dispnéia e mal-estar.

Relação causal desconhecida: foi relatada neuropatia periférica em um paciente, mas não foi estabelecida relação de causa e efeito com MINOR Lovastatina . Medidas de resposta visual evocada, condução nervosa e eletromiografia foram realizadas em mais de 30 pacientes recebendo **MINOR Lovastatina** , sem evidência de efeito neurotóxico.

Achados laboratoriais: raramente foram relatados aumentos importantes e persistentes

das transaminases séricas (veja PRECAUÇÕES); entretanto, as alterações dos testes de função hepática incluindo elevação de fosfatase alcalina e bilirrubina têm sido leves e transitórias. Aumentos nos níveis de CPK (atribuíveis à fração não cardíaca de CPK) foram relatados. Estes têm sido geralmente leves e transitórios, raramente sendo reportadas elevações intensas (veja PRECAUÇÕES - Efeitos Musculares).

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

O paciente deve ser colocado em uma dieta padrão redutora de colesterol, antes de receber MINOR Lovastatina e deve continuar a dieta durante a terapia medicamentosa.

A dose inicial recomendada é 20 mg, uma vez ao dia, administrados com a refeição noturna. Doses diárias únicas dadas com a refeição noturna foram mais eficazes do que a mesma dose dada na refeição matinal, talvez porque o colesterol seja sintetizado principalmente à noite. Em pacientes com hipercolesterolemia leve a moderada, a dose inicial pode ser de 10 mg/dia. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos em intervalos não menores do que 4 semanas, até o máximo de 80 mg por dia, em dose única ou em doses dividida nas refeições diurna e noturna.

As doses divididas (duas vezes ao dia) tendem a ser ligeiramente mais eficazes do que doses diárias únicas.

Em pacientes que usam drogas imunossupressoras concomitantemente com lovastatina, a dose máxima recomendada é de 20 mg/dia (veja PRECAUÇÕES - Efeitos Musculares).

A posologia do MINOR Lovastatina deve ser reduzida se os níveis de LDL-colesterol caírem abaixo de 75 mg/dl (1,94 mmol/l) ou se o colesterol plasmático total cair a menos do que 140 mg/dl (3,6 mmol/l).

Terapia concomitante: MINOR Lovastatina é eficaz isolado ou associado a seqüestradores de sais biliares.

Posologia na insuficiência renal: MINOR Lovastatina não sofre excreção renal significativa; portanto, modificações posológicas não devem ser necessárias em pacientes com insuficiência renal moderada.

SUPERDOSE

Devem ser adotadas medidas gerais e a função hepática deve ser monitorizada.

Cinco voluntários humanos receberam doses de até 200 mg de lovastatina em dose única, sem efeitos adversos clinicamente significativos. Alguns poucos casos de superdose acidental foram relatados; nenhum paciente teve qualquer sintoma específico e todos recuperaram-se sem seqüelas. A maior dose ingerida foi de 5-6 g.

Até que se obtenha mais experiência, não há tratamento específico recomendado para a superdose de MINOR Lovastatina .

A eliminação dialítica da lovastatina e seus metabólitos no homem não é conhecida no presente.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Resp.Técnn.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF SP-3544

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



ECG, cardiopatia isquêmica com ou sem síndrome anginosa, seqüelas de infarto do miocárdio. Na profilaxia e tratamento da síndrome de Wolff-Parkinson-White.

CONTRA-INDICAÇÕES

Bradicardias sinusiais, bloqueio sinoatrial, excitabilidade atrial ou ventricular associada a bloqueio atrioventricular, hipotensão arterial grave. Gravidez, salvo em casos excepcionais, em razão do risco tireoidiano fetal. Hiper e hipotireoidismo.

PRECAUÇÕES

Devido à presença de iodo na fórmula, o tratamento de pacientes com antecedentes tireoidianos pessoais e familiares, se for necessário, deve ser feito com posologia mínima ativa sob supervisão médica. Deve-se evitar associações com IMAO e betabloqueadores e ter cautela no emprego com outros antiarrítmicos.

Microdepósitos de córnea; alterações de visão:

Os microdepósitos de córnea aparecem na maioria dos adultos tratados com amiodarona e podem em um pequeno número de pacientes produzir sintomas, tais como, halos visuais ou visão borrada. Esses microdepósitos de córnea são inteiramente reversíveis após redução da dose ou interrupção de tratamento. Microdepósitos de córnea assintomáticos não são, portanto, razão para reduzir a dose ou interromper o tratamento.

Fotossensibilidade

Reações de fotossensibilidade induzida pela amiodarona já foram relatadas. Assim, recomenda-se aos pacientes em tratamento o uso de cremes à base de filtros-solares ou proteção com roupa das regiões do corpo expostas ao sol.

Anormalidades Tireoideanas

Como amiodarona libera iodo inorgânico no organismo, pode causar hipo ou hipertireoidismo. Assim, a função tireoideana deverá ser estudada antes do início do tratamento e, periodicamente, durante a terapêutica, particularmente em pacientes idosos, e em pacientes com disfunção tireoideana.

Distúrbios Eletrolíticos

Uma vez que as drogas antiarrítmicas podem ser ineficazes, ou mesmo arritmogênicas em pacientes com hipocalemia, qualquer deficiência de potássio ou magnésio, deverá ser corrigida antes de iniciar-se o tratamento com amiodarona.

ADVERTÊNCIA

Amiodarona pode causar uma síndrome clínica de dispnéia progressiva e tosse acompanhada por alterações funcionais radiográficas e patológicas mostrando um processo intersticial pulmonar, algumas vezes denominado alveolite ou pneumonite intersticial. A freqüência desta reação é geralmente reduzida e ocorre em pacientes quando em tratamento por mais de um ano. Esta síndrome é usualmente reversível quando amiodarona é descontinuada ou quando tratada com terapia esteróide, mas alguns casos severos e até fatais já foram relatados na literatura médica mundial. Assim, qualquer sintoma respiratório novo em paciente sob tratamento com amiodarona, deve sugerir a possibilidade de uma reação adversa pulmonar, sendo necessário a avaliação clínica da função pulmonar. Quando o paciente é submetido a tratamento prolongado, recomenda-se a avaliação pulmonar periódica cada 3 a 6 meses.

Exacerbação de Arritmias

Amiodarona, do mesmo modo que outros agentes antiarrítmicos, pode causar exacerbações sérias da arritmia presente. Tal tipo de exacerbação pode incluir fibrilação ventricular, taquicardia ventricular incessante, aumento da resistência à cardioversão e taquicardia ventricular polimórfica associada com prolongamento de QT (Torsade de Pointes).

Alterações Hepáticas

Elevações nos níveis de enzimas hepáticas podem ocorrer em pacientes submetidos à terapia com amiodarona, em geral não acompanhados de sintomatologia clínica. Se este aumento exceder a três vezes os níveis normais a redução de dosagem ou a suspensão do tratamento com amiodarona deve ser considerada.

As reações colaterais da amiodarona são mais comuns em pacientes submetidos a doses mais elevadas (400 mg por dia ou mais). Assim, para reduzir a ocorrência das reações adversas, o médico deve fazer todo esforço no sentido de estabelecer a dose efetiva mais baixa possível para cada paciente em específico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Digitálicos

O uso de amiodarona em pacientes recebendo terapêutica digitálica, usualmente produz aumentos da concentração sérica do digital. Assim, ao iniciar a terapêutica com amiodarona, a dose da terapia digitálica deve ser reduzida em aproximadamente 50% ou suspensa.

Anticoagulantes

A potenciação da resposta anticoagulante do tipo warfarin já foi reportada em pacientes usando amiodarona. Portanto, recomenda-se a redução em um terço a 50% na dose do anticoagulante, bem como a freqüente monitoração no tempo de protrombina em pacientes usando amiodarona.

EFEITOS COLATERAIS

Efeitos gastrintestinais como gastrites, náuseas e vômitos e, ainda, fotodermatoses são raros na posologia habitual. Nos casos de aplicação endovenosa direta, eventualmente podem aparecer hipotensão transitória, sensação de calor, sudoreses e náuseas. Hipertireoidismo, hipotireoidismo. Opacificação da córnea (microdepósitos) pode ocorrer, sendo, no entanto, inteiramente reversível e não acarretando distúrbios funcionais da visão. O uso de colírios contendo derivados metilcelulósicos pode diminuir ou mesmo prevenir o aparecimento deste quadro clínico.

Reações do tipo fadiga, mal-estar, tremores, movimentos involuntários e redução na coordenação motora, são reações comuns, mas não significando razão clínica para interrupção do tratamento e, em geral, melhoram com a redução da dose.

POSOLOGIA

Comprimidos

Dose inicial: 1 comprimido 3 vezes por dia, durante 8 a 10 dias consecutivos.
Dose de manutenção: 1 comprimido por dia, ou a critério médico. A cada semana, o tratamento pode ser interrompido por 2 dias (fins de semana).
A dose máxima diária é de 6 comprimidos (1.200 mg).

Ampolas

Aplicação endovenosa direta: 5 mg/kg de peso corporal. Em média 2 a 3 ampolas por via endovenosa com duração não inferior a 30 segundos.

Perfusão endovenosa contínua: 5 mg/kg de peso corporal. A diluição deve ser feita na proporção de 1 ampola para cada 125 ml de solução glicosada isotônica, durante 20 minutos a 2 horas. Esta dose poderá ser repetida nas 24 horas, até um total de 8 ampolas (1.200 mg). Após obter-se melhora clínica, a terapêutica deve ser substituída por miodaron comprimidos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0014
Resp.Téc.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF SP-3544

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(cod. Nifelat)



NIFELAT

Nifedipina e atenolol
10 / 25 mg e 20 / 50 mg
Cápsulas

USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Cápsulas 10/25 mg - Caixas com 28 unidades.

Cápsulas 20/50 mg - Caixas com 28 unidades.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 10/25 mg contém:
Nifedipina (microcomprimido na forma retard) 10 mg
Atenolol 25 mg
Excipiente q.s.p. 1 cápsula

Cada cápsula de 20/50 mg contém:
Nifedipina (microcomprimido na forma retard) 20 mg
Atenolol 50 mg
Excipiente q.s.p. 1 cápsula

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- . Proteja o medicamento do calor, da luz e da umidade.
- . Prazo de validade: vide cartucho. Não tome este medicamento ou qualquer outro após a data de vencimento.
- . **NIFELAT** contém duas substâncias que atuam em conjunto baixando a pressão elevada e reduzindo os sintomas de angina de peito. **NIFELAT** age durante 24 horas após ser ingerido.
- . Caso ocorra gravidez durante o tratamento com este medicamento informe seu médico.
- . Siga corretamente a forma de usar recomendada pelo médico. Não interrompa ou associe outros remédios para baixar a pressão sem orientação médica.
- . Se durante o tratamento aparecerem reações desagradáveis como sensação de pressão na cabeça, náuseas, rubor e/ou sensação de calor na face, informe seu médico. Estes sintomas em geral desaparecem após 72 horas.

. **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

. **NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

A Nifedipina, composto dihidropiridínico, é o mais potente antagonista do cálcio e seu mecanismo de ação baseia-se no bloqueio da passagem do cálcio dos espaços extracelulares para as fibras do miocárdio e dos músculos vasculares com conseqüente diminuição da contratilidade. Como efeito dessa ação ocorre a vasodilatação da rede coronariana com maior oferta de oxigênio ao miocárdio, bem como diminuição da resistência vascular periférica, devido à vasodilatação sistêmica, baixa da pressão arterial, aumento de débito cardíaco e ligeiro aumento da frequência cardíaca. O Atenolol é um beta-bloqueador cardiosseletivo beta 1, que não possui atividade simpaticomimética nem atividade estabilizadora de membrana. Sua longa meia-vida plasmática permite a terapêutica em dose única diária na maioria dos pacientes. Estudos clínicos indicaram que o Atenolol é totalmente compatível com outros agentes anti-hipertensivos como antagonistas do cálcio e diuréticos.

A associação do Atenolol e Nifedipina produz efeitos antianginosos superiores aos

verificados com cada agente isolado. O aumento reflexo da frequência cardíaca provocado pela Nifedipina é contrabalanceado pelo Atenolol e ocorre idêntico efeito quanto ao aumento do tonus do sistema nervoso simpático. De outro lado, a tendência dos beta-bloqueadores em aumentar a resistência vascular coronariana é atenuada pela manifestação induzida pela Nifedipina.

INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial e/ou insuficiência coronariana.

CONTRA-INDICAÇÕES

Bloqueio aurículo-ventricular de 2º e 3º graus, bloqueio sinoatrial, síndrome do nóculo sinusal, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, choque cardiogênico, infarto recente do miocárdio, bradicardia acentuada, hipotensão acentuada, asma brônquica e período de gravidez. Não deve ser administrado: em pacientes usando amiodarona, nem junto com verapamil. Pacientes com hipersensibilidade conhecida aos princípios ativos.

PRECAUÇÕES

O uso de **NIFELAT** não é recomendado ou deve ser feito com muita cautela em pacientes com angina pectoris severa e/ou estenose importante dos três vasos coronários. Em pacientes portadores de doenças respiratórias obstrutiva um eventual broncoespasmo ocorrido com o emprego de **NIFELAT** pode ser rapidamente eliminado com broncodilatadores habituais como salbutamol, fenoterol ou isoprenalina. Devido à ação hipotensora do medicamento a capacidade de reação pode variar individualmente, fato que deve ser considerado ao dirigir veículos ou operar máquinas, em especial no início do tratamento. Não administrar doses superiores a 75 mg de Atenolol em casos de insuficiência renal com clearance de creatinina inferior a 50 ml/min. Não existe ainda suficiente experiência sobre o uso da associação Nifedipina e Atenolol em pacientes com insuficiência renal severa. Deve ser introduzido somente após compensação em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. O tratamento não deve ser descontinuado abruptamente. Em caso de cirurgia, concomitante com o tratamento com **NIFELAT**, deve-se tomar cuidado com agentes anestésicos, tais como: éter, ciclopropano e tricloroetileno. Se ocorrer dominância vagal a atropina (injeção de 1 a 2 mg por via intravenosa) pode corrigi-la.

USO NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Como ocorre com qualquer droga, **NIFELAT** não deve ser administrado na gravidez, a não ser que o seu uso seja essencial. Não há evidência de teratogenicidade em estudos em animais. Deve-se avaliar os possíveis riscos contra os benefícios, quando a droga for usada por mulheres grávidas ou que possam engravidar. É possível sua excreção no leite materno, portanto não é recomendado seu uso por mães que amamentam.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pode ocorrer potencialização da ação hipoglicêmica da insulina e antidiabéticos orais, e mascaramento de sintomas hipoglicêmicos. Com o uso concomitante de reserpina, alfa metildopa, clonidina, guanetidina pode ocorrer acentuada redução tensional e da frequência cardíaca. Se **NIFELAT** e clonidina forem administrados concomitantemente, a clonidina não deve ser descontinuada antes que o uso de **NIFELAT** tenha sido interrompido por vários dias. **NIFELAT** deve ser administrado com cautela em pacientes que fazem uso de digitálicos e/ou diuréticos, pois tanto os digitálicos como o Atenolol diminuem a condução AV. Quando a Nifedipina é administrada com digoxina ocorre aumento dos níveis de digoxina, podendo ocorrer exacerbação de efeito. Quando Atenolol é administrado com vasoconstritores (p.e.: adrenalina, anfetamina, fenilefrina) pode ocorrer hipertensão severa. O uso de beta-bloqueadores e relaxantes musculares (p.e.: meprobamato, fenilpropilcarbamato, cloroxazona) pode gerar potenciação do atenolol. Os sais de alumínio (p.e.: hidróxido de alumínio), a colestiramina e o colestipol podem diminuir a absorção dos beta-bloqueadores. Certas drogas como a fenitoína, a rifampicina e o fenobarbital, bem como o fumo, induzem as enzimas de biotransformação hepática e podem reduzir as concentrações

plasmáticas de antagonistas beta-adrenérgicos que são metabolizados intensamente. Os beta-bloqueadores podem reduzir a depuração da lidocaína. O uso concomitante de verapamil e beta-bloqueadores pode levar a significativa bradicardia ou bloqueio AV. Pode provocar assistolia. A principal razão disto é o efeito aditivo dessas drogas sobre os nodos sinusal ou AV. A amiodarona aumenta a probabilidade de bradicardia, parada sinusal e bloqueio AV quando beta-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de Ca^{2+} são administrados concomitantemente. Aumenta, também, as concentrações plasmáticas e efeitos da nifedipina.

O verapamil e o diltiazem podem intensificar a bradicardia sinusal e/ou provocar bloqueio e insuficiência cardíaca quando administrados junto com beta-bloqueadores. A cimetidina e a hidralazina podem aumentar a biodisponibilidade do atenolol.

Quando a Nifedipina é administrada junto com cimetidina ou ranitidina ocorre potencialização do efeito (o pico plasmático da nifedipina aumenta, talvez devido a inibição do citocromo P-450 hepático pela cimetidina).

Nifedipina administrada com anticoagulantes cumarínicos, pode aumentar o tempo de protrombrina.

O uso concomitante de **NIFELAT** com outros agentes β -bloqueadores pode provocar hipotensão severa e/ou aumento de volume líquido, exacerbação de angina.

NIFELAT empregado concomitantemente com indometacina, fenilbutazona, carbenoxolona, corticóides apresenta uma diminuição do efeito anti-hipertensivo.

NIFELAT em uso concomitante de quinidina ou de anestésicos voláteis (p.e.: éter, clorofórmio, cloreto de etila, halotano, metoxifluorano) pode acarretar uma hipotensão acentuada.

REAÇÕES ADVERSAS

Ao início do tratamento podem ocorrer: fadiga, sensação de vertigem, cefaléia, sensação de calor na face (flush) e sudorese. Estes fenômenos são de intensidade discreta e, em geral, desaparecem ao cabo de 1 a 2 semanas.

Eventualmente e bem mais raramente, foram observados distúrbios do sono, gastralgia, eritema cutâneo, bradicardia, hipotensão, parestesia nos braços e nas pernas, sensação de frio nos membros, fraqueza muscular e câimbras.

Em pacientes com tendência a broncoespasmos (p.ex.: bronquite asmática) é possível a ocorrência de dispnéia em virtude do aumento da resistência das vias aéreas devido a seletividade β_1 do Atenolol.

É muito rara a ocorrência de distúrbios do sono (do tipo observado com o uso de outros beta-bloqueadores). Pode também, raramente, acontecer "rashes" cutâneos e/ou olhos secos. Caso ocorra alguma reação que não possa ser explicada por outra causa, deve-se considerar a interrupção da terapêutica que deve ser de maneira gradativa.

POSOLOGIA

Recomenda-se, para pacientes que não tenham recebido tratamento medicamentoso antihipertensivo anterior, o emprego de uma dose inicial de **NIFELAT** 10/25 mg uma vez ao dia. O mesmo recomenda-se para pacientes idosos ou renais. Para pacientes não idosos ou já em uso de outras formas de nifedipina ou atenolol, a posologia inicial é de **NIFELAT** 20/50 mg uma vez ao dia.

A dosagem de **NIFELAT** deve ser sempre titulada de acordo com a resposta do paciente. Assim, recomenda-se após 7 a 15 dias da dose inicial e, de acordo com a resposta terapêutica obtida, reajustar a dose do paciente se necessário até 1 cápsula a cada 12 horas ou 2 cápsulas 1 vez ao dia.

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

Não existem relatos sobre intoxicação com a associação de Nifedipina e Atenolol no homem. Caso ocorra superdosagem, pode-se tentar o esvaziamento gástrico e devem ser tomadas medidas de suporte. Ocorrendo bradicardia ou hipotensão severa usar Atropina (1 a 2 mg IV) - Glucagon 10 mg (repetir), se necessário usar isoprenalina ou oxiprenalina e gluconato de cálcio em perfusão intravenosa.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0047



NITRENCORD 10 e 20 mg - comprimidos

NITRENDIPINA

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 10 mg: caixas com 30 comprimidos.
Comprimidos 20 mg: caixas com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido **NITRENCORD** 10 mg contém:
Nitrendipina 10 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido **NITRENCORD** 20 mg contém:
Nitrendipina 20 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- . Este medicamento destina-se ao tratamento da hipertensão arterial.
- . Conserve o medicamento sempre em lugar seco e escuro.
- . **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**
- . Informe ao médico se durante o tratamento houver ocorrência de gravidez.
- . Use este medicamento sempre sob prescrição médica e informe-o caso apareçam reações desagradáveis. Seja cuidadoso ao dirigir ou operar máquinas.
- . **NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

NITRENCORD tem como princípio ativo a nitrendipina, derivado diidropiridínico, com potente ação inibidora do influxo de cálcio nas membranas de células musculares lisas dos vasos periféricos, razão de sua importante atividade anti-hipertensiva e vasodilatadora. Cerca de 80% da dose oral são absorvidos. Atinge concentração plasmática máxima dentro de uma a duas horas.

Manifesta efeito máximo dentro de quatro horas.
Liga-se fortemente (98%) às proteínas plasmáticas. Apresenta meia-vida entre 12 e 24 horas.
Concentração plasmática e meia-vida de eliminação aumentam nos pacientes com doença hepática.
Sofre biotransformação hepática extensa, por desidrogenação a análogo da piridina, cisão dos grupos éster por hidrólise a ácidos carboxílicos e hidroxilação dos grupos metílicos com conjugação subsequente na bile.
Aproximadamente 11% de uma dose são excretados pela urina e 77% pelas fezes como metabólitos polares inativos, 96 horas após administração da dose oral; menos de 0,1% é eliminado na forma inalterada pela urina.
Depuração 81 a 87 l/h.

INDICAÇÕES

NITRENCORD está indicado no tratamento da hipertensão arterial, devido à sua importante atividade vasodilatadora, e conseqüente redução da resistência arterial periférica. Na insuficiência coronariana aguda e crônica, na angina e no pós-infarto do miocárdio.

CONTRA-INDICAÇÕES

NITRENCORD é contra-indicado durante a gravidez e no período de lactação. Em indivíduos com hipersensibilidade à nitrendipina. Em crianças.

PRECAUÇÕES

Em pacientes com hiperatividade adrenérgica, a administração de doses elevadas de **NITRENCORD** deverá ser associada a um tratamento beta-bloqueador. A interrupção do tratamento leva ao aumento da pressão arterial a níveis anormalmente elevados. A ingestão concomitante de bebidas alcoólicas pode comprometer a capacidade de reação. Em virtude das reações individuais possíveis, convém chamar a atenção dos condutores e operadores de máquinas no início do tratamento, ou de indivíduos idosos que ingiram simultaneamente álcool, bem como dos portadores de insuficiência hepática e daqueles já tratados com anti-hipertensivos. Deve-se reduzir a dose nos idosos, na insuficiência hepática e nos hipertensos já tratados com outros anti-hipertensivos. Não se recomenda o uso pediátrico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito anti-hipertensivo da nitrendipina pode ser potencializado por outras drogas anti-hipertensivas, por exemplo, beta-bloqueadores. Tratamento com glicosídeos cardíacos pode ser iniciado e permanecer durante a administração de nitrendipina, embora em alguns casos tenha sido observada a concentração sérica do glicosídeo aumentada. É, portanto, conveniente observar a ocorrência de sintomas de uma superdosagem de digoxina. O efeito anti-hipertensivo de nitrendipina pode ser potencializado também pela administração de outros antagonistas do cálcio. A cimetidina pode aumentar a biodisponibilidade da nitrendipina.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ocorrem predominantemente no início do tratamento e geralmente são leves e transitórias (cedem sem a necessidade de interrupção do tratamento). Cefaléia, flush e sensação de calor podem ocasionalmente ocorrer em consequência do importante efeito vasodilatador da nitrendipina. É também responsável pelo edema dos membros inferiores, decorrente da dilatação dos vasos, e não de uma descompensação cardíaca ou insuficiência renal. Em casos isolados, foram observadas náuseas, tontura, cansaço, reações cutâneas e palpitações. Dores torácicas (sob certas circunstâncias tipo anginosa) podem desenvolver-se em casos extremamente raros, 15 a 30 minutos após a administração de nitrendipina e impõem a suspensão do tratamento. Em tratamento prolongados poderão surgir cefaléias e ligeiras palpitações que cedem sem a necessidade de interrupção do tratamento. Em doses elevadas **NITRENCORD** pode originar um aumento da frequência e débito cardíaco. A interrupção abrupta do tratamento pode causar o efeito rebote.

POSOLOGIA

A dosagem deve ser orientada de acordo com a gravidade da doença em cada caso individual. Recomenda-se iniciar o tratamento com 10 ou 20 mg pela manhã, após o jejum. Se o efeito anti-hipertensivo não for satisfatório, a dose poderá ser aumentada para até 40mg, divididos em duas tomadas, pela manhã e à noite. Aumentos maiores da dose são perfeitamente possíveis, embora, em vista dos efeitos colaterais que possam ocorrer (no caso de ingestão de doses excessivamente altas), seja preferível associar a nitrendipina com outras drogas anti-hipertensivas, como beta-bloqueadores. As contra-indicações relativas a estas substâncias devem ser lembradas. Entre 2 e 4 semanas é freqüentemente possível reduzir a dosagem. Em casos de reações adversas severas, preconiza-se a administração lenta, sob vigilância. **Crianças:** não há até o momento experiência pediátrica com **NITRENCORD** e, por este motivo, não se recomenda a sua administração a crianças. **Idosos:** as dosagens podem ser reduzidas, especialmente em pacientes com função renal comprometida. Pacientes idosos podem responder a doses de 5 a 10 mg. Insuficiência renal: recomenda-se que a dose seja ajustada nos casos de grave insuficiência renal.

SUPERDOSAGEM

Considerando ser este um novo medicamento, a sintomatologia em caso de superdosagem ainda não é conhecida. Diante dos riscos de intoxicações, tais como hipotensão severa acompanhada de taquicardia, as medidas recomendadas são as seguintes: lavagem

gástrica e acompanhamento em unidade de tratamento intensivo; em caso de intoxicação aguda, uma perfusão de gluconato de cálcio parece indicada.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICAS

MS-1213.0043
Resp.Téc.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF SP-3544
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.
Laboratórios Biosintética Ltda.
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CGC nº 53.162.095/0001-06|
Indústria Brasileira



(20xrc01)



OXCORD RETARD

Nifedipina
20 mg
Comprimidos revestidos
Uso adulto

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 20 mg. Embalagens com 30 e 60 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de OXCORD Retard 20 mg contém:
Nifedipina 20 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Excipientes: amido, lactose, eudragit, encompress, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio e estearato de magnésio e polycoat)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

OXCORD RETARD NÃO DEVE SER SUBSTITUÍDO PELO PRODUTO OXCORD SEM QUE HAJA ESTRITA RECOMENDAÇÃO MÉDICA.

Ação esperada do medicamento : Oxcord retard está indicado para o tratamento da hipertensão arterial, na doença arterial coronariana e para a angina crônica estável.
Cuidados de armazenamento : Conservar ao abrigo do calor excessivo (até 25C), da umidade e da luz.
Prazo de validade : 3 anos. Não use o medicamento se o seu prazo de validade estiver vencido, o que pode ser verificado na embalagem externa do produto.
Gravidez e lactação : Oxcord retard **não** deve ser utilizado durante a gravidez e na lactação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez, ou se estiver amamentando na vigência do tratamento ou após o seu término.
Cuidados de administração : Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Interrupção do tratamento : Geralmente, não há cuidados especiais para a interrupção do tratamento, porém, recomenda-se a redução gradual das doses. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Reações adversas : Embora ocasionais, podem ocorrer no início do tratamento: cefaléia, rubor facial, sensações de pressão na cabeça e/ou calor no rosto, edema nos membros, náuseas, vertigens e mal-estar gástrico que geralmente, desaparecem com o transcorrer do tratamento ou que desaparecem com a interrupção deste. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Contra-indicações e Precauções : Conhecida alergia a nifedipina, infarto agudo do miocárdio, problemas valvulares cardíacos, angina progressiva e angina pós-infarto, queda significativa da pressão, durante a gravidez e lactação.
No início do tratamento ou durante a mudança de doses pode ocorrer redução da capacidade de dirigir ou de operar máquinas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Mecanismo de ação:
OXCORD (nifedipina), é um derivado diidropiridínico, que inibe o influxo do íon cálcio através da membrana celular, nas células musculares lisas vasculares e no músculo cardíaco (também chamado de bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista de cálcio).
A liberação da substância ativa no organismo de forma prolongada permite a manutenção de níveis constantes de sua atividade, com administrações a intervalos de até 12 horas. O mecanismo pelo qual a nifedipina reduz a pressão arterial, envolve a vasodilatação arterial periférica e conseqüentemente a redução na resistência vascular periférica, cujo aumento é a causa fundamental

da hipertensão. A nifedipina dilata as artérias e arteríolas coronarianas tanto nas regiões normais como nas isquêmicas, e é um inibidor potente do espasmo coronariano espontâneo ou induzido por ergonovina, atuando, portanto, tanto na melhora da distribuição do oxigênio (vasoespasmo), como na redução de sua utilização (controle da hipertensão).

A nifedipina é rápida e completamente absorvida após administração oral. A concentração plasmática máxima é alcançada após 1,5 à 4,2 h, após a ingestão, com a formulação de liberação lenta (retard). A ingestão concomitante de alimentos retarda, mas não reduz a absorção.

A nifedipina é metabolizada no fígado para metabólitos inativos solúveis em água, dos quais aproximadamente 80% são eliminados pela via renal. Apenas traços (menos de 0,1% da dose de nifedipina) podem ser detectados na urina, na forma inalterada (não metabolizada).

Portanto, a farmacocinética da nifedipina não é significativamente influenciada pelo comprometimento renal, não existem relatos de alterações significativas na farmacocinética da nifedipina nos pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial. Porém, uma vez que a biotransformação hepática está diretamente envolvida no processo, a farmacocinética da nifedipina pode estar alterada em pacientes com insuficiência hepática crônica.

INDICAÇÕES

Oxcord retard está indicado para o tratamento da hipertensão arterial e na doença arterial coronariana para a angina crônica estável.

CONTRA-INDICAÇÃO

Conhecida hipersensibilidade a nifedipina, hipotensão excessiva, durante a gravidez e lactação.

PRECAUÇÕES

A nifedipina deve ser administrada com cuidado em pacientes com infarto agudo do miocárdio, angina progressiva e angina pós-infarto, em pacientes acometidos de doença arterial coronariana obstrutiva severa pois têm desenvolvido de forma bem documentada aumento na frequência cardíaca, duração e/ou severidade da angina ou do infarto na introdução do tratamento com nifedipina ou quando se aumenta a dosagem. O mecanismo deste efeito ainda não está bem estabelecido. Na estenose aórtica significativa o uso de nifedipina; como qualquer vasodilatador arterial; deve ser evitado e pode levar a quadros de insuficiência cardíaca.

Embora o "efeito rebote" não tenha sido relatado com a suspensão abrupta da nifedipina, é recomendada a redução gradual da sua dose. \

O seu uso em diabéticos pode requerer maior controle da glicemia, devido a um possível efeito hiperglicemiante do produto. O início do tratamento, a mudança de doses ou a ingestão simultânea de bebidas alcoólicas podem reduzir a capacidade de dirigir ou de controlar máquinas (vide reações adversas).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito anti-hipertensivo da nifedipina pode ser potencializado por outras drogas anti-hipertensivas. A administração da nifedipina em associação com beta-bloqueadores deve ser cuidadosa, pois pode ocasionar hipotensão arterial excessiva e até mesmo insuficiência cardíaca congestiva em casos isolados.

O efeito anti-hipertensivo da nifedipina pode ser potencializado pela administração de cimetidina e de forma não significativa pela ranitidina, este efeito está relacionado com o nível sérico aumentado da nifedipina devido a inibição do citocromo P450 pela cimetidina. O citocromo P 450 é provavelmente o responsável pelo metabolismo de 1ª passagem da nifedipina.

Associação de nifedipina com digoxina pode levar a aumento dos níveis plasmáticos da digoxina, e a associação com quinidina está associada a uma queda nos níveis plasmáticos da quinidina. Portanto a adição ou a interrupção da nifedipina ao tratamento com quinidina e/ou digoxina podem exigir o ajuste de suas doses e a monitorização de seus efeitos.

REAÇÕES ADVERSAS

Quando presentes, sua incidência é maior no início do tratamento e em geral são leves e transitórias; tais como cefaléia, rubor facial e sensação de calor. Com menor incidência, outras reações foram descritas de forma transitória ou que regrediram com a interrupção do tratamento, tais como: náuseas e diarreia, tonturas, cansaço, reações dérmicas (prurido, urticária, rash cutâneo e dermatite esfoliativa), parestesia, hipotensão grave, taquicardias, palpitações, ginecomastia, hiperplasia gengival, alterações da função hepática (traduzidas por coléstase intra-hepática e aumento das transaminases), mialgia e tremor das extremidades.

Edema dos membros inferiores podem se desenvolver como resultado da vasodilatação predominante dos vasos arteriais.

Reações à droga que variam em intensidade, de indivíduo à indivíduo , podem reduzir a capacidade de dirigir ou de controlar máquinas, sobretudo no início do tratamento, quando forem necessários ajustes na doses ou com a ingestão simultânea de bebidas alcoólicas.

POSOLOGIA

A dose deve ser ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente. Porém, recomenda-se iniciar o tratamento com um comprimido de 20 mg/dia a cada 12 horas.
Se doses diárias mais elevadas forem necessárias, pode-se aumentar a dose diária de Oxcord retard para até 3 comprimidos de 20mg/ dia tomados em intervalos de 8 horas.

SUPERDOSE

Geralmente a superdose com nifedipina leva a hipotensão pronunciada, necessitando de suporte cardiovascular ativo que inclui a monitorização da função cardiovascular e respiratória, elevação dos membros inferiores, infusão cautelosa de cálcio, agentes pressóricos e fluidos. Como a nifedipina apresenta uma alta ligação protéica, a dialise não parece ter muito benefício, entretanto a plasmaferese pode ser útil.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0016
Resp.Téc.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF/SP 3544
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mario Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CNPJ nº 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira



nicotinell TTS®

S(-)-nicotina

TERAPIA AUXILIAR NO ABANDONO DO TABAGISMO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Sistema terapêutico e transdérmico: Nicotinell TTS 10, Nicotinell TTS 20, Nicotinell TTS 30. Caixas com 20 sistemas.

COMPOSIÇÃO

Os sistemas terapêuticos de Nicotinell TTS 10, 20 e 30, contém, respectivamente, 17,5mg, 35mg e 52,5mg de S(-)-nicotina e liberam 7mg, 14mg e 21mg de substância ativa em 24 horas.

USO ADULTO

MODO DE AÇÃO

Farmacodinâmica: A S(-)-nicotina age primeiramente nos receptores colinérgicos do tipo nicotínico do sistema nervoso periférico e do central. Para muitos efeitos, baixas doses de S(-)-nicotina tem uma ação estimulante e elevadas doses, um efeito depressor. A administração intermitente de S(-)-nicotina afeta as vias neuro-hormonais e resulta na liberação de acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, vasopressina, beta-endorfinas, hormônio de crescimento, cortisol e ACTH. Esses neurorreguladores podem estar envolvidos em alguns comportamentos relatados e nos efeitos subjetivos do ato de fumar. O desempenho melhorado de alguns parâmetros, tais como tamborilar os dedos, foi demonstrado após administração de nicotina em fumantes abstinentes durante a noite. As ações da nicotina no homem são complexas, dependem da dose, da taxa de liberação, do tônus autonômico prevalente, de variação individual e da exposição prévia (tolerância). Os efeitos cardiovasculares da S(-)-nicotina são devidos ao estímulo do sistema nervoso simpático, periférico e central. Por exemplo: concentrações de nicotina encontradas durante o ato de fumar causam aumento da frequência cardíaca, da pressão sistólica e diastólica e causam também vasoconstrição cutânea. A tolerância parcial ou total a alguns efeitos da nicotina é desenvolvida rapidamente: uma segunda infusão, após 60 ou 120 minutos, resulta em menor aceleração da frequência cardíaca e em menores efeitos subjetivos do que a infusão inicial, apesar das elevadas concentrações venosas de nicotina. Ao se administrar a segunda infusão, após 120 minutos, a resposta é a mesma do que aquela obtida após a infusão inicial. A aplicação de Nicotinell TTS (20 cm²) a fumantes abstinentes durante a noite, resultou em pequenos aumentos na média da frequência cardíaca (até 6 batimentos/minuto), pequenos aumentos na pressão sanguínea sistólica e diminuição no volume de ejeção. As alterações na frequência cardíaca e no volume de ejeção estiveram presentes até 10 dias após a aplicação repetida, tendo sugerido que não houve desenvolvimento de tolerância completa aos efeitos da nicotina. Os efeitos foram menores em magnitude do que os produzidos pela fumaça do cigarro, enquanto que não se observaram alterações na temperatura da pele ou no fluxo sanguíneo, quando comparados com o controle de placebo. Durante a retirada do fumo, foram observados sintomas tais como ansia, irritabilidade, frustração, agressividade, agitação, tensão, ansiedade, sensação de fome, aumento de peso, dificuldade de concentração e distúrbios do sono. Durante ensaios clínicos controlados duplo-cegos contra placebo, a reposição de nicotina com Nicotinell TTS nas primeiras semanas ou meses após se parar de fumar aumentou as chances de êxito na abstinência, com ou sem técnicas de suporte. Há também uma forte tendência na redução dos sintomas de abstinência.

Farmacocinética: A nicotina é rapidamente absorvida através da pele e passa para a circulação sistêmica. O perfil de absorção, após uma aplicação única de Nicotinell TTS em fumantes saudáveis abstinentes (pessoas submetidas a terapia para parar de fumar com o sistema), mostra um retardo inicial de 1 a 2 horas, seguido de um aumento progressivo nas concentrações plasmáticas, sendo o platô atingido cerca de 8 a 10 horas após a aplicação. Depois da remoção do sistema, as concentrações plasmáticas declinam mais lentamente do que poderia ser previsto pela meia-vida de eliminação de 2 horas para este fármaco, pós infusão intravenosa. Cerca de 10% da quantidade total de nicotina que atinge a circulação é liberada da pele após remoção do sistema de 30 cm². A área sob a curva (AUC 0 a 24 h) variou na proporção de liberada por Nicotinell TTS, que por sua vez, depende do tamanho do sistema. Em comparação com a infusão I.V., 76,8% da nicotina liberada tornam-se sistematicamente disponíveis. Com a aplicação repetida de Nicotinell TTS 20 e 30 cm², as médias mínimas e máximas das concentrações plasmáticas no "stady state" foram 7,1 ng/ml e 12,0 ng/ml para o sistema de 20 cm² e 10,3 ng/ml e 17,7 ng/ml para o sistema de 30 cm². Estas concentrações plasmáticas estavam dentro do intervalo observado durante o ato de fumar moderado. Análises do conteúdo do fármaco residual no sistema usado por 24 horas indicam que a liberação total do fármaco na circulação varia individualmente. Entretanto, a variabilidade intra-individual na quantidade de nicotina liberada é pequena, indicando elevado nível de consistência no desempenho do sistema durante a aplicação diária de Nicotinell TTS. A S(-)-nicotina é amplamente distribuída pelo corpo, com um volume de distribuição de aproximadamente 180 litros. O fármaco atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta e é também encontrada no leite materno. A ligação da

nicotina às proteínas plasmáticas é desprezível, sendo menor que 5%. O clearance plasmático total da nicotina varia de 0,92 a 2,43 litros/min. A eliminação ocorre principalmente pelo metabolismo por via hepática e os principais metabólitos são cotinina e nicotina-1'-N-óxido. A cotinina é metabolizada numa extensão mais ampla; entretanto, alguns metabólitos da nicotina não foram identificados até o presente. Somente pequenas quantidades de nicotina são eliminadas sob a forma inalterada pela via renal. Há uma considerável variabilidade individual na distribuição, no metabolismo e na biodisponibilidade da nicotina dos cigarros, das cápsulas e gomas. Nenhum dos principais metabólitos é considerado como sendo farmacologicamente ativo. A excreção renal da nicotina é pH dependente, sendo desprezível sob condições alcalinas.

INDICAÇÕES

Tratamento da dependência a nicotina, como um auxiliar no abandono do cigarro.

CONTRA-INDICAÇÕES

Não-fumantes, crianças ou fumantes ocasionais (ver "Advertências"), Mulheres grávidas ou que estejam amamentando (ver "Gravidez e lactação"). Infarto agudo do miocárdio, angina pectoris instável ou agravada, arritmias cardíacas graves, acidente cerebrovascular recente, dermatoses que podem complicar a terapia com o sistema e hipersensibilidade conhecida à nicotina.

PREUCAÇÕES

Os pacientes em tratamento devem parar de fumar completamente durante a terapia com Nicotinell TTS, pois podem apresentar reações adversas se continuarem fumando durante o uso do sistema. Em vista dos efeitos farmacológicos da S(-)-nicotina e, desde que não há experiência em pacientes com hipertensão, angina pectoris estável, insuficiência cerebrovascular, doenças arteriais periféricas oclusivas, insuficiência cardíaca, hipertireoidismo, diabetes mellitus, insuficiência hepática ou renal e úlcera péptica, Nicotinell TTS somente deve ser usado nesses casos após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios. Esses pacientes deverão ser encorajados a parar de fumar sem Nicotinell TTS, se possível. Nicotinell TTS deverá ser considerado somente se isso for impossível. Em geral, o risco esperado do uso de Nicotinell TTS pode ser menor que o risco de continuar fumando. Em casos graves ou persistentes de reações de pele, pode ser aconselhável descontinuar o tratamento. Reações alérgicas: nos ensaios clínicos com nicotina transdérmica, poucos pacientes relataram sensibilização por contato. Pacientes que desenvolveram tal sensibilização devem ser alertados sob a possibilidade de ocorrência de reação grave, quando da exposição a outros produtos que contenham nicotina ou ao fumarem.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

O ato de fumar tem efeitos indesejáveis na gravidez humana e sabe-se que a nicotina isoladamente tem efeito adverso na gravidez animal. Este produto é contra-indicado em mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há informações disponíveis sobre interações entre Nicotinell TTS e outros medicamentos. A abstenção ao fumo, com ou sem reposição da nicotina, pode alterar a resposta individual de medicamentos concomitantes e pode requerer ajuste de dose. O tabagismo aumenta o metabolismo, através de indução enzimática, e assim diminui as concentrações sanguíneas de alguns fármacos, tais como: antipirina, cafeína, estrógenos, desmetildiazepam, imipramine, lidocaína, oxazepam, pentazocina, fenacetina, teofilina e warfarina. A abstenção do fumo pode resultar em elevadas concentrações desses fármacos. Outros efeitos relacionados ao fumo incluem reduzida eficácia analgésica de propoxifeno, reduzida resposta diurética à furosemida e alteração da resposta farmacológica ao propranolol, assim como alterações dos índices de cicatrização de úlcera com antagonistas H2. O ato de fumar e a nicotina podem aumentar os níveis circulantes de cortisol e catecolaminas. Doses de nifedipina, agonistas adrenérgicos ou agentes bloqueadores adrenérgicos podem necessitar de ajustes.

REAÇÕES ADVERSAS

A princípio Nicotinell TTS pode causar reações adversas similares àquelas associadas à nicotina através do ato de fumar. Uma vez que as concentrações plasmáticas máximas de nicotina, que são produzidas por Nicotinell TTS, são menores e flutuam menos do que aquelas produzidas pelo ato de fumar, pode-se esperar que as reações adversas que ocorrerem durante o tratamento com Nicotinell TTS sejam menos marcantes. Alguns dos sintomas listados abaixo são difíceis de se diferenciar dos reconhecidos sintomas de abstinência do fumo, quando a comparação é feita com o placebo. O placebo utilizado continha cerca de 13% de nicotina de uma mistura de Nicotinell TTS, com cor e odor combinados para ensaio cego. O principal efeito indesejável de Nicotinell TTS é a reação de pele no local de aplicação. Isso conduziu à descontinuação prematura de Nicotinell TTS em cerca de 6% dos participantes do ensaio clínico. Reações de pele consistiram em eritema ou prurido no local de aplicação. Também foram observados edema, sensação de queimação, bolhas "rash" ou sensação de compressão no local de aplicação. A maioria dessas reações foi leve. Muitas dessas reações de pele desapareceram em 48 horas mas, casos mais sérios de eritema e infiltração duraram de 1 a 3 semanas. O início das reações da pele importantes ocorreu entre a 3ª a 8ª semana após o início da terapia. Em casos isolados, as reações de pele estenderam-se

para além dos locais de aplicação. Foram reportados casos isolados de urticária, edema angioneurótico e dispnéia. Os seguintes efeitos adversos e sintomas de abstinência foram os mais comumente relatados em 3 ensaios clínicos duplo-cegos, sem relação de associação causal com o estudo do fármaco:

	Nicotinell TTS (n = 401)	Placebo (n = 391)
Reação no local da aplicação	34,9%	17,6%
Cefaléia	29,7%	29,2%
Sintomas semelhantes a resfriado e gripe	12,0%	8,4%
Dismenorréia	6,6%	8,8%
Insônia	6,5%	5,4%
Náusea	6,2%	4,6%
Mialgia	6,0%	4,1%
Vertigem	6,0%	5,9%

As seguintes reações adversas também foram observadas, sem relação de associação causal com Nicotinell TTS, em incidência < 6%: incidência maior ou igual a 2% e maior que o placebo (pelo menos 0,5%); dor abdominal, dispepsia, alergia, disfunção motora, tosse, sonho anormal, artrite. Incidência maior ou igual a 2% e similar ou menor que placebo: ansiedade, labilidade emocional, irritabilidade, constipação, diarréia, dor de dente, artralgia, dor nas costas, faringite, rinite, sinusite, sintomas do trato respiratório superior. Incidência entre 1 e 2% : sonolência, concentração prejudicada, vômito, dor no tórax, fadiga, dor, alterações na pressão sanguínea, bronquite, erupção, erupção herpética, dor de ouvido. Incidência menor ou igual a 1% (somente eventos considerados pelos investigadores como sendo possivelmente relacionados ao estudo do fármaco estão incluídos nesta lista, mas a incidência de um modo geral foi menor ou igual a 1%, independente de relação com o estudo do fármaco): ondas de calor, edema local, aumento de peso, extra sístoles, hipertensão, palpitação, úlcera gástrica, secura da boca, flatulência, gengivite, disfagia, fezes anormais, distúrbios da tireóide, flacidez da glândula linfática, alteração do paladar, visão anormal, dispnéia, cistite, parestesia, memória prejudicada, contração muscular, confusão, agitação, aumento do apetite, câimbras nas pernas, enxaqueca, prurido, aumento de sudorese, urticária, acne. Perfil similar também foi observado em ensaios clínicos prévios.

ADVERTÊNCIAS

A nicotina é um fármaco tóxico, e doses de miligramas são potencialmente fatais, se absorvidas rapidamente. O tratamento com Nicotinell TTS deverá ser descontinuado se ocorrerem sintomas de superdose de nicotina. A intoxicação leve produz náuseas, vômito, dor abdominal, diarréia, cefaléia, sudorese e palidez. Doses de nicotina, que são toleradas por fumantes adultos durante o tratamento, podem produzir sintomas graves de intoxicação em crianças pequenas, podendo até ser fatais. Antes e depois do uso, Nicotinell TTS contém uma quantidade significativa de nicotina. Os usuários devem ser avisados de que os sistemas, tanto o novo como o usado, devem ser manipulados de acordo com as instruções de uso e nunca deixados onde possam ser inadvertidamente manipulados ou consumidos por crianças.

POSOLOGIA

Pacientes em tratamento devem parar de fumar completamente durante a terapia com Nicotinell TTS. Para fumantes que consomem mais de 20 cigarros ao dia recomenda-se que o tratamento seja iniciado com Nicotinell TTS 30 cm² uma vez ao dia, aplicado na pele limpa e não pilosa do tronco ou na porção superior dos braços. Fumantes que consomem menos que isso devem iniciar o tratamento com Nicotinell TTS 20 cm². Os tamanhos de 30, 20 e 10 cm² são disponíveis para permitir-se a retirada gradual da nicotina, utilizando-se períodos de tratamento de 3 a 4 semanas. O tamanho pode ser ajustado de acordo com a resposta individual, podendo ser mantida ou aumentada a dose, se não se conseguir a abstinência ou se ocorrerem sintomas de abstinência. A dose não pode ser ajustada cortando-se o sistema. Não foram avaliados períodos de tratamento total maiores do que 3 meses e doses acima de 30 cm². O sistema é acondicionado em envelope de alumínio à prova de crianças. Este deve ser cortado com tesoura na linha tracejada para que seja retirado o sistema de Nicotinell TTS. Após a remoção da película metálica, Nicotinell TTS deve ser imediatamente aplicado sobre uma área limpa e seca da pele intacta do tronco ou da porção superior dos braços. O sistema deve ser pressionado na posição por 10 a 20 segundos com a palma da mão. Deve ser escolhido um local diferente de aplicação a cada dia. A mesma área somente deverá ser utilizada após um intervalo de vários dias. A segurança e a eficácia do sistema em indivíduos abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas. A experiência de uso do Nicotinell TTS em fumantes com idade superior a 65 anos é limitada. Nicotinell TTS não parece apresentar problemas de segurança nesse grupo etário.

SUPERDOSE

A toxicidade da nicotina não pode ser diretamente comparada ao ato de fumar, pois a fumaça do cigarro contém substâncias tóxicas adicionais (por exemplo, monóxido de

carbono e alcatrão). Fumantes crônicos podem tolerar doses de nicotina que em não-fumantes poderiam ser mais tóxicas, graças ao desenvolvimento de tolerância. A aplicação de vários sistemas de Nicotinell TTS pode resultar em intoxicação grave. A absorção mais lenta, após uma exposição cutânea à nicotina, favorece o desenvolvimento da tolerância aos efeitos tóxicos. Não se pode esperar a liberação sistêmica rápida da nicotina de Nicotinell TTS, como na mastigação e na deglutição, em função da liberação lenta da nicotina do sistema e também por causa do metabolismo de "primeira-passagem". Efeitos tóxicos agudos: Sinais e sintomas de superdose podem ser iguais à intoxicação aguda de nicotina. Em não-fumantes, estes incluem palidez, sudorese, náusea, salivação, vômito, cólicas, diarreia, cefaléia, vertigem, distúrbios de visão e audição, tremor, confusão mental, fraqueza muscular, convulsões, prostração, ausência de reação neurológica e insuficiência respiratória. Doses letais podem produzir convulsão e até morte, como resultado de paralisia respiratória periférica ou central, ou menos freqüentemente, de insuficiência cardíaca. A dose oral letal aguda em adultos não-fumantes é de aproximadamente 60mg. Conduta: Se o paciente apresentar sinais de superdose, Nicotinell TTS deve ser removido imediatamente. A superfície da pele pode ser lavada com água (não se deve usar sabão) e seca. A pele continuará a liberar a nicotina na corrente sanguínea por várias horas após a remoção do sistema, possivelmente por causa de um "dépot" de nicotina. Outras medidas de tratamento para intoxicação aguda por nicotina incluem respiração artificial, nos casos de paralisia respiratória, manutenção da temperatura corporal normal, tratamento da hipotensão e colapso cardiovascular.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

NICOTINELL TTS é marca registrada NOVARTIS AG - Basileia / Suíça .
NICOTINELL TTS é produzido pela NOVARTIS BIOCIENTÍAS S.A. e comercializado por LABORATÓRIOS BIOSINTÉTICA LTDA.

Laboratórios Biosintética Ltda.
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CGC nº 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira (made in Brazil)





Revenda de produtos KODAK, para a área de
Document Imaging
Representantes KoFILE
Soluções em Microfilmagem e Digitalização

A nossa solução se aplica a documentos de uma forma
geral. já aplicada nas áreas:

Médica

Ensino

Financeira

Comercial



Qualquer dúvida na utilização
Deste produto favor contactar-nos

Telefone: 556-2149

556-3671

557-3815

E-mai: femaderj@iis.com.br

Imborges@femade.com.br

Solicite uma visita para demonstração