



# 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. Aloan  
Luz Carlos Simões  
Márcio 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

Elaine T. Sandoval Peixoto -  
Mariana 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 Departam-  
entos 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 BTNs  
Número avulso e/ou atrasado: 11 BTNs  
Tiragem: 3.000 exemplares

### PROJETO E PRODUÇÃO GRÁFICA

3HR-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

Edison 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. Aloan  
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

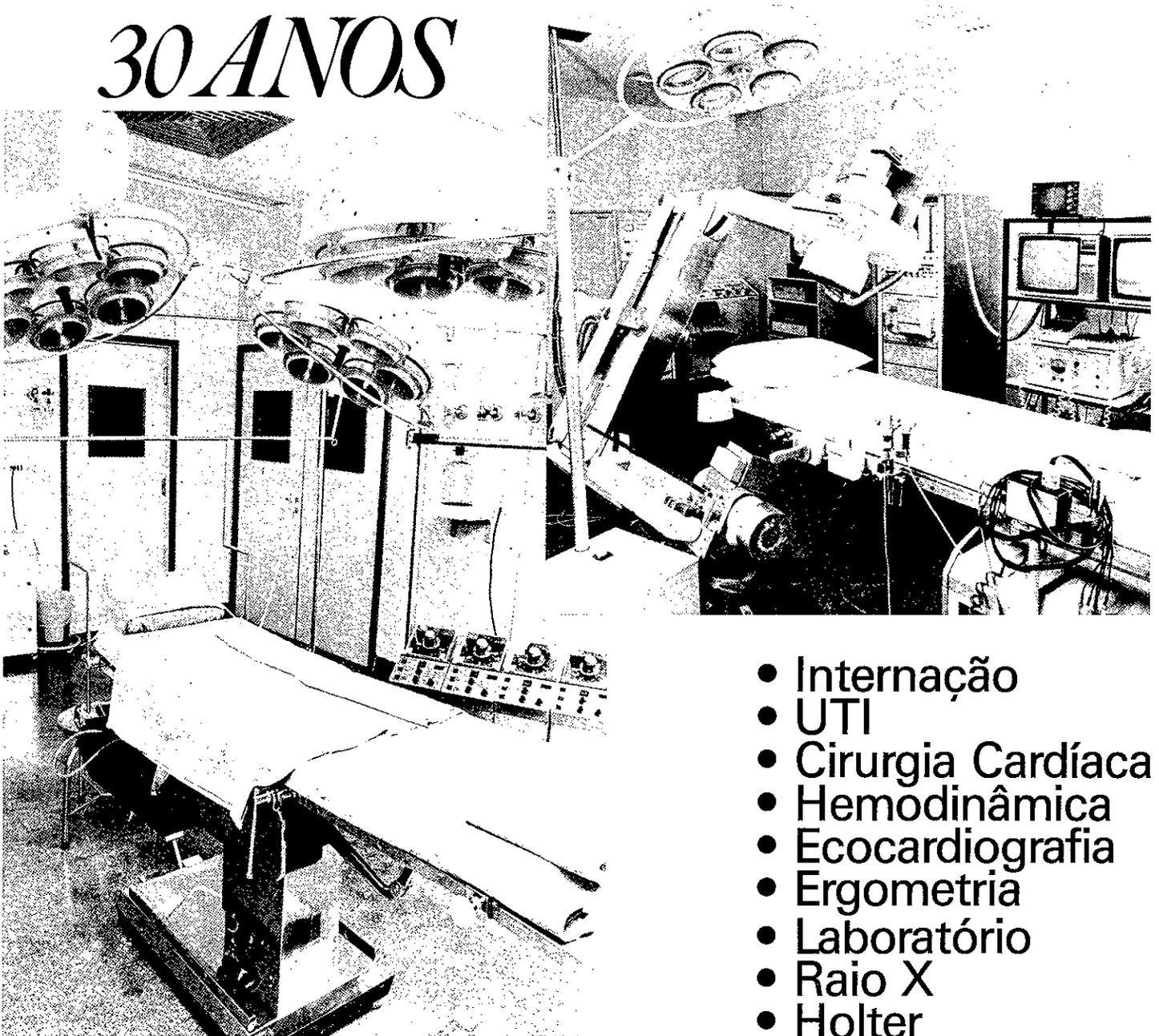
José Balli  
Heitor Cabral Filho  
Eduardo Sérgio Bastos  
Paulo Samuel Santos Filho  
Marco Antonio Cunha

### COMISSÃO DE SAÚDE

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

# Pronto-Socorro Cardiológico

*30 ANOS*



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

*pró  
cardíaco*

# Revista da **SOCERJ**

## Índice

- 73      Editorial — *Editorial*  
*Cinecoronariografia. As indicações persistem?*  
*Coronary arteriography. Are the indications still the same?*  
Mario Salles Netto
- 75      Artigo original — *Original article*  
*Aspectos clínicos e evolutivos da miocardite aguda*  
*Clinical aspects and evolution of acute myocarditis*  
Maria Eliane Campos Magalhães, Francisco Manes Albanesi Filho, Luiz Alberto Christiani, José David Aron Diamant, José Barbosa Filho
- 81      Artigo original — *Original article*  
*Reavaliação das variáveis eletrocardiográficas de hipertrofia ventricular esquerda na sobrecarga hemodinâmica do ventrículo esquerdo da insuficiência mitral crônica*  
*Eletrocardiographic reevaluation of left ventricular hypertrophy in left ventricular surcharge secondary to chronic mitral 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
- 87      Relato de caso — *Case report*  
*Endocardite infecciosa. Evolução clínica precoce*  
*Infective endocarditis. Early clinical outcome*  
Antonio Sergio Cordeiro da Rocha, Paulo R. Dutra da Silva, Valmir Barzan, Paulo J. Moura de Souza, Jorge A. B. Sekeff
- 91      Atualização — *Actualization*  
*Angioplastia transluminal percutânea da artéria subclávia esquerda em um paciente com síndrome do roubo coronária-subclávia*  
*Percutaneous transluminal angioplasty of left subclavian artery in patient with coronary-subclavian steal syndrome*  
Helio R. Figueira, Ronaldo de A. Villela, Pierre Labrunie, Mario Salles Netto, Edison C. Sandoval Peixoto, Júlio César M. Andréa, Eptácio M. Baptista, Rosa Célia P. Barbosa

# 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 a 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 generalizado, 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 encapado, 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 forma 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.

# Editorial

## Cinecoronariografia. As indicações persistem?

### Coronary arteriography. Are the indications still the same?

Mario Salles Netto

Do Hospital Universitário da UFRJ e do Cinecor, RJ.

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

Rev. SOCERJ 2:73-74, 1989.

Há trinta anos F. Mason Sones Jr.<sup>(1)</sup> introduziu na investigação cardiológica a cinecoronariografia. Neste espaço de tempo o procedimento permitiu: certeza no diagnóstico da coronariopatia aterosclerótica obstrutiva, demonstração de espasmo da artéria coronária, identificação das chamadas pontes-miocárdicas, análise detalhada da circulação colateral coronária e comprovação da presença de trombo oclusivo no infarto agudo do miocárdio. É, até o momento, o único método capaz de mostrar com excelente definição de imagem a árvore arterial coronária "in vivo".

Os avanços tecnológicos como: cine-pulsado, intensificador de imagem de césio, projeções axiais facilmente obtidas com aparelhos providos de arco, contraste radiológico de baixa osmolaridade e calibradores computadorizados, não somente melhoraram a qualidade do exame, como diminuindo sua morbidade permitem que grande número de pacientes se submetam ao exame em

regime ambulatorial<sup>(2)</sup>.

Com o advento de novos métodos não invasivos de diagnóstico cardiológico se verificou uma queda na demanda de pacientes cardiopatas ao laboratório de cateterismo cardíaco, especificamente, portadores de lesões orovalvares, cardiopatas congênitos e cardiomiopatas. No entanto, tal não se fez presente em relação aos pacientes com coronariopatia aterosclerótica obstrutiva comprovada ou suspeitada. No grupo composto por pacientes com coronariopatia aterosclerótica obstrutiva comprovada, que se manifesta por angina típica ou angina pós-infarto, há indicação de cinecoronariografia, pois é evidente a presença de isquemia do miocárdio e o exame possibilitará o correto direcionamento terapêutico. Os que sofreram infarto agudo do miocárdio não complicado e permanecem assintomáticos após a alta hospitalar, a pesquisa de "isquemia silenciosa" através da eletrocardiografia dinâmica ou de isquemia induzida por teste ergométrico e cintigrafia miocárdica de esforço com tálpio radioativo é no momento a conduta mais amplamente aceita. Entretanto, uma vez detectado o processo isquêmico, a indicação de cinecoronariografia se impõe<sup>(3)</sup>. Merecem especial atenção os pacientes que o infarto do miocárdio ocorreu sem a presença de onda Q de necrose no eletrocardiograma. O acompanha-

mento destes casos tem mostrado maior freqüência de infarto recorrente e de angina instável comparativamente aos que apresentaram infarto com onda Q<sup>(4)</sup>. Tal fato se deve a menor incidência de obstrução total da artéria coronária na evolução do infarto sem onda Q<sup>(4)</sup>. Cumpre ressaltar que a mortalidade tardia é semelhante em ambas as situações. A cinecoronariografia indicada precocemente determinará a possibilidade e a técnica de revascularização a ser utilizada. Um grupo atualmente em crescimento, é formado pelos que já se submeteram à revascularização cirúrgica do miocárdio ou à angioplastia transluminal coronária. Nestes, o retorno da sintomatologia dolorosa os conduz novamente à cinecoronariografia e ao estudo angiográfico das pontes de safena e de artéria mamária. Os pacientes com síndromes agudas de insuficiência coronária, angina instável e infarto agudo do miocárdio, são os mais recentes freqüentadores do laboratório de hemodinâmica, face à possibilidade terapêutica de precoce revascularização mecânica ou trombolítica após a informação anatómica fornecida pela cinecoronariografia. Mesmo os que são inicialmente tratados clinicamente, visando a estabilização do quadro anginoso ou com trombolítico por via venosa no infarto agudo do miocárdio, deverão realizar o estudo angiográfico precocemente

pois a grave lesão obstrutiva da artéria coronária é a causa etiológica destas síndromes, na grande maioria dos casos.

No grupo em que a coronariopatia aterosclerótica obstrutiva é suspeitada, os atuais métodos não invasivos de diagnóstico, sobretudo a cintigrafia miocárdica de esforço com tálio radioativo, afastando ou confirmando a presença de isquemia do miocárdio, permitirão separar os pacientes a serem encaminhados à cinecoronariografia. Convém no entanto lembrar, que apesar da elevada sensibilidade e especificidade do procedimento com rádioisótopo, há possibilidade de falso-positivos e falso-negativos e de interpretação dificultada pela presença de bloqueio completo de ramo esquerdo, hipertrofia miocárdica e tecido mamário volumoso<sup>(5)</sup>. Nas lesões obstrutivas da via de saída do ventrículo esquerdo<sup>(9)</sup> a nível valvar ou subvalvar, a angina típica é sintoma freqüente, e nesta situação somente a cinecoronariografia poderá identificar a coexistência de coronariopatia aterosclerótica obstrutiva<sup>(6)</sup>.

Em anos recentes, especial atenção se dirige à análise morfológica da placa de ateroma no estudo angiográfico da artéria coronária. Ambrose e col.<sup>(7)</sup> identificaram a lesão excêntrica com bordos irregulares e obstrução intraluminal convexa (lesão excêntrica tipo II) como acompanhante freqüente das síndromes de insuficiência coronária aguda e Ellis e col.<sup>(8)</sup> demonstraram que uma placa de ateroma com superfície rugosa apresenta maior potencial para eventos coronários agudos e especula sobre a utilização de técnicas de revascularização nesta eventualidade, mesmo quando a lesão obstrutiva for inferior a 75% da luz vascular.

Uma visão panorâmica destas três décadas de utilização da cinecoronariografia permite concluir que suas indicações foram ampliadas.

#### Referências bibliográficas:

1. Sones, M. F. Jr.: Cinecoronary arteriography. *Circulation*. 20: 773, 1959.
2. Gensini, G. G.: Coronary arteriography in Braunwald, E.: *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*,

Philadelphia. W. B., Saunders Company, 1980, p. 309.

3. Beller, G. A.; Gibson, R. S.: Risk stratification after myocardial infarction. *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.* 55: 5, 1986.
4. Klein, L. W., Helfant, R. H.: The O wave and non-Q-wave myocardial infarction: differences and similarities. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 29: 205, 1986.
5. Beller, G. A., Gibson, R. S.: Sensitivity, specificity and prognostic significance of noninvasive testing for occult or known coronary heart disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 29: 241, 1987.
6. Green, S. J., Pizzarello, R. A., Padmanabhan, V. T., Ong, L. Y., Hall, M. H., Tortolani, A. J.: Relation of angina pectoris to coronary disease in aortic valve stenosis. *Am. J. Cardiol.* 55: 1063, 1985.
7. Ambrose, J. A., Winters, S. L., Stern, A.: Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 5: 609, 1985.
8. Ellis, S., Alderman, E. L., Chair, K., Wright, A.; Bourassa, M., Fisher, L.: Morphology of left anterior descending coronary territory lesions as a predictor of anterior myocardial infarction: a CASS Registry study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 13: 1481, 1989.

## 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**

# Aspectos clínicos e evolutivos da miocardite aguda

## Clinical aspects and evolution of acute myocarditis

Maria Eliane Campos Magalhães, Francisco Manes Albanesi Filho, Luiz Alberto Christiani, José David Aron Diamant, José Barbosa Filho

Trabalho realizado no Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

Endereço para correspondência: Maria Eliane C. Magalhães. Serviço de Cardiologia. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Av. 28 de Setembro, 77. CEP 20551. Rio de Janeiro, RJ.

Rev. SOCERJ 2:75-80, 1989.

### Resumo

Foram estudados 27 pacientes portadores de miocardite aguda quanto aos aspectos diagnósticos e evolutivos. Destes 15 eram do sexo masculino e 12 do feminino com idades variando de 15 meses a 30 anos ( $\bar{X} = 6,1$ ). Todos desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva, alterações eletrocardiográficas e radiológicas na fase aguda. Quanto a evolução 12 pacientes (44,4%) estão em acompanhamento ambulatorial, 12 (44,4%) foram perdidos de observação e 3 (11,2%) faleceram.

Quanto aos pacientes acompanhados no ambulatório o tempo de seguimento variou de 15 dias a 18 anos com média de 4,6 anos, 6 (50%) não estão fazendo uso atual de medicação e apresentam radiografia de tórax normal, tendo 3 (50%) normalizando também o eletrocardiograma. Nos pacientes em uso de medicação, 3 normalizaram a área cardíaca (50%) e todos apre-

sentam alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas.

Os óbitos foram devidos a choque cardiogênico. Em nenhum paciente foi detectado tromboembolismo.

### Introdução

Miocardites são processos inflamatórios que acontecem no miocárdio. Diversos são os agentes etiológicos implicados na sua gênese, entre os quais se destacam as bactérias, parasitos e vírus<sup>(1)</sup>.

Têm-se dado muita ênfase à etiologia viral nas formas agudas, muitas vezes não diagnosticadas, sendo por esta razão englobadas como miocardites de natureza idiopática<sup>(1)</sup>. Isto na verdade reflete a grande dificuldade de provar a natureza viral do agente agressor<sup>(2)</sup>.

No homem grande número de viroses pode se acompanhar de miocardite mas as enteroviroses são as mais frequentes. Dentre elas, o coksackie B é especialmente cardiotrópico e costuma ter caráter epidêmico em determinadas estações do ano (verão e outono). Coksackie A e echovirus também causam lesão inflamatória ao miocárdio, porém em menor frequência. Pode também haver comprometimento miocárdico durante infecções sistêmicas com polivírus ou adenovírus ou como consequência de rubéola congênita<sup>(1,3)</sup>. Miocardite associada a varicela é incomum e tem curso benigno<sup>(1,2)</sup>. Herpes, particularmente her-

pes simplex, citomegalovírus e Epstein-Barr podem ocasionalmente lesar o miocárdio. Infecções por mixovírus, como influenza, são capazes de provocar dano miocárdico, às vezes fatal<sup>(3)</sup>. Hepatite infecciosa pode estar associada com miocardite de infecção benigna. Infecções por arbovírus, como dengue, podem também resultar em miocardite<sup>(1,3,4)</sup>.

Embora sejam muitas as evidências, o diagnóstico clínico é feito excluindo-se patologias cardíacas prévias, como cardiopatias reumática, isquêmica e doença vascular pulmonar ou sistêmica<sup>(5)</sup> e o elemento inquestionável para o diagnóstico é o isolamento do agente infeccioso. O achado anatômico pode variar desde infiltração intersticial por células inflamatórias entre as miofibrilas até necrose das células miocárdicas, focal ou difusa, o que determinará o curso benigno ou grave da doença. Outros fatores também são importantes, tais como a patogenicidade intrínseca dos diferentes tipos de vírus e fatores que influenciam a suscetibilidade do hospedeiro<sup>(1)</sup>, permanecendo, até os dias atuais, a discussão sobre como se processa a lesão miocárdica, se através da invasão direta ou de mecanismos auto-imunes<sup>(1,4)</sup>. O equilíbrio entre esses vários fatores determinará as manifestações morfológicas, hemodinâmicas, eletrofisiológicas e clínicas das miocardites.

O objetivo deste estudo foi reali-

zar avaliação longitudinal de uma população portadora de miocardite aguda, quanto a evolução pós insuficiência cardíaca, para óbito, regressão dos sintomas e normalização da área cardíaca.

### Material e métodos

Foram estudados 27 pacientes portadores de miocardite aguda, sendo 15 (55,6%) do sexo masculino e 12 (44,4%) do sexo feminino. Dezesete eram brancos (62,9%) e 10 (37,1%) não brancos. A idade, à época do diagnóstico, variou de 15 meses a 30 anos com média de 6,1 anos.

O diagnóstico de miocardite aguda foi realizado baseando-se nos seguintes critérios: (1) história recente de doença viral, (2) ausência de doença cardíaca pré-existente, (3) taquicardia persistente desproporcional à febre, (4) aparecimento súbito de arritmias e/ou distúrbio da condução e (5) aparecimento súbito e inexplicável de aumento de área cardíaca ou instalação de insuficiência cardíaca.

Os pacientes foram submetidos a terapêutica convencional para insuficiência cardíaca com digital, diuréticos e/ou vasodilatadores além de medidas higiênico-dietéticas. Todos realizaram exames complementares na fase aguda da doença, no período da alta hospitalar e periodicamente na fase de seguimento (ambulatorial). Os exames realizados foram hemograma completo, EAS, eletrocardiograma, telerradiografia de tórax em pósterio-anterior (PA) e perfil esquerdo (PE) e ecocardiograma uni e bidimensional.

### Resultados

Os sintomas mais freqüentes relatados em nossa série foram a dispnéia (90%), adinamia (85%) e palpitações (70%). Ao exame físico foram observados febre (100%), taquicardia (90%), galope (90%), estertores pulmonares (85%) e hepatomegalia (60%). Sopros foram registrados em menor número de pacientes (25%).

Quanto à etiologia verificamos que em oito casos a miocardite esteve relacionada a pneumopatia aguda, em seis a síndrome gripal, causa indeterminada foi observada em seis casos, gastroenterite, encefalite e sep-

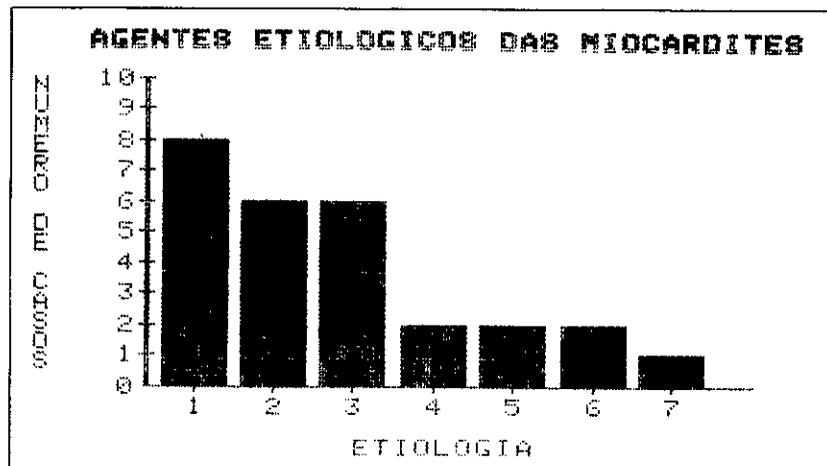


Fig. 1. Comprometimento infeccioso inicial nos 27 casos de miocardite: 1 – Pneumopatia aguda; 2 – Síndrome gripal; 3 – Causa indeterminada; 4 – Gastroenterite; 5 – Encefalite; 6 – Septicemia e 7 – Impetigo.

ticemia em dois e impetigo em 1 paciente (Fig. 1).

Os hemogramas evidenciaram processo infeccioso agudo com leucocitose moderada e desvio para a esquerda. Enzimas não foram dosadas. Os demais exames laboratoriais (bioquímica, EAS) foram inespecíficos.

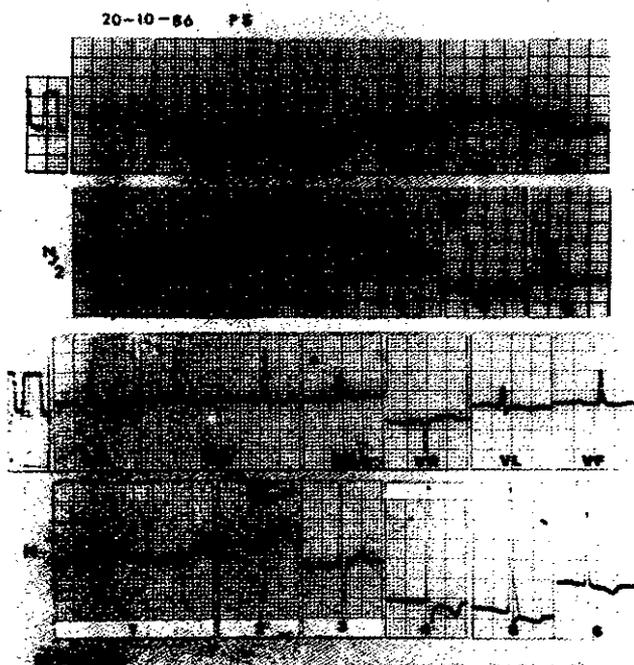
O eletrocardiograma realizado na fase aguda mostrou, na grande maioria dos casos, alterações da repolarização ventricular (88,8%) seguido de taquicardia sinusal (66,6%), sobrecarga ventricular esquerda (59,3%), sobrecarga atrial esquerda (33,3%) e sobrecarga ventricular direita (7,4%). Padrão eletrocardiográfico sugerindo necrose miocárdica foi observado em dois pacientes (7,4%) e bloqueio incompleto de ramo direito também foi notado em dois casos (7,4%). Bloqueio atrioventricular de 1º grau, bloqueio de ramo esquerdo e arritmias (taquicardia paroxística supraventricular e batimentos ectópicos ventriculares) foram encontrados em um paciente (3,7%) (Figs. 2 e 3).

A telerradiografia do tórax revelou área cardíaca normal em apenas três casos (11,1%) enquanto cardiomegalia foi observada em 24 (88,9%) sendo: 12 (44,4%) no grau II; 10 (37,1%) no grau III e dois (7,4%) no grau IV (Figs. 4 e 5).

Em apenas oito casos (29,6%) foi realizado ecocardiograma uni e bidimensional na fase aguda da doença e todos se encontravam alterados: com aumento das dimensões do ventrículo esquerdo em 100%, do átrio esquerdo em 50%, hipocinesia difusa em 87,5% e derrame pericárdico em 50% (Figs. 6 e 7).

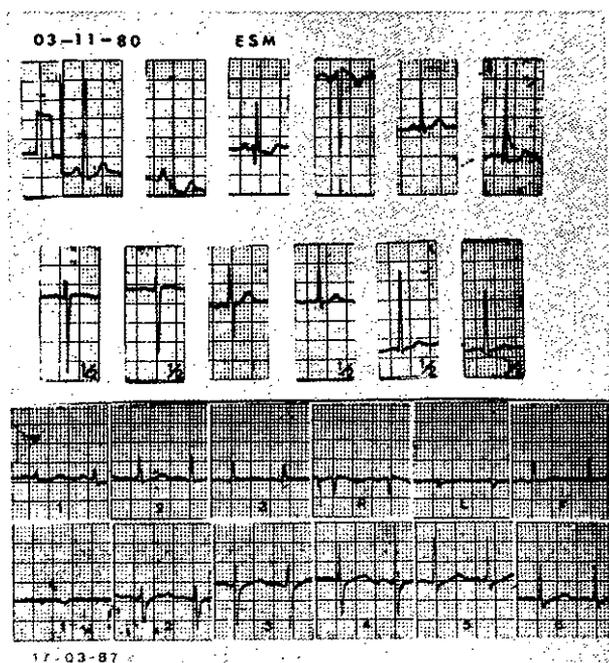
Após a alta hospitalar os pacientes foram acompanhados em regime ambulatorial com consultas periódicas, sendo reavaliados quanto à melhora clínica e alterações evolutivas observadas ao eletrocardiograma, radiografia do tórax e ecocardiograma. Assim, houve persistência de alterações eletrocardiográficas em grande número de casos (70,8%) sendo a sobrecarga ventricular esquerda a mais freqüente (41,6%). Alterações na repolarização ventricular ainda estavam presentes em nove casos (37,5%), taquicardia sinusal foi encontrada em cinco pacientes (20,8%), sobrecarga atrial esquerda em três (12,5%) e bloqueio incompleto do ramo direito e sobrecarga ventricular direita em dois casos (8,3%). Um paciente apresentava baixa voltagem (4,2%) (Figs. 2 e 3).

Houve normalização da área cardíaca, a telerradiografia do tórax, em 15 pacientes (62,5%). Os nove restantes (37,5%) dois tinham cardiomegalia grau I, cinco grau II, e dois



**Fig. 2.** Eletrocardiograma, da paciente P. S., revelando, na fase aguda, taquicardia sinusal (110 bat/min), sobrecarga atrial e ventricular esquerda e alterações da repolarização ventricular. Quinze meses após a frequência cardíaca caiu para 78 b.p.m. porém persistiram as alterações da repolarização ventricular.

**Fig. 3.** Eletrocardiograma, da menor E. S. M., mostrando regressão do padrão de sobrecarga ventricular esquerda após 76 meses.



grau III (Figs. 4 e 5).

O ecocardiograma dos pacientes, nesta fase, foi normal em seis (50%). Aumento das dimensões do ventrículo esquerdo e hipocinesia global foram encontrados em todos. Aumento das dimensões do átrio esquerdo ainda eram evidentes em dois pacientes (16,6%) (Fig. 6 e 7).

Quanto à avaliação longitudinal, 12 pacientes (44,5%) estão sendo acompanhados ambulatorialmente com consultas periódicas, três (11%) faleceram e 12 (44,5%) perderam o contato com o ambulatório (Fig. 8).

Dos pacientes em seguimento ambulatorial, seis (50%) utilizam o digital e todos possuem alterações eletrocardiográficas (alteração da repolarização ventricular — quatro; sobrecarga ventricular esquerda — quatro; sobrecarga atrial esquerda — três e sinais de necrose — um). Na telerradiografia de tórax 50% apresentam área cardíaca normal e os restantes cardiomegalia graus I e II. O ecocardiograma revelou aumento do ventrículo esquerdo de grau variável com hipocinesia de suas paredes.

No grupo que não estava em uso de digital, três (50%) tinham o eletrocardiograma normal e os outros alteração da repolarização ventricular sendo em um associada a bloqueio incompleto do ramo direito. A área cardíaca avaliada pela telerradiografia do tórax era normal em todos os pacientes. O ecocardiograma somente foi utilizado em dois pacientes tendo em ambos persistido o aumento das dimensões do ventrículo esquerdo.

Não foram observados episódios detectáveis de tromboembolismo.

## Discussão

As miocardites representam processo inflamatório do músculo cardíaco que podem apresentar evolução aguda, por vezes fulminante, ou cursar de forma subclínica se manifestando, mais tardiamente, com quadro clínico em tudo semelhante à forma primária da cardiomiopatia dilatada<sup>(1)</sup>.

Basicamente a gravidade da doença é determinada pelo binômio idade do paciente e virulência e patogenicidade do agente agressor<sup>(1,2)</sup>.

Assim, enquanto nas crianças as manifestações clínicas são mais exuberantes, nos adultos a miocardite pode ter exteriorização menos florida, podendo, inclusive, passar despercebida<sup>(3,4)</sup>. Neste sentido, tem-se observado que a incidência e a gravidade das miocardites por coxsackie B são maiores nas crianças que nos adultos<sup>(1,4)</sup>.

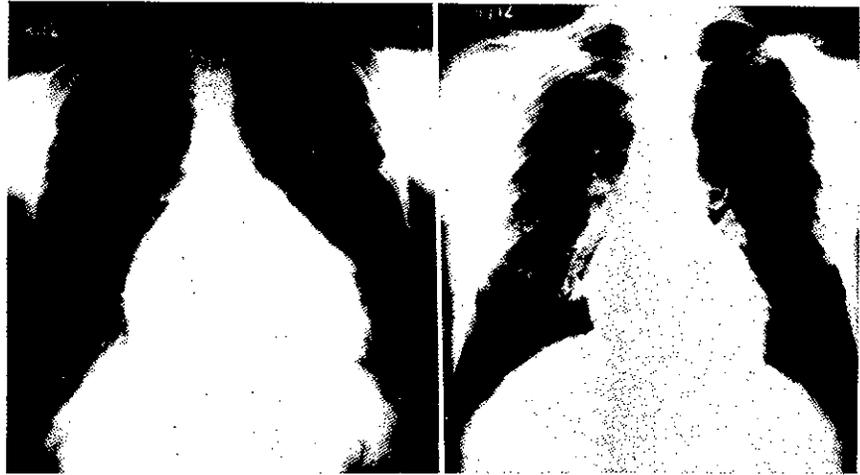
Do ponto de vista clínico podemos observar que tanto os sinais como os sintomas podem ser divididos em dois grandes grupos: no primeiro estariam aqueles relacionados com a própria infecção, ou inespecíficos, no segundo os relacionados com a agressão miocárdica ou específicos.

As manifestações inespecíficas (febre, anorexia, adinamia, palpitações, mialgias, artralguas, náuseas, diarreia e tosse) foram freqüentes e precoces, colocaram em evidência, a natureza infecciosa do processo e confirmaram as observações de outros investigadores<sup>(3,5)</sup>.

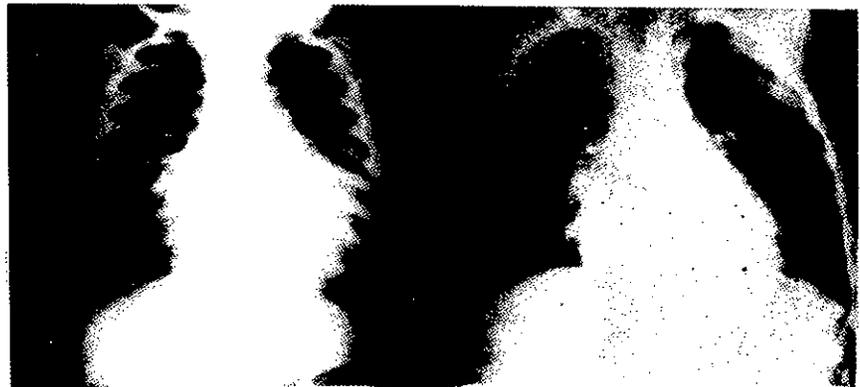
Tem-se observado que a taquicardia desproporcional à febre, o galope, a cardiomegalia e a dor precordial representam as manifestações específicas mais freqüentemente observadas na miocardite<sup>(1,3,5)</sup>. Com exceção da dor torácica, que só foi vista em um paciente, os demais sinais foram encontrados em 90% dos doentes estudados. A taquicardia, o galope e a cardiomegalia têm explicação óbvia, isto é, representam sempre grau maior ou menor de falência cardíaca. A dor tem sido atribuída a pericardite associada e/ou a isquemia miocárdica conseqüente a baixo fluxo coronário<sup>(3,4)</sup>.

O exame físico da fase inicial costuma ser pouco elucidativo e nos possibilita, na grande maioria dos casos, tão-somente, o diagnóstico do quadro infeccioso. A taquicardia sinusal tem sido observada com certa freqüência<sup>(3)</sup> e quando desproporcional à febre, como assinalamos anteriormente, deve ser considerada de valor específico para o diagnóstico da doença. Este achado foi de grande significância visto ter sido registrado em 90% dos doentes estudados.

O atrito pericárdico (secundário à pericardite associada) como os fenô-



**Fig. 4.** Telerradiografia de tórax em pósterio-anterior, revelando cardiomegalia durante a fase de miocardite aguda que evoluiu para normalização da área cardíaca após 15 meses.



**Fig. 5.** Radiografia de tórax em pósterio-anterior, mostrando redução da cardiomegalia de grau IV para grau I após 15 meses.

menos embólicos, embora não os tenhamos observado, costumam ocorrer nestes pacientes. Se por um lado o atrito não altera significativamente o prognóstico, o tromboembolismo, tanto pulmonar como sistêmico, pode tumultuar a evolução e, não raro, levar ao êxito letal<sup>(3)</sup>.

A insuficiência cardíaca franca se instala nas miocardites mais graves, freqüentemente acompanhadas de grandes cardiomegalias e por vezes refratárias ao tratamento convencional. Este quadro não pôde ser observado em alguns dos doentes estudados, confirmando a possibilidade deste tipo de evolução<sup>(1,3)</sup>.

Dentro do quadro de descompensação cardíaca a falência ventricular esquerda é a mais comum, tendo predominado sobre a biventricular. A dispnéia é a sua conseqüência natural embora possa ser confundida com pneumopatia, impondo-se, precocemente, diagnóstico diferencial<sup>(3,4)</sup>. O reconhecimento do processo infeccioso pulmonar, que acometeu 29,6% dos pacientes de nossa série, é de maior importância visto que, é associação freqüente e pode agravar o estado hemodinâmico destes pacientes dificultando o equilíbrio circulatório.

Sopros de insuficiência mitral e/ou

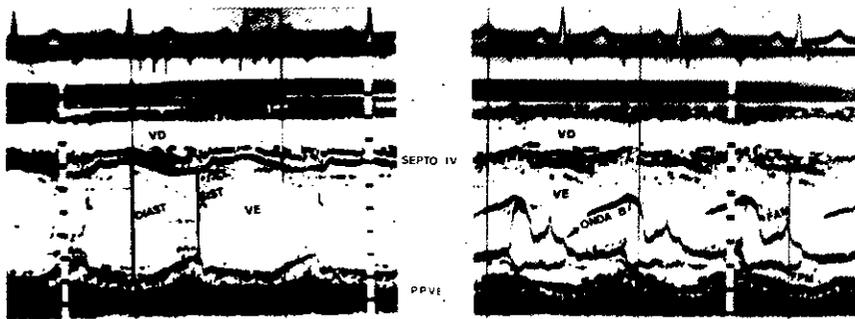


Fig. 6. Ecocardiograma na fase aguda, mostrando: aumento dos diâmetros sistólicos do ventrículo esquerdo, além de hipocinesia septal, presença de onda B no folheto anterior da mitral.

Evoluiu (Fig. 6B), em 15 meses, com desaparecimento da onda B e melhora da contratilidade septal.

Fig. 7. Ecocardiograma evolutivo 15 meses após evidenciando desaparecimento da onda B e melhora da contratilidade septal.

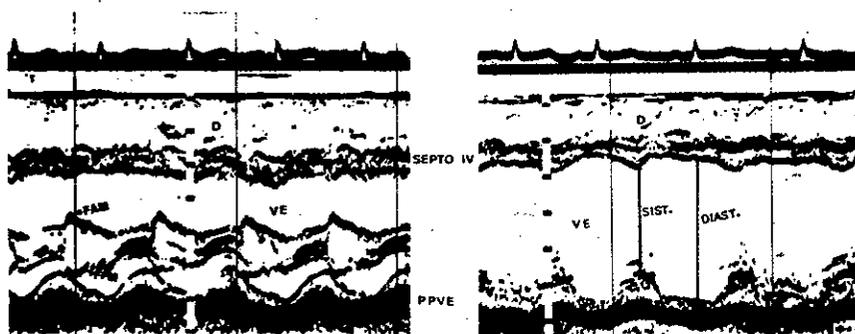
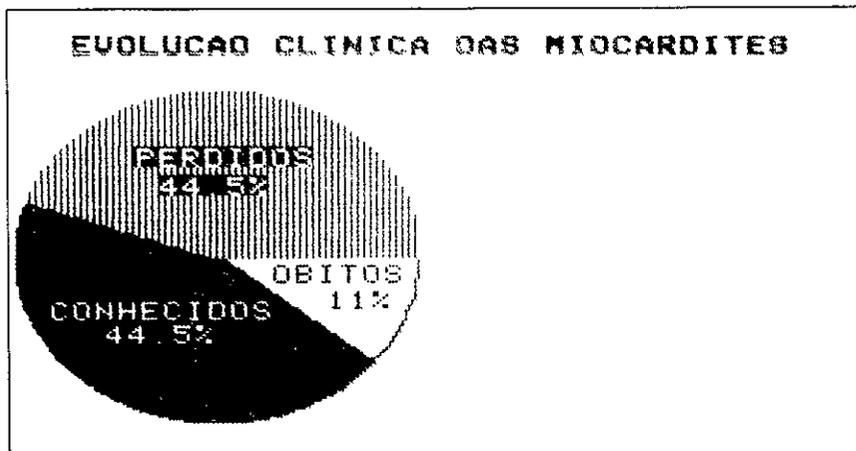


Fig. 8. Avaliação longitudinal de 27 pacientes com miocardite estando em acompanhamento ambulatorial (conhecidos) 44,5%, tendo ocorrido óbito em 11% e perdidos de observação por não serem localizados por busca ativa 44,5%.



tricúspide, hepatomegalia e edema periférico, ainda que menos freqüentes, podem ser encontrados<sup>(3)</sup>.

O choque cardiogênico, embora de observação rara, acometeu três (11%) dos pacientes e representou, sempre, complicação fatal.

Arritmias ou distúrbios da condução na vigência de doença infecciosa, em especial de natureza viral, devem nos alertar para a possibilidade de comprometimento do coração. Na presente série um paciente apresentou taquicardia paroxística supra-ventricular como manifestação inicial da doença e, ocasionalmente, registraram-se batimentos ectópicos ventriculares.

O eletrocardiograma, em especial os registros seriados, é usualmente anormal e de grande valor diagnóstico. Neste sentido os complexos QRS podem se mostrar de baixa voltagem, o segmento ST pode estar supra ou infradesnívelado e a onda T achatada ou invertida<sup>(3,4)</sup>. Embora tenhamos constatado a maioria destas alterações, chamaram atenção, pela sua freqüência, os distúrbios da repolarização ventricular, taquicardia sinusal e a sobrecarga atrial e ventricular esquerda. Por sua vez, os distúrbios da condução, do ritmo e complexos de baixa voltagem apresentaram incidência bem menor do que a habitualmente encontrada na literatura<sup>(1,3,5)</sup>.

Área cardíaca aumentada foi encontrada em 88,9% dos pacientes estudados. Estes números são semelhantes ao de outros autores e representam a gravidade da hipertrofia excêntrica e ou do derrame pericárdico<sup>(1-3)</sup>.

O estudo ecocardiográfico tem possibilitado a análise mais adequada da função ventricular e a verificação da existência ou não de derrame pericárdico<sup>(3,4)</sup>. Todos os pacien-

Fig. 8. Avaliação longitudinal de 27 pacientes com miocardite estando em acompanhamento ambulatorial (conhecidos) 44,5%, tendo ocorrido óbito em 11% e perdidos de observação por não serem localizados por busca ativa 44,5%.

tes que foram submetidos à investigação ecocardiográfica mostraram comprometimento da contratilidade miocárdica, e em quatro foi visibilizado derrame pericárdico.

O seguimento destes pacientes<sup>(3)</sup> tem mostrado que até 90% podem ter significativa melhora clínica e desaparecimento ou atenuação das anormalidades eletrocardiográficas e radiológicas, podendo, no entanto, permanecer, de forma expressiva, as anomalias ecocardiográficas. Em nossa série, estas observações foram confirmadas e demonstraram o valor do ecocardiograma no acompanhamento destes doentes.

Cabe-nos finalmente fazer uma breve revisão dos achados concernentes ao destino destes pacientes.

Recentes estudos com biópsias do miocárdio<sup>(6,7)</sup> têm demonstrado que muitos doentes com a forma primária de cardiopatia dilatada apresentam infiltrado intersticial de células inflamatórias, do tipo mononucleada. Estes achados têm sido verificados tanto em adultos<sup>(4,8)</sup> como em crianças<sup>(6)</sup> sem história prévia de infecção, que pudesse evoluir com miocardite.

Estas observações têm levantado sérias polêmicas em torno de etiopatogenia da cardiomiopatia dilata-

da, admitindo alguns autores que esta cardiopatia pode estar relacionada com a forma crônica da miocardite ativa<sup>(1,7,8)</sup>.

### Summary

Twenty seven patients with acute myocarditis were studied from the diagnostic and follow-up aspects.

Fifteen patients were male and the age range from 15 months to 30 years (mean 6.1 years).

All patients developed in the acute phase, congestive heart failure, electrocardiographic and radiological abnormalities.

Twelve patients (44.5%) have been followed in our out patient department, 12 (44.5%) were lost for follow-up and three (11.2%) died.

The follow-up of the patients range from 15 days to 18 years (mean 4.6 years). Six patients (50%) are without medication, three have a normal heart size and the electrocardiogram show no abnormalities.

Of the patients in use of digitalis, three (50%) have a normal heart size but all shows electrocardiographic and echocardiographic alterations.

Three died in cardiogenic shock and thromboembolism was not observed.

### Referências bibliográficas

1. Reyes, P. M.; Lerner, M. A.: Coxsackievirus myocarditis — With special reference to acute and chronic effects. *Prog. Cardio. Disease* 27: 373, 1985.
2. Herdy, G. V. H.; Coelho, A. P.; Pinheiro, I. A. F.; Silva, J. J. P.; Lopes, V. G. S.: Miocardites infecciosas. Sinais eletrocardiográficos e anatomopatológicos de necrose miocárdica. *Arq. Bras. Med.* 60: 203, 1986.
3. Bengtsson, E.; Lambeager, B.: Five-year follow-up of cases suggestive of acute myocarditis. *Am. Heart J.* 72: 751, 1966.
4. Ayuthya, P. S. N.; Jayavasu, V. S.; Pongpenich, B.: Cocksackie group B virus and primary myocardial disease in infants and children. *Am. Heart J.* 83: 311, 1974.
5. Abelmann, W. H.: Classification and natural history of primary myocardial disease. *Prog. Cardio. Disease* 27: 73, 1984.
6. Cambridge, G.; McArthur, C. G. C.; Waterson, A. P.: Antibodies to cocksackie B viruses in congestive cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 41: 692, 1979.
7. Billingham, M.: Acute myocarditis: A diagnostic dilemma. *Br. Heart J.* 56: 6, 1987.
8. Fowlws, R. E.; Mason, J. W.: Role of cardiac biopsy in the diagnosis and management of cardiac disease. *Prog. Cardio. Disease* 27: 153, 1984.

## Assine a Revista da Socerj.

### Fique sempre bem informado.

# 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 mitral crônica

## Eletrocardiographic revaluation of left ventricular hypertrophy in left ventricular surcharge secondary to chronic mitral 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 de Hemodinâmica do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras, INAMPS, R.J.

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, R.J. (021) 275-0396 e (021) 286-4242.

Rev. SOCERJ 2:81-86, 1989.

### Resumo

Foram estudados 44 pacientes, todos cateterizados, sendo 15 portadores de insuficiência mitral crônica (IM), e 29 normais. Fez-se a comparação do ECG na IM com os normais e das variáveis eletrocardiográficas

com a massa ventricular esquerda (massa ventricular).

Foram estudados  $\Delta$ QRS, deflexão intrinsecóide, duração do QRS, S de  $V_1$ , S de  $V_2$ , R de  $V_5$ , R de  $V_6$ , maior amplitude precordial, maior amplitude periférica, índice de Sokolow,  $\Delta T$ , índice de Lewis, índice de White-Bock e critério de pontos de Romhilt.

Quando comparou-se o ECG na IM com os normais todas as variáveis estudadas diferenciaram os grupos com exceção da maior amplitude periférica, duração de QRS e  $\Delta T$ .

O índice de Sokolow apresentou razoável sensibilidade e a maior amplitude precordial, apresentou boa sensibilidade. O critério de pontos de Romhilt apresentou sensibilidade baixa mas boa especificidade. Quando fez-se o diagnóstico de hipertro-

fia ventricular esquerda (HVE) apenas pela alteração de uma variável estudada a sensibilidade foi muito boa mas a especificidade veio para 50%.

A correlação do ECG de HVE com a massa ventricular esquerda foi praticamente inexistente na IM, só havendo correlação com a amplitude do S de  $V_2$ .

Concluímos ser o ECG importante e confiável no diagnóstico da HVE na IM, mas haver pouca correlação com a massa ventricular apesar da importante alteração eletrocardiográfica e, ainda, ser razoável a sensibilidade do índice de Sokolow e boa a da maior amplitude precordial acima de 30 mm, e ressaltamos a pouca sensibilidade do critério de pontos de Romhilt apesar da sua ótima especificidade e a boa 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). 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 átrio esquerdo, as alterações da repolarização ventricular do tipo "padrão de esforço" e o desvio do eixo elétrico médio do QRS (âQRS) 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.<sup>(1)</sup>

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 mitral (IM), bem como determinar as variáveis, que diferenciam o ECG de um grupo de normais do grupo com IM, 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 44 pacientes.

O 1.º grupo constava de 15 pacientes portadores de IM, 7 do sexo masculino e 8 do sexo feminino, com idade variando entre 11 e 72 anos (média de  $30 \pm 16$ ).

O 2.º 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  $45 \pm 9$ ) 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 3.º grupo (grupo controle normal I) era formado por 16 pacientes, 8 do sexo masculino e 8 do sexo feminino, na faixa etária de 20 a 40 anos (média de  $30 \pm 7$ ), assintomáticos e com dados clínicos, radiológicos e eletrocardiográficos normais.

Todos os pacientes foram submetidos a estudos eletrocardiográfico e hemodinâmico, exceto os pacientes do 3.º grupo (normal I) 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.
- Critérios de amplitude: no plano frontal foram medidos o índice de Lewis<sup>(2)</sup> e de White-Bock<sup>(3)</sup> e a maior amplitude registrada nesse plano. No plano horizontal mediu-se a onda S de  $V_1$  e  $V_2$ , a onda R de  $V_5$  e  $V_6$ , o índice de Sokolow e Lyon<sup>(4)</sup> e a maior amplitude registrada nesse plano.

O índice de Lewis<sup>(2)</sup> consiste na soma da amplitude da onda R de  $D_1$  e da onda S de  $D_3$  menos a soma da amplitude da onda S de  $D_1$  e da onda R de  $D_3$ .

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

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

O índice de White-Bock<sup>(3)</sup> é obtido somando-se a maior positividade de  $D_1$  com a maior negatividade de  $D_3$ . Resultados de 1,5 a 3 mV são considerados normais.

O critério de Sokolow e Lyon<sup>(4)</sup> consiste na soma da amplitude da onda S de  $V_1$  com a onda R de  $V_5$  ou  $V_6$ . Resultados acima de 35 mm evidenciam HVE.

- Eixo elétrico médio da onda T (âT) medido no plano frontal.

- Tempo de ativação ventricular ou tempo de aparecimento da deflexão intrinsecóide<sup>(5)</sup> 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<sup>(6,7)</sup>, no qual a fase negativa da onda P em  $V_1$ , ocupa mais de 1 unidade Ashman (0,04mV.S).

- Critério de pontos de Romhilt<sup>(8,9)</sup> que consiste de 6 índices aos quais são atribuídos pontos: o crescimento do átrio esquerdo estabelecido pelo índice de Morris<sup>(6,7)</sup> recebe 3 pontos, assim como a presença de amplitude maior ou igual a 30mm no plano horizontal para o S de  $V_1$  e  $V_2$  ou R de  $V_5$  e  $V_6$  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 de digital quando valem apenas 1 ponto. Os desvios do eixo elétrico médio do QRS para a esquerda, além de  $-30^\circ$  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 feita 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 cé-sio e filmados a razão de 30 quadros por segundo através de uma câmara ARRITECNO.

Os cálculos de volume foram efetuados através do método área comprimento monopiano em OAD, Kasser e Kennedy<sup>(10)</sup> e Kennedy e col.<sup>(11)</sup> modificando o método de Sandler e col.<sup>(12)</sup> 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 + 8,4cm<sup>3</sup>, sendo então determinados os volumes verdadeiros os quais somente então serão corrigidos para a magnificação conseqüente à emissão de raios não paralelos.

A massa ventricular foi obtida pela fórmula de Rackley e col.<sup>(13)</sup>.

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:

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

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

Valor preditivo positivo =

$$= \frac{VP}{VP + FP} \cdot 100$$

Valor preditivo negativo =

$$= \frac{VN}{VN + FN} \cdot 100$$

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)<sup>(14-17)</sup>.

O mesmo teste foi utilizado para a comparação de médias das massas ventriculares dos grupos estudados<sup>(14-17)</sup>.

Calculou-se ainda o coeficiente de correlação linear ( $r_1$ ) de Pearson<sup>(14,16,17)</sup>, 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 logarítmicos 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<sup>(14)</sup> para testar os resultados<sup>(18,19)</sup>.

### 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 IM está na tabela II e apenas não diferenciou os grupos a maior amplitude periférica.

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

### Discussão

Barros Filho e col.<sup>(20)</sup> mostraram uma boa correlação entre a massa ventricular e as variáveis eletrocardiográficas na insuficiência aórtica crônica (IA) o que não ocorreu na IM. Peixoto e col.<sup>(21)</sup> mostraram boa correlação com a massa ventricular na IA, a seguir, na EA e sendo praticamente inexistente essa correlação na IM<sup>(22,23)</sup>.

Holt e col.<sup>(24)</sup> estudaram a massa de músculo ventricular esquerdo eletricamente ativa e correlacionaram com a massa ventricular determinada por angiocardiografia 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.<sup>(25)</sup> 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, porém pouco sensível no reconhecimento da HVE.

Devereux e col.<sup>(26)</sup> mostraram que havia correlação estatisticamente significativa entre a massa ventricular e

**TABELA I**

**Estudo da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e exatidão das variáveis eletrocardiográficas na insuficiência mitral crônica**

Variáveis	VP	VN	FP	FN	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Exatidão
ΔQRS (°)	0	2	0	13	0%	100%	0%	13%	13%
Deflexão intrinsecóide	1	2	0	12	8%	100%	100%	14%	20%
Duração do QRS	0	2	0	13	0%	100%	0%	13%	13%
S de V <sub>1</sub> ≥30mm	1	2	0	12	8%	100%	100%	14%	20%
S de V <sub>2</sub> ≥30mm	3	2	0	10	23%	100%	100%	17%	33%
R de V <sub>5</sub> ≥30mm	9	2	0	4	69%	100%	100%	33%	73%
R de V <sub>6</sub> ≥30mm	4	2	0	9	31%	100%	100%	18%	40%
Maior ampl. prec. ≥30mm	11	2	0	2	85%	100%	100%	50%	87%
Maior ampl. perif. ≥30mm	1	2	0	12	8%	100%	100%	14%	20%
Índice de Sokolow ≥35mm	9	1	1	4	69%	50%	90%	20%	67%
Índice de Lewis >17mm	0	2	0	13	0%	100%	0%	13%	13%
Índice de White-Bock >30mm	1	2	0	12	8%	100%	100%	14%	20%
Romhilt (4 pontos)	5	2	0	8	38%	100%	100%	20%	47%
Romhilt (5 pontos)	2	2	0	11	15%	100%	100%	15%	20%
HVE (algum critério)	12	1	1	1	92%	50%	92%	50%	87%

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 mitral crônica**

Variáveis	Normais n. 16	IM n. 15	t	p
ΔQRS (°)	49 ± 20	29 ± 28	2,2574	<0,05
Deflexão intrinsecóide (seg)	0,034 ± 0,005	0,039 ± 0,005	2,6930	<0,02
Duração do QRS (seg)	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,01	1,5017	<0,20 ns
S de V <sub>1</sub> (mm)	9 ± 3	15 ± 9	2,2398	<0,05
S de V <sub>2</sub> (mm)	11 ± 5	19 ± 10	3,0080	<0,01
R de V <sub>5</sub> (mm)	14 ± 4	31 ± 11	5,6038	<0,001
R de V <sub>6</sub> (mm)	13 ± 3	25 ± 9	4,9275	<0,001
Maior ampl. prec. (mm)	17 ± 4	37 ± 11	6,7316	<0,001
Maior ampl. perif. (mm)	11 ± 2	13 ± 5	0,9116	<0,40 ns
Índice de Sokolow (mm)	24 ± 5	46 ± 18	4,8943	<0,001
ΔT (°)	38 ± 18	37 ± 45	0,1355	>0,90 ns
Índice de Lewis (mm)	1 ± 7	7 ± 9	2,0630	<0,05
Índice de White-Bock (mm)	7 ± 3	12 ± 8	2,4790	<0,02
Romhilt (pontos)	0 ± 0	3 ± 2	5,7253	<0,001

IM — insuficiência mitral, Maior ampl. perif. — maior amplitude periférica, Maior ampl. prec. — maior amplitude precordial, n — número de pacientes, Romhilt — critério de pontos de Romhilt.

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-Lyon. Não houve, entretanto, correlação de significado entre o mesmo índice de Sokolow-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 tórax.

Murphy e col.<sup>(27)</sup> ao reavaliarem

critérios eletrocardiográficos de HVE encontraram, para os métodos utilizados, uma sensibilidade que entre 57 e 66% e uma especificidade que variou entre 85 e 93%.

Kafka e col.<sup>(28)</sup> afirmam ser possível diagnosticar a HVE em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo através critérios de voltagem e des-

**TABELA III**  
**Estudo da correlação entre a massa ventricular esquerda e as variáveis eletrocardiográficas na insuficiência mitral crônica**

Variáveis	r <sub>1</sub>	p	r <sub>2</sub>	p	r <sub>3</sub>	p
âQRS	0,2304	ns	0,3378	ns	—	—
Deflexão intrinsecóide	0,1541	ns	0,1817	ns	-0,2044	ns
Duração do QRS	-0,0982	ns	-0,0804	ns	-0,0596	ns
S de V <sub>1</sub>	0,1459	ns	0,2201	ns	-0,2514	ns
S de V <sub>2</sub>	0,6566	<0,05	0,5776	<0,05	-0,4666	ns
R de V <sub>5</sub>	0,0534	ns	0,1264	ns	-0,1754	ns
R de V <sub>6</sub>	0,3671	ns	0,3731	ns	-0,3467	ns
Índice de Sokolow	0,1818	ns	0,2477	ns	-0,2821	ns
Maior ampl. prec.	0,3647	ns	0,4167	ns	-0,4462	ns
Maior ampl. perif.	-0,1567	ns	-0,0589	ns	-0,0314	ns
âT	-0,1246	ns	-0,3950	ns	—	—
Índice de Lewis	-0,1832	ns	-0,1275	ns	—	—
Índice de White-Bock	-0,1961	ns	-0,1221	ns	-0,0246	ns
Romhilt	0,4860	ns	0,4623	ns	—	—

Maior ampl. perif. — maior amplitude periférica, Maior ampl. prec. — maior amplitude precordial, n — número de pacientes, r<sub>1</sub> — coeficiente de correlação linear, r<sub>2</sub> — coeficiente de correlação linear expressando correlação exponencial, r<sub>3</sub> — coeficiente de correlação linear expressando correlação hiperbólica.

vio do âQRS para a esquerda.

Recentemente têm sido ressaltadas a importância e a correlação entre a soma das amplitudes das 12 derivações eletrocardiográficas e a massa ventricular na IA e na estenose aórtica (EA) severas<sup>(1,29)</sup>.

Peixoto e col.<sup>(30)</sup> encontraram boa correlação entre a massa ventricular esquerda no IA e o ECG de HVE bem como importante alteração eletrocardiográfica.

Peixoto e col.<sup>(31)</sup> encontraram maior alteração quanto à 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.

No presente trabalho vemos que na IM a maioria das variáveis estudadas apresentaram-se boas quanto a especificidade e o valor preditivo positivo mas só foram sensíveis a maior amplitude precordial maior ou igual a 30mm (85%) e o diagnóstico de HVE, levando-se em conta apenas a alteração de um critério (92%). A seguir vieram índices do Sokolow e amplitude de R em V<sub>5</sub>

igual ou superior a a 30mm ambos com sensibilidade de 69%.

Quando comparou-se as médias das variáveis estudadas na IM com a dos normais todas diferenciaram, os dois grupos exceto duração do QRS, maior amplitude periférica e âT, mostrando que a sobrecarga da IM leva a importante alteração eletrocardiográfica.

Quando procurou-se correlacionar a massa ventricular esquerda com as variáveis a mesma foi muito pobre e só houve correlação significativa com a amplitude do S de V<sub>2</sub>.

Conclui-se que apesar de haver significativa alteração do ECG na IM o índice de sensibilidade da maioria das variáveis estudadas, quando analisadas isoladamente, é baixo e que a correlação entre a massa ventricular esquerda e alteração das variáveis também é baixa, dado esse que contrasta com o que nós encontramos na IA e na EA.

### Summary

Forty four patients were studied, all them submitted to cardiac catheterization. Fifteen with chronic mitral insufficiency (MI) and 29 patients as normal control group. ECG patterns in MI were compared with normals and the correlation with left ventricular mass was done.

Mean QRS axis (âQRS), ventricular activation time, QRS interval, SV<sub>1</sub>, SV<sub>2</sub>, RV<sub>5</sub>, RV<sub>6</sub>, precordial and peripheral greatest amplitude, Sokolow index, T wave axis orientation (âT), Lewis and White-Book indexes and Romhilt-Estes point-score system were studied.

All ECG variables differentiated ECG of MI from normal except peripheral greatest amplitude, QRS interval and âT.

Reasonable sensitivity was presented by Sokolow index and good sensitivity 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 very good but the specificity was only 50 per cent.

There was no correlation between left ventricular hypertrophy ECG and left ventricular mass in MI except with greatest precordial amplitude.

It was concluded, the ECG was important in left ventricular hypertrophy diagnosis in MI, with good correlation with left ventricular mass although electrocardiographic alteration. Reasonable sensitivity was presented by Sokolow index and a

good one was presented by the greatest precordial amplitude. 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 very good but the specificity was only 50 per cent.

### Referências bibliográficas

1. Roberts, W. C.; Day, P. J.: Electrocardiographic 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.
2. Lewis, T.: Observations upon ventricular hypertrophy with special reference to preponderance of one or other chamber. *Heart* 5: 367, 1914.
3. Lengyel, L.: Electrocardiografia clínica. Sarvier. São Paulo, 1974, p. 95.
4. Sokolow, M.; Lyon, T. P.: The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am. Heart J.* 37: 161, 1949.
5. Sodi-Pallares, D.; Bisteni, A.; Medrano, G. A.: Electrocardiografía y vectocardiografía deductivas. La Prensa Médica Mexicana, Mexico, 1964, vol. I, p. 244.
6. 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.
7. 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.
8. Romhilt, D. W.; Estes, E. H.: Point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am. Heart J.* 75: 752, 1968.
9. 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.
10. Kasser, I. S.; Kennedy, J. W.: Measurement of left ventricular volume in man by simple-plane cineangiography. *Invest. Radiol.* 4: 83, 1969.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Lamotte, H.: Estadística biológica. Principios Fundamentales. Toray-Masson S.A., Barcelona, 1965.
15. Mello, E. J.: Utilização de medidas estatísticas em biologia, medicina e saúde pública. Edição do Serviço Nacional de Educação Sanitária, Rio de Janeiro, 1944.
16. Schwartz, D.; Lagar, P.: Eléments de statistique médicale et biologique. 2ème ed. Editions Médicales Flammarion, Paris, 1964.
17. Carvajal, S. S. R.: Elementos de estatística. Instituto de Matemática. Centro de Ciências Matemáticas e da Natureza. UFRJ. Rio de Janeiro, 1979.
18. Spiegel, M. R.: Statistics. Ed. Schaum Publishing Co., New York, 1961, p. 217.
19. Yule, G. U.; Kendal, M. G.: Introdução à teoria estatística. Ed. IBGE, Rio de Janeiro, 1948, p. 364.
20. 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.
21. 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.
22. 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. I): 131, 1984.
23. 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.
24. 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.
25. Reichek, N.; Devereux, R. B.: Left ventricular hypertrophy: Relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 63: 1391, 1981.
26. 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.
27. Murphy, M. L.; Thenabadu, N.; Soyza, N.; Doherty, J. E.; Meade, J.; Baker, B. J.; Whittle, J. L.: Reevaluation of electrocardiographic criteria for left, right and combined cardiac ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 53: 1140, 1984.
28. 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.
29. 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.
30. Peixoto, E. C. S.; Morgado, L. C.; Studart, P. C. C.; Peixoto, R. T. S.; Dohmann, H. J. F.; Amino, J. G. C.: Reavaliação das variáveis eletrocardiográficas de hipertrofia ventricular esquerda na sobrecarga hemodinâmica do ventrículo esquerdo da insuficiência aórtica crônica. *Rev. SOCERJ* 2: 47, 1989.
31. 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.

# Endocardite infecciosa. Evolução clínica precoce

## Infective endocarditis. Early clinical outcome

Antonio Sergio Cordeiro da Rocha, Paulo R. Dutra da Silva, Valmir Barzan,  
Paulo J. Moura de Souza, Jorge A. B. Sekeff

Trabalho realizado na Seção de Clínica Cardiológica do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras, INAMPS, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

Endereço para correspondência: Antônio Sérgio Cordeiro da Rocha. Av. Princesa Isabel, 254/509. CEP 22016. Rio de Janeiro, RJ.

Rev. SOCERJ 2:87-89, 1989.

### Resumo

Este trabalho avalia a evolução clínica, a curto prazo, de 38 pacientes portadores de endocardite infecciosa (EI), diagnosticada através de hemoculturas, ecocardiograma e/ou cirurgia cardíaca.

A média de idade dos pacientes foi de  $40 \pm 16$  anos. Havia 23 homens e 15 mulheres. Dezenove casos apresentavam cardiopatia prévia. A porta de entrada da infecção pôde ser determinada em 10 casos. Febre estava presente em 37 casos (97%). Acidente vascular cerebral foi observado em 6 casos (5 devidos à embolia séptica e 1 à ruptura de aneurisma micótico). Embolia coronária foi diagnosticada em 3 casos. Embolia pulmonar séptica ocorreu em 2 casos. Embolia sistêmica ocorreu em 2 casos.

Dos 38 casos, 19 (50%) tiveram alta hospitalar, 12 (31%) faleceram e 7 (18%) foram submetidos à cirurgia cardíaca.

As hemoculturas foram positivas em 27 casos (71%). O microrganismo mais freqüente foi o streptococos viridans (70%), seguido do estafilococos epidermidis (18%), esta-

filococos aureus (2,5%) e enterococos (2,5%).

Não houve diferença estatisticamente significativa na evolução clínica dos pacientes com hemoculturas positivas e negativas.

Os pacientes que deram entrada no hospital em classe funcional III ou IV apresentaram maior incidência de complicações (óbito e necessidade de cirurgia cardíaca) do que os pacientes em classe funcional I ou II ( $p < 0,01$ ).

O ecocardiograma detectou vegetações em 71% dos casos. A evolução dos pacientes com vegetações visibilizadas ao eco foi semelhante aos sem vegetações.

O envolvimento valvar aórtico associou-se a maior incidência de complicações do que os com envolvimento mitral ( $p < 0,01$ ).

Em conclusão observamos que a positividade ou negatividade das hemoculturas ou a presença de vegetações ao ecocardiograma não influenciou no prognóstico a curto prazo. O envolvimento valvar aórtico e a classe funcional mais avançada, durante a evolução da doença, estão associados com um prognóstico pior a curto prazo.

### Introdução

Com a descoberta e síntese de novos e potentes antibióticos, com o conhecimento fisiopatológico e, com o progresso tecnológico alcançado pela medicina nas 2 últimas décadas, presumia-se e até se ansiava, que a endocardite infecciosa (EI) pudesse ocupar os compêndios de medicina apenas como uma raridade nosoló-

gica. No entanto, o que se verifica é um verdadeiro recrudescimento da doença exatamente às custas deste progresso. A maior sobrevivência de pacientes com doenças críticas e imunidade deprimida, o crescente número de cirurgias cardiovasculares com colocação de próteses e retalhos de tecidos estranhos ao organismo humano, o crescente número de adeptos ao vício em drogas injetáveis, além de outros fatores, têm contribuído para a maior incidência da EI na população.

Tem sido demonstrado que tanto a idade dos pacientes acometidos quanto o perfil microbiológico da EI têm mudado em função do exposto acima.

Neste estudo abordaremos a evolução clínica, intra-hospitalar, de 38 pacientes acometidos pela EI, correlacionando alguns dados clínicos e laboratoriais com o prognóstico a curto prazo da doença.

### Material e métodos

De 52 pacientes internados na Seção de Clínica Cardiológica do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras, INAMPS, RJ, no período de janeiro de 1980 a março de 1987, com quadro clínico compatível com endocardite infecciosa (EI), 38 foram selecionados para estudo por apresentarem diagnóstico confirmado através de hemoculturas, ecocardiograma e/ou cirurgia.

As hemoculturas foram consideradas positivas quando 2 ou mais amostras mostravam crescimento de microrganismos potencialmente patogênicos<sup>(1)</sup>.

O ecocardiograma uni ou bidimensional foi considerado como positivo quando uma massa de ecos densos e persistentes, interpretados como vegetação, era visibilizada em uma ou mais valvas cardíacas.

A cirurgia foi considerada diagnóstica quando uma ou mais vegetações eram encontradas acometendo alguma estrutura intracardíaca, natural ou artificial, ou quando havia lesões estruturais atribuídas às ações dos microrganismos, como, por exemplo, perfuração dos folhetos valvares. A indicação para a cirurgia baseou-se nos seguintes critérios: insuficiência cardíaca de difícil controle, lesão valvar com repercussões hemodinâmicas severas e progressivas, infecção persistente e resistente aos antibióticos disponíveis, embolias sistêmicas múltiplas e EI por fungos.

A média de idade dos pacientes foi de  $40 \pm 16$  anos, variando de 15 a 86 anos. Havia 23 pacientes do sexo masculino e 15 do feminino.

19 pacientes apresentavam algum tipo de cardiopatia prévia: 7 portadores de prótese valvar, 5 lesão reumática valvar, 2 prolapso valvar mitral, 2 valva aórtica bicúspide, 2 comunicação interventricular e 1 estenose aórtica degenerativa.

A porta de entrada da infecção pôde ser determinada em 10 casos: 3 casos ocorreram após extração dentária, 2 casos após cirurgia cardíaca, 2 casos após curetagem uterina, 2 casos em viciados em drogas injetáveis e 1 caso após erisipela.

Nos cálculos estatísticos empregamos o teste do Qui quadrado, com correção de Yates, quando necessário, aceitando-se como significativos os valores de  $p$  iguais ou inferiores a 0,05.

## Resultados

Dos 38 pacientes, 37 apresentaram febre no momento da internação (97%). O único paciente que não apresentava febre, no momento da internação, apresentou-a 1 mês antes e fez uso de antibióticos ignorados. Anorexia e emagrecimento como queixas significativas foram encontrados em 7 casos (18%). Mialgia foi queixa importante em 1 caso. Artralgia ou artrite estava presente em 8 casos (21%). Nódulos de Osler foram notados em 5 casos (13%). Pe-

téquias subconjuntivais estavam presentes em 4 casos (10%). Petéquias cutâneas foram encontradas em 2 casos (5%). Acidente vascular cerebral secundário a embolia ocorreu em 5 casos (31%) e secundário a ruptura de aneurisma micótico em 1 caso. Embolia coronária foi suspeitada clinicamente em 3 casos e confirmada através de cinecoronariografia em 1 caso. Nos outros 2 casos houve desenvolvimento do infarto agudo do miocárdio com óbito em ambos. Embolia pulmonar séptica ocorreu em 2 casos, ambos com envolvimento valvar tricúspide. Embolia esplênica foi suspeitada clinicamente em 2 casos. Embolia periférica, para membro inferior, ocorreu em 2 casos. Esplenomegalia ocorreu em 7 casos (18%).

Dos 38 casos, 19 (50%) obtiveram alta hospitalar, 12 (31%) faleceram e 7 (18%) foram submetidos a cirurgia cardíaca.

As hemoculturas foram positivas em 27 casos (71%). O microrganismo mais freqüente foi o streptococos viridans (70%), estafilococos epidermides (18%), estafilococos aureus (2,5%) e enterococos (2,5%). Dos casos com hemoculturas positivas, 12 obtiveram alta, 10 faleceram e 4 foram submetidos à cirurgia. Dos com hemoculturas negativas, 7 obtiveram alta, 2 faleceram e 3 foram à cirurgia (não significativo).

Dezoito casos deram entrada no hospital em classe funcional (CF) III ou IV da New York Heart Association (NYHA). Destes, 4 obtiveram alta, 7 foram submetidos a cirurgia e 7 faleceram. Dos 20 casos em CF I ou II da NYHA; 15 tiveram alta e 5 faleceram ( $X^2 = 10,55$ ;  $p < 0,01$ ).

O ecocardiograma detectou vegetações valvares em 27 pacientes (71%). As vegetações foram vistas na valva mitral em 14 casos, na valva aórtica em 14 casos e na tricúspide em 4 casos. Vegetações visibilizadas nas 3 valvas foram encontradas em 1 caso, na mitral e aórtica em 2 casos e na aórtica e tricúspide em 2 casos.

A valva mitral foi acometida isoladamente em 11 casos, valva aórtica em 9 casos e a tricúspide em 1 caso.

Dos 11 casos de envolvimento valvar mitral isolado, 9 obtiveram alta

hospitalar, 1 faleceu e 1 foi à cirurgia. Dos 9 casos de envolvimento aórtico, 1 obteve alta hospitalar, 4 faleceram e 4 foram enviados à cirurgia ( $X^2 = 7,2$ ;  $p < 0,01$ ).

Onze casos, portanto, apresentavam EI sem vegetação visibilizada ao ecocardiograma. Destes, 4 obtiveram alta, 2 foram submetidos a cirurgia e 5 faleceram. Dos 27 casos com vegetações ao eco, 15 tiveram alta, 7 faleceram e 5 foram à cirurgia. Não houve diferença significativa entre ambos os grupos

## Discussão

O diagnóstico da endocardite infecciosa (EI) permanece difícil apesar de todo o avanço tecnológico da medicina. A dificuldade diagnóstica ao lado das inúmeras manifestações clínicas, das alterações multiorgânicas, tornam-na um verdadeiro desafio aos mais experientes clínicos. Por este motivo levamos em consideração, além dos achados clínicos sugestivos e afastadas outras possibilidades diagnósticas, a presença de vegetações visíveis ao ecocardiograma e/ou cirurgia e a positividade das hemoculturas.

As hemoculturas foram positivas em 71% dos casos. Este baixo índice de positividade em relação ao relatado na literatura<sup>(2,3)</sup>, pode ser explicado pelo uso indiscriminado de antibióticos por parte dos pacientes e as dificuldades técnicas para cultivo do sangue.

Os streptococos viridans foram os microrganismos infectantes mais prevalentes na nossa população de pacientes.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os casos de hemoculturas positivas e os de hemoculturas negativas com relação a mortalidade e a necessidade de cirurgia.

A prevalência de vegetações detectadas pelo ecocardiograma em pacientes com EI tem variado de 13 a 78%<sup>(4)</sup>. Na nossa casuística encontramos-a em 71% dos casos.

Apesar de alguns estudos demonstrarem que a mortalidade e a morbidade da EI é maior nos casos que apresentam vegetações visíveis ao ecocardiograma<sup>(5-7)</sup>, não encontramos diferença significativa

entre os casos com e sem vegetações visíveis ao eco, o que está de acordo com outros relatos<sup>(8,9)</sup>.

Na nossa casuística, observamos uma maior mortalidade e necessidade de cirurgia nos casos de envolvimento valvar aórtico em relação aos de envolvimento mitral, o que está de acordo com observações de outros autores<sup>(6,10)</sup>.

Observamos também um pior prognóstico para os casos que deram entrada no hospital em classe funcional mais avançada. Os pacientes em CF III ou IV da NYHA tiveram uma necessidade maior de cirurgia e maior mortalidade em comparação aos em CF I ou II. Não observamos diferença entre os dois grupos no que diz respeito ao tempo de duração da doença, tipo de microrganismo, lesão cardíaca prévia, envolvimento valvar ou idade dos pacientes.

Atribuímos a alta mortalidade dos nossos casos, comparável a de outros centros<sup>(11-14)</sup>, à classe funcional com que estes casos deram entrada no hospital.

## Conclusões

A positividade ou a negatividade das hemoculturas não influenciou no prognóstico a curto prazo, bem como a presença de vegetações no ecocardiograma.

Já o envolvimento valvar aórtico e a classe funcional mais avançada, durante a evolução da doença, estão associados a um prognóstico pior a curto prazo.

## Summary

This study analyze the early clinical outcome of the 38 patients with infective endocarditis, diagnosed by blood cultures, echocardiogram and cardiac surgery.

The mean age of the patients was 40 ± 16 years old. There were 23 men and 15 women. Previous cardiac lesions were present in 19 cases. The portals of entry of the infection could be determined in 10 patients. Fever was present in 37 patients

(97%). Cerebral vascular accident was seen in 6 cases (5 septic emboli and 1 micotic aneurism rupture). Coronary emboli was clinically suspected in 3 cases. Pulmonary embolization occurred in 2 patients and systemic embolization in 2 others patients.

Of the 38 patients, 19 (50%) were discharged from the hospital, 12 (31%) died and 7 (18%) underwent a cardiac surgery.

Blood cultures were positive in 27 (71%) patients. The most frequent infectious agents isolated from the blood cultures in our series were *Streptococcus viridans* (71%), followed by *Staphylococcus epidermidis* (18%), *Staphylococcus aureus* (2,5%) and *Enterococcus* (2,5%).

The early clinical outcome was not statistically different between patients with positive or negative blood cultures.

There were more clinical complications (death or cardiac surgery) in patients with functional class III or IV than patients with functional class I or II ( $X^2 = 10.55$ ;  $p < 0.01$ ).

The echocardiogram detected vegetations in 71% of cases. The clinical outcome was identical in patients with or without vegetations.

The clinical outcome was poor in patients with aortic valve involvement compared with mitral valve involvement ( $X^2 = 7.2$ ;  $p < 0.01$ ).

## Referências bibliográficas

1. Reller, L. B.: Laboratory procedures in the management of infective endocarditis in Bisno, A. L.: Treatment of infective endocarditis, Grune & Stratton, New York, 1981, p. 235.
2. Van Scoy, R. E.: Culture-negative endocarditis. *Mayo Clinic Proc.* 57: 149, 1982.
3. Von Reyn, C. F.; Levy, B. S.; Arbeit, R. D.; Friedland, G.; Grumpacker, C. S.: Infective endocarditis. An analysis based on strict case definitions. *Annals Int. Med.* 94: 505, 1981.
4. Brandenburg, R. O.; Giuliani, E. R.; Wioson, W. R.; Geraci, J. E.: Infective endocarditis. A 25 year overview of diagnosis and therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1: 280, 1983.
5. Davis, R. S.; Strom, J. A.; Frishman, W.; Becker, R.; Matsumoto, M.; LeJemtel, T. H.; Sonnenblick, E. H.; Frater, R. W. N.: The demonstration of vegetations by echocardiography in bacterial endocarditis. An indication for early surgical intervention. *Am. J. Med.* 69: 57, 1980.
6. Mintz, G. S.; Kotter, H.; Segal, B. L.; Perry, W. R.: Survival of patients with aortic valve endocarditis, The prognostic implications of the echocardiogram. *Annals Int. Med.* 139: 862, 1979.
7. Buda, A. J.; Zolt, R. J.; Lemire, M. S.; Bach, D. S.: Prognostic significance of vegetations detected by two-dimensional echocardiography in infective endocarditis. *Am. Heart J.* 112: 1291, 1986.
8. Martin, R. P.; Meltzer, R. S.; Chia, B. L.; Stinson, E. B.; Rakowski, N.; Popp, R. L.: Clinical utility of two-dimensional echocardiography in infective endocarditis. *Am. J. Cardiol.* 46: 379, 1980.
9. Stewart, J. A.; Silimperi, D.; Harris, P.; Wise, N. K.; Fraker, F. D.; Kisslo, J. A.: Echocardiographic documentation of vegetable lesions in infective endocarditis. Clinical implications. *Circulation* 61: 374, 1980.
10. Mills, J.; Utley, J.; Abbot, J.: Heart failure in infective endocarditis. Predisposing factors, course and treatment. *Chest* 66: 151, 1974.
11. Kaplan, E. L.; Rich, H.; Gersmy, W.; Mannig, J.: A collaborative study of infective endocarditis in the 1970's. *Circulation* 59: 327, 1979.
12. McNeil, K. M.; Stromg, J. E.; Lockwood, W. R.: Bacterial endocarditis. An analysis of factors affecting long-term survival. *Am. Heart J.* 95: 448, 1978.
13. Reid, C. L.; Chandraratna, P. A.; Rahimtoola, S. H.: Infective endocarditis improved diagnostic and treatment. *Curr. Probl. Cardiol.* 10: 1, 1985.
14. Wilson, W. R.; Geraci, J. E.; Giuliani, E. R.: Infective endocarditis in Brandenburg, R. O.; Fuster, V.; Giuliani, E.; McGoon, D. C.: *Cardiology. Fundamentals and practice*, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1987, p. 1504.

# Angioplastia transluminal percutânea da artéria subclávia esquerda em um paciente com síndrome do roubo coronária-subclávia

## Percutaneous transluminal angioplasty of left subclavian artery in patient with coronary-subclavian steal syndrome

Helio R. Figueira, Ronaldo de A. Villela, Pierre Labrunie, Mario Salles Netto, Edison C. Sandoval Peixoto, Júlio César M. Andrea, Epitácio M. Baptista, Rosa Célia P. Barbosa

Trabalho realizado no Laboratório de Hemodinâmica do Serviço de Cardiologia do Hospital da Lagoa, INAMPS, R.J.

Endereço para correspondência: Helio Roque Figueira. Laboratório de Hemodinâmica do Hospital da Lagoa. INAMPS. R. Jardim Botânico, 501. CEP 22470. Rio de Janeiro, R.J. Tel. (021) 294-5582, R. 296 e 470.

Rev. SOCERJ 2:90-92, 1989.

### Resumo

Os autores apresentam o caso de um paciente submetido à cirurgia de revascularização miocárdica há 10 anos com anastomose da artéria mamária interna esquerda-artéria coronária descendente anterior e que há cerca de 2 meses voltou a apresentar dor precordial típica progressiva. Foi realizado estudo hemodinâmico que revelou anastomose mamária-coronária patente e lesão obstrutiva severa da artéria subclávia esquerda, caracterizando-se assim a síndrome do roubo coronária-subclávia.

O paciente foi então submetido a angioplastia transluminal percutânea da artéria subclávia esquerda com sucesso ocorrendo remissão dos sintomas.

Obteve-se o acompanhamento clínico do paciente, assintomático do ponto de vista cardiológico por 1 ano e 8 meses, quando então veio a falecer em decorrência de acidente vascular encefálico.

Os autores recomendam atenção especial às lesões obstrutivas das artérias subclávias, com a realização de estudo angiográfico dos troncos supra-aórticos, especialmente naqueles pacientes com doença aterosclerótica difusa e/ou sinais de doença isquêmica cérebro-vascular e dos membros superiores, seja em pacientes que irão submeter-se a cinecoronariografia e que potencialmente poderão ter utilizadas as artérias mamárias para revascularização miocárdica, seja em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização com o uso da artéria mamária e que voltam a apresentar angor e que no reestudo angiográfico mostram a anastomose patente.

### Introdução

A síndrome do roubo da subclávia foi descrita em 1966 e apresenta como substrato anatômico uma lesão obstrutiva proximal severa da artéria subclávia, que irá ocasionar uma fuga ou "roubo" do fluxo sanguíneo cerebral através uma inversão do fluxo na artéria vertebral, ocasionando sintomas de isquemia cerebral<sup>(1)</sup>.

Com a utilização crescente da artéria mamária interna para a revascularização miocárdica um outro tipo de síndrome do roubo da subclávia foi identificado: síndrome do roubo coronária-subclávia. Esta nova síndrome tem o mesmo substrato anatômico da síndrome descrita anteriormente, porém o "roubo" ou a fuga de sangue ocorre no sentido do miocárdio para a artéria subclávia, com a inversão do fluxo na artéria mamária implantada, levando a isquemia miocárdica<sup>(2)</sup>.

A apresentação deste caso, além de sua importância com relação às recomendações observadas no texto, deve-se a sua apresentação inco-

mum. Foram observados e relatados na literatura mundial, revisada até o momento, 9 (nove) casos semelhantes<sup>(3)</sup>.

É importante assinalar que em todos os casos relatados optou-se pelo tratamento cirúrgico com diversos tipos de enxertos, sendo este o primeiro caso descrito em que foi realizada angioplastia transluminal percutânea, mostrando-se no momento como uma importante alternativa ao tratamento cirúrgico.

### Relato do caso

Tratava-se de um paciente de 64 anos, portador de diabetes mellitus, que havia se submetido a cirurgia de revascularização miocárdica há dez anos com anastomose da artéria mamária interna esquerda-artéria coronária descendente anterior e que há cerca de 2 meses reiniciou com angina típica e progressiva.

Foi submetido a reestudo hemodinâmico, que revelou anastomose da mamária pérvia e lesão obstrutiva severa (90%) da artéria subclávia esquerda proximal à emergência da artéria mamária.

Foi então submetido à angioplastia da artéria subclávia esquerda com sucesso, ocorrendo remissão dos sintomas anginosos (Fig. 1).

Evoluiu assintomático, do ponto de vista clínico, por 1 ano e 8 meses quando então veio a falecer em decorrência de um acidente vascular encefálico.

### Discussão

A angioplastia transluminal percutânea de ramos periféricos da aorta tem sido realizada com êxito e de forma bastante segura nas duas últimas décadas<sup>(4)</sup>.

Com o desenvolvimento da técnica e dos equipamentos, foram conseqüentemente ampliadas as suas indicações<sup>(5)</sup>.

O presente caso mostra este procedimento na artéria subclávia esquerda em um paciente com angor 10 anos após cirurgia de revascularização miocárdica com a utilização da artéria mamária interna esquerda e que no reestudo angiográfico mostrava-se com a anastomose pérvia e lesão obstrutiva severa proximal da artéria subclávia esquerda.



Fig. 1. A. Obstrução severa de 90%, excêntrica na subclávia esquerda antes da emergência de mamária esquerda (seta). B. Obstrução residual de 50% após a realização de angioplastia (seta).

As lesões obstrutivas da artéria subclávia proximais à emergência da artéria mamária interna, naqueles pacientes com anastomose mamária-coronária, ocasionam uma fuga de sangue através o enxerto (síndrome do roubo coronária-subclávia) resultando em isquemia miocárdica.

Com a utilização cada vez maior das artérias mamárias nas cirurgias de revascularização deve o hemodinamicista ter sempre em mente este problema descrito.

Portanto, recomenda-se, naqueles pacientes que irão ser submetidos a cinecoronariografia e que potencialmente poderão ter utilizadas as artérias mamárias para revascularização miocárdica, a observação de sinais de doença isquêmica cérebro-vascular e dos membros superiores, a presença de sopros cervicais e supra e infraclaviculares e diferenças pressóricas de 20 mmHg ou mais entre os membros superiores<sup>(3)</sup>.

Os pacientes com estes achados, ou ainda com evidências de doença aterosclerótica difusa, especialmente aqueles pacientes diabéticos como no caso em questão, devem ser submetidos a estudo angiográfico dos troncos supra-aórticos ao mesmo tempo da realização da cineco-

ronariografia.

Quando confirmadas estas suspeitas, obviamente presta-se um grande auxílio à tática cirúrgica, que poderá utilizar anastomose com "mamária livre" ou com ponte de safena, evitando-se com isso o insucesso da cirurgia<sup>(6)</sup>.

Por outro lado, deve o hemodinamicista ter sempre em mente este problema ao realizar o reestudo de pacientes com cirurgia de revascularização miocárdica, na qual foi utilizada a anastomose mamária-coronária, que apresentam anastomose pérvia e recorrência do angor, realizando obrigatoriamente o estudo angiográfico das artérias subclávias.

### Summary:

The authors present a case of one patient with myocardial revascularization with left internal mammary artery and recurrence of angina ten years after the surgery.

The cardiac catheterization showed the patence of left internal mammary graft and high-grade stenosis of left subclavian artery: coronary-subclavian steal syndrome.

The patient was submitted to a succesfull percutaneous transluminal angioplasty of left subclavian artery and consequently remission of angina

na. The patient's follow-up was of 1 year and 8 months and the same was asymptomatic when died after a stroke.

The authors suggest that patients in whom recurrent angina develops following coronary artery bypass graft that included an internal mammary artery should have subclavian arteriography to evaluate the presence of subclavian artery stenosis.

The authors emphasize that all patients undergoing cardiac catheterization prior to coronary artery bypass graft with evidence of diffuse atherosclerotic disease or ischemia disease of upper extremities (cervical or supraclavicular bruits and

blood pressure difference of 20 mmHg or greater) should have subclavian arteriography.

When this is demonstrated, the use of internal mammary artery as a free graft or saphenous vein graft is indicated.

### Referências bibliográficas:

1. Killen, D. A.; Foster, J. H.; Gobbel, W. G.: The subclavian steal syndrome. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 51: 539, 1966.
2. Marjola, P. T.; Valle, M.: The importance of aortic arch on subclavian angiography before coronary reconstruction. Chest. 66: 436, 1974.
3. Marshal, W. G.; Miller, E. C.; Kouchoukos, N. T.: The coronary-subclavian

steal syndrome: Report of a case and recommendations for prevention and management. Ann. Thorac. Surg. 46: 93, 1988.

4. Dotter, C. J.; Judkins, M. P.: Transluminal treatment of atherosclerotic obstruction: Description of a new technique and a preliminary report of its application. Circulation 30: 654, 1964.
5. Gruntzig, A.; Hopff, H.: Perkutane Rekanalisation chronischer arterieller Verschlüsse mit einem neuen dilatationskatheter: Modifikation der Dotter-technik. Dtsch. Med. Wochenschr. 99: 2502, 1974.
6. Loop, F. D.; Lytle, B. W.; Cosgrove, D. M.: Free (aorta-coronary) internal mammary artery graft. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 92: 827, 1986.

## Noticiário Informativo da SOCERJ

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.

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

### COMISSÃO EXECUTIVA

#### Presidente:

Dr. Roberto Hugo da Costa Lins

#### Vice-Presidente:

Dr. Antonio de Padua Jazbik

#### Presidente de Honra:

Dr. Domingos Jungueira de Moraes

Dr. Nelson Botelho Reis

#### Coordenação Científica:

Dr. Pierre Labrunie

Dr. Carlos Augusto C. Faria

Dr. Eduardo Argüelles de Souza

Dr. Eduardo Sergio Bastos

Dr. Francisco M. Albanesi Filho

Dr. Ivan Gonçalves Maia

Dr. José Geraldo C. Amiro

Dr. Leslie A. Aloian

Dr. Paulo Cesar C. Studart

#### Coordenação Com. Organizadora:

Dr. José Leôncio A. Feitosa

#### Comissão Organizadora:

Dr. Heitor Cabral Filho

Dr. José Balli

Dr. Márcio Luiz A. Fagundes

Dr. Marco Antonio Cunha

Dr. Paulo Roberto Dutra da Silva

Dr. Paulo Samuel Santos Filho

Dr. Sergio Emanuel Kaiser

#### Secretário:

Dr. Adailton da Silva Batista

#### Tesoureiro:

Dr. João Renato Corte B. Silveira

#### Editor da "Revista da SOCERJ":

Dr. Edison C. Sandoval Peixoto

#### Coordenação de Enfermagem:

Cilene Bisagni

Ronaldo Adorno

Tereza Cristina Russo

(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 ANGI PRESS 25 mg contém:

Atenolol .....  
 25 mg  
 Excipiente q.s.p. .... 1  
 comprimido

Cada comprimido de ANGI PRESS 50 mg contém:

Atenolol .....  
 50 mg  
 Excipiente q.s.p. .... 1  
 comprimido

Cada comprimido de ANGI PRESS 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:** ANGI PRESS 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, ANGI PRESS 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. ANGI PRESS 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. ANGI PRESS 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 ANGI PRESS (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 ANGI PRESS. 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 ANGI PRESS 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 ANGI PRESS 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 m<sup>2</sup> (normal varia de 100 a 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) não ocorre acúmulo significativo de ANGI PRESS. 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.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



(2agdco3)



### ANGIPRESS-CD

Atenolol 25 mg/Clortalidona 12,5 mg  
 Atenolol 50 mg/Clortalidona 12,5 mg  
 Atenolol 100 mg/Clortalidona 25 mg  
 Comprimidos

### USO ADULTO

#### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimido 25/12,5 mg. Embalagem com 28 comprimidos.  
 Comprimido 50/12,5 mg. Embalagem com 28 comprimidos.  
 Comprimido 100/25 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido 25/12,5 mg contém:

Atenolol .....  
 25,0 mg  
 Clortalidona .....  
 12,5 mg  
 Excipiente q.s.p. .... 1  
 comprimido  
 (Carbonato de Magnésio, Amido de Milho, Laurilsulfato de Sódio, Gelatina, Estearato de Magnésio, Amarelo Ariavit, Vermelho Ariavit, Croscarmelose Sódica)

Cada comprimido 50/12,5 mg contém:

Atenolol .....  
 50,0 mg  
 Clortalidona .....  
 12,5 mg  
 Excipiente q.s.p. .... 1  
 comprimido  
 (Carbonato de Magnésio, Amido de Milho, Laurilsulfato de Sódio, Gelatina, Estearato de Magnésio, Amarelo Ariavit, Vermelho Ariavit, Croscarmelose Sódica)

Cada comprimido 100/25 mg contém:

Atenolol ..... 100  
 mg  
 Clortalidona ..... 25  
 mg  
 Excipiente q.s.p. .... 1  
 comprimido  
 (Carbonato de Magnésio, Amido de Milho, Laurilsulfato de Sódio, Gelatina, Estearato de Magnésio, Amarelo Ariavit, Vermelho Ariavit, Croscarmelose Sódica)

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Ação esperada do medicamento:** ANGI PRESS-CD possui a atividade anti-hipertensiva de dois agentes, um beta-bloqueador (Atenolol) e um diurético (Clortalidona).

ANGI PRESS-CD é indicado 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 de forma isolada sejam consideradas inadequadas.

**Cuidados de armazenamento:** Conservar o produto ao abrigo do calor excessivo e da umidade.

**Prazo de validade:** desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, ANGI PRESS-CD apresenta prazo de validade de 36 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, visto que como ocorre com todas as drogas, este produto não deve ser administrado durante a gravidez, a não ser que o seu uso seja essencial. Informar ao médico se está amamentando.

**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:** Tome os comprimidos de ANGI PRESS-CD de acordo com as instruções do seu médico. Não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

**Reações adversas: Informar ao médico o aparecimento de reações desagradáveis.** O produto é normalmente muito bem tolerado, e os efeitos colaterais relacionados com esta associação são pouco frequentes e, geralmente, de pequena intensidade.

Podem ocorrer os seguintes efeitos: extremidades frias, cansaço muscular temporário, fadiga, distúrbios gastrointestinais 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 gastrointestinal; 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 gastrointestinal. 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 antidirítmico classe I, tal como a disopiramida.

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 frequência 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 frequência 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 m<sup>2</sup> (faixa normal de 100-150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). As dosagens máximas recomendadas para pacientes com insuficiência renal são:

Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	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 dihidropiridínicos. 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<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> 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<sup>o</sup> ou 8<sup>o</sup> 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  $\beta$ -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  $\beta$  bloqueadores. Em estudos clínicos nos quais amlodipina foi administrada em combinação com  $\beta$ -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  $\beta$ -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,  $\beta$  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 mellitus 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,  $\beta$ -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 Amlodipina .....3,47 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 Amlodipina .....6,94 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 Amlodipina .....13,89 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.Téc.n.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



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

Losartam .....25 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

Losartam .....50 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, hidroclorotiazida 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-hidroxi metil 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 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.

**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 cerebrovascular 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.Téc.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 25°) 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



*Cuidados pela vida*

(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 fluidos 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.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	
Hidroclorotiazida .....	25
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 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 de 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 fórmula e também nos pacientes com história 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, hipercalemia 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

expose 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 icterícia 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 fluidos 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 frequentes 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. Ocorre também hipercalemia 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**

**MODO 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 hidróxiácido aberto, um inibidor competitivo da 3-hidróxi-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 seqüestradores 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 rhabdomiólise, 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 definitivamente 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 colestatíca, 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 sequestradores 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.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



# Miodaron

## MIODARON

### Amiodarona

## FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos: Embalagem com 20 comprimidos.

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

Cloridrato de amiodarona ..... 200 mg  
excipiente q.s.p. .... 1 comprimido

Cada ampola contém:

Cloridrato de amiodarona ..... 150 mg  
Veículo q.s.p. .... 3 ml

## USO ADULTO

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- . Este medicamento destina-se ao tratamento da angina do peito e das arritmias cardíacas (taquicardias, palpitações).
- . Informe seu médico se durante o tratamento houver ocorrência de gravidez.
- . Se você sofre de tireóide, informe seu médico.
- . Conservar o medicamento bem fechado, protegido do calor, luz e umidade.

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

. Use este medicamento sempre sob prescrição médica.

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

**MIODARON** (amiodarona) quimicamente é o cloridrato de 2-butil-3-[3,5-diiodo-4-(e-dietilaminoetoxil)-benzoil] benzofurano. É o medicamento mais potente e eficaz empregado atualmente no tratamento das arritmias cardíacas e nos estados anginosos crônicos. Experimentações farmacológicas mostram que miodaron possui ação antiarrítmica de amplo espectro, atuando diretamente nos processos metabólicos da célula cardíaca. As ações básicas da amiodarona consistem principalmente em, aumento do fluxo coronariano, sem aumento do trabalho cardíaco, redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio, antagonismo a vários efeitos das catecolaminas e a estimulação simpática. miodaron proporciona um controle contínuo e eficaz das crises de arritmias associadas às mais variadas cardiopatias.

O efeito antiarrítmico protege o anginoso contra eventuais aparições de arritmias, fator de risco importante nos enfermos coronarianos. miodaron constitui-se num excelente medicamento profilático para evitar ou diminuir o aparecimento das crises anginosas. No entanto, não é aconselhado seu uso no tratamento de emergência da angina de peito. A eficácia clínica de miodaron está diretamente relacionada às propriedades eletrofisiológicas e, ainda, à larga margem de segurança e a seu efeito cumulativo. Esta última propriedade libera o paciente de um horário rígido e, após a interrupção do tratamento, um efeito remanescente perdura por um período de 10 a 28 dias.

#### INDICAÇÕES

Antiarrítmico: Extra-sístoles ventriculares e supraventriculares, flutter atrial, fibrilação atrial paroxística, extra-sístoles ventriculares da doença de Chagas, taquicardia ventricular e outras afecções associadas à excitabilidade cardíaca aumentada.

Antianginoso: Angina do peito crônica estável ou instável com ou sem alteração do

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 sinusais, 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 hipocalcemia, 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 frequência 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 amiodaron comprimidos.

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0014  
Resp.Técn.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 nódulo 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  $\beta$ -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  $\beta_1$  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

Resp.Técni.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 (made in Brazil)



# NITRECORD

**NITRECORD** 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 **NITRECORD** 10 mg contém:

Nitrendipina ..... 10 mg

Excipiente q.s.p. .... 1 comprimido

Cada comprimido **NITRECORD** 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

**NITRECORD** 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

**NITRECORD** 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 ingeram 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



*Cuidados pela vida*

(20xrco1)

## OXCORD - R

### 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 abstinente 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 cm<sup>2</sup>) a fumantes abstinente 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 abstinente (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 cm<sup>2</sup>. 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 cm<sup>2</sup>, as médias mínimas e máximas das concentrações plasmáticas no "steady state" foram 7,1 ng/ml e 12,0 ng/ml para o sistema de 20 cm<sup>2</sup> e 10,3 ng/ml e 17,7 ng/ml para o sistema de 30 cm<sup>2</sup>. 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



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, diarreia, 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 sistoles, hipertensão, palpitação, úlcera gástrica, secura da boca, flatulência, gengivite, disalgia, 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, diarreia, 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 cm<sup>2</sup> 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 cm<sup>2</sup>. Os tamanhos de 30, 20 e 10 cm<sup>2</sup> 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 cm<sup>2</sup>. 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 "dépôt" 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.

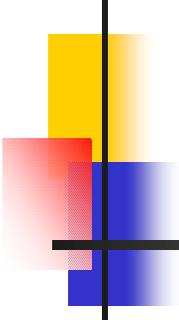
#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

NICOTINELL TTS é marca registrada NOVARTIS AG - Basileia / Suíça .  
NICOTINELL TTS é produzido pela NOVARTIS BIOCÊNCIAS 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)





# FEMADE TECNOLOGIA

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](mailto:femaderj@iis.com.br)

[lborges@femade.com.br](mailto:lborges@femade.com.br)

**Solicite uma visita para demonstração**