



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. Aloao
Luiz Carlos Simões
Marcio L. Alves Fagundes
Ricardo Vivacqua C. Costa
Roberto Bassan
Roberto Hugo da Costa Lins
Ronaldo de Amorim Villela

REVISORES

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

REVISORES DE TEXTO EM PORTUGUÊS

Eliane T. Sandoval Peixoto
Maria Cláudia Gonçalves Maia

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

REDAÇÃO, ASSINATURAS E ADMINISTRAÇÃO

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

PROJETO E PRODUÇÃO GRÁFICA

BHR-Planej Editorial e Gráfico Ltda.
Rua Cardoso de Morais, 399 - Sobrado
Bonsucesso - Tel.: 280-2639
21031 - 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 (falecido)

SUPLENTES

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

COMISSÃO DE ENSINO

Carlos Augusto B. Faria
Francisco M. Albanesi Filho
Leslie de A. Aloao
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

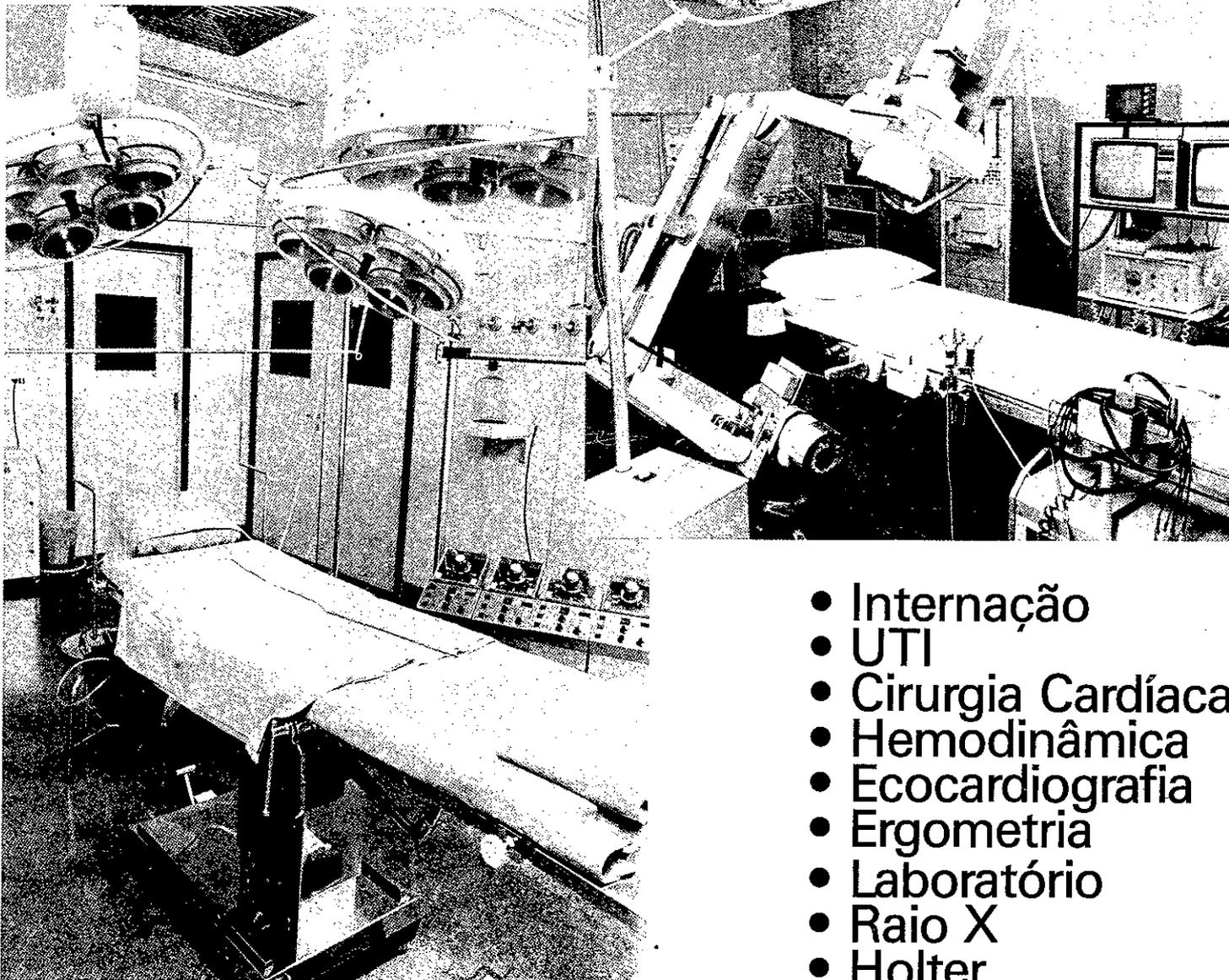
José Balli
Heitor Cabral Filho
Eduardo Sérgio Bastos
Paulo Samuel Santos Filho
Marco Antonio Cunha

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

97

Artigo original — *Original article*

Influência da localização do infarto agudo do miocárdio e da presença de circulação colateral na função ventricular esquerda

Influence of acute myocardial infarction localization and of the presence of collateral circulation in left ventricular function

Nelson D. F. G. Mattos, Edison C. Sandoval Peixoto, Márcia M. S. Ribeiro, Lucia Cristina Morgado, Hans J. F. Dohmann, Paulo Cesar de C. Studart, J. Geraldo de C. Amino

103

Artigo original — *Original article*

Dissecção da aorta. Achados clínicos, laboratoriais e evolução a longo prazo.

Aortic dissection. Clinical and laboratorial findings and long-term follow-up

Jairo Enrique Zabeleta Aponte, Antonio Sergio Cordeiro da Rocha, Jorge Antonio Benedito Sekeff

109

Relato de caso — *Case report*

Angioplastia ilíaca e enxerto fêmoro-femoral

Iliac percutaneous transluminal angioplasty and femoro-femoral by-pass.

Angelo L. Tedeschi, Edison C. Sandoval Peixoto, Wilson J. M. Vieira, Paulo C. Albuquerque, Allan D. R. de Queiroz, Marcos M. Piedade, Henrique Murad

112

Atualização — *Actualization*

Quantificação ecodopplercardiográfica do débito cardíaco.

Echodopplercardiographic determination of cardiac output

Flávio Cure, F. A. Morcerf, J. S. Portugal, J. R. Côrtes, W. Y. Q. Pereira

116

Atualização — *Actualization*

O tratamento atual da hipertensão arterial

Actual treatment of systemic hypertension

Rafael Leite Luna

Mensagem do Editor

“A REVISTA DA SOCERJ”

“O 6.º Congresso da SOCERJ vê surgir o 1.º suplemento da “Revista da SOCERJ” com os resumos dos trabalhos a serem apresentados durante o mesmo e também aqueles que, apesar de não terem sido apresentados, devido ao limite de tempo disponível, apresentavam qualidade para serem publicados.

A importância do suplemento é indiscutível pois permitirá que os trabalhos apresentados sejam melhor analisados e a experiência relatada fique disponível para posterior consulta.

A “Revista da SOCERJ” está no seu 2.º ano de existência. Após um 1.º número da diretoria anterior nós assumimos o cargo de editor da revista em setembro de 1988 e a partir daí formamos o Conselho Editorial, bem como estabelecemos o padrão da revista. Foi estabelecido que a mesma seria trimestral e já circulariam os números dos 2 primeiros trimestres de 1989, sendo que já estão em mãos do planejamento editorial a cargo da BHR a matéria dos 2 últimos números de 1989.

A “Revista da SOCERJ” é uma realidade e é a única revista de Sociedade Regional, que circula no Brasil, já que nenhuma outra Sociedade Estadual de Cardiologia edita sua revista e temos contado com a inestimável ajuda dos colegas que nos enviam seus trabalhos e sua experiência bem como dos colegas que conosco fazem as revisões bem como do Conselho Editorial e esperamos que cada vez mais grupos enviem seus trabalhos para publicação.

A “Revista da SOCERJ” tem sido enviada a todo o Estado do Rio de Janeiro, ao Estado do Espírito Santo, a parte dos cardiologistas do Estado de Minas Gerais e a nível nacional a Diretoria da Sociedade Brasileira de Cardiologia, as Diretorias de todas as regionais em todos os estados brasileiros e aos membros do Departamento Hemodinâmico. Além disso temos encaminhado exemplares a Biblioteca Nacional e as principais bibliotecas médicas da Cidade do Rio de Janeiro.

Recentemente requeremos a inscrição da “Revista da SOCERJ” na BIREME o que fará que a mesma atinja todos os países latino-americanos.

Fica ainda um agradecimento àqueles que anunciando na nossa revista tornaram-na possível, esperando que outros venham a ela se associar permitindo que com o aumento da tiragem possamos enviá-la a todos os cardiologistas brasileiros.”

EDISON C. SANDOVAL PEIXOTO
Editor da “Revista da SOCERJ”

Influência da localização do infarto agudo do miocárdio e da presença de circulação colateral na função ventricular esquerda

Influence of acute myocardial infarction localization and of the presence of collateral circulation in left ventricular function.

Nelson D. F. G. Mattos, Edison C. Sandoval Peixoto, Márcia M. S. Ribeiro, Lucia Cristina Morgado, Hans J. F. Dohmann, Paulo Cesar de C. Studart, J. Geraldo de C. Amino

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

Endereço para correspondência: Nelson D. F. G. Mattos. Unidade Coronária, Hospital-Rio da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro. R. Estácio de Sá, 20. Rio de Janeiro, RJ.

Rev. SOCERJ 2: 97-101, 1989

Resumo

Foram estudados 41 pacientes com infarto do miocárdio isolado (IM). A localização do IM foi diafragmático em 20, ântero-septal em 12, e anterior extenso em 9 pacientes. A função ventricular esquerda (FVE) foi comparada entre os grupos com diferentes localizações de IM.

A seguir, foi avaliada a possibilidade de proteção miocárdica pela presença de circulação colateral (c.c.) e pela presença de suboclusão (reper-

usão espontânea).

As variáveis hemodinâmicas e angiográficas estudadas foram: índice de volume diastólico final (IVDF), índice de volume sistólico final (IVSF), fração de ejeção (FE), espessura da parede ventricular (espessura), índice de massa (M/SC), pressão diastólica final (PD₂), dP/dt max, Vmax e complacência específica (CE) sendo feita a comparação das médias pelo teste t de student.

Quando comparamos grupos com c.c. (n=20) e sem c.c. (n=21). Encontramos que o VSF estava aumentado, e a FE e a CE estavam diminuídas no segundo grupo.

Os autores concluem que a FVE está relacionada com a extensão e não com a localização e que a circulação colateral foi capaz de proteger a FVE.

Introdução

O infarto agudo do miocárdio (IAM) e a preservação da função ventricular esquerda (FVE) são objetos

de estudos contínuos de toda cardiologia mundial^(1-5,10).

Pesquisas vêm tentando encontrar formas de evitar a progressão da doença aterosclerótica coronária⁽⁶⁾, enquanto outras se dedicam a criar e aprimorar formas de abordagem à doença já estabelecida, tratando e prevenindo os eventos coronários agudos, infarto agudo, angina instável e morte súbita^(4,5,7). Assim, surgiram na década de 60 os primeiros trombolíticos⁽⁷⁾, redescobertos na década de 70⁽⁸⁾, assim como a angioplastia coronária por Grüentzig⁽⁹⁾ e tão utilizada atualmente. Ambas com o objetivo de preservar a função ventricular, salvando a célula miocárdica da hipóxia, anóxia e morte celular.

A função ventricular é considerada o fator mais importante no prognóstico de sobrevivência dos pacientes acometidos por IAM. Nos pacientes com fração de ejeção menor que 40% o índice de mortalidade no 1.º ano é de 30%, em contraste com pa-

cientes que têm fração de ejeção maior que 40% em que o prognóstico é melhor, com um índice de mortalidade em torno de 10%^(11,12).

Esse trabalho tem como objetivo estudar os possíveis fatores protetores naturais da função ventricular esquerda, em pacientes acometidos por único infarto agudo do miocárdio.

Os dados analisados foram: a localização do infarto e a presença de circulação colateral.

Material e métodos

Foram estudados 41 pacientes com infarto agudo isolado, sendo 35 do sexo masculino e 6 do sexo feminino com idade variando de 31 a 70 anos (média 52 ± 7), 20 apresentavam localização diafragmática (definida por presença de onda q com duração maior que 0,04 segundos em D₂, D₃ e aVF), 12 de localização de ântero-septal (definida por presença de onda q anormal de V₁ a V₄) e 9 de localização anterior extensa (onda q anormal de V₁ a V₆), todos entre a 2.ª e 8.ª semana de evolução pós IAM.

Os 41 pacientes tinham eletrocardiograma do dia do estudo hemodinâmico. Foram utilizadas as 12 derivações clássicas, nas quais avaliou-se a presença ou não de fibrose e sua localização.

Foi comparada inicialmente, a função ventricular esquerda (FVE) dos grupos entre si com IAM de localização diafragmática (n=20), ântero-septal (n=12) e anterior extenso (n=9).

A seguir a FVE foi comparada entre os grupos com circulação colateral (n=20) e sem circulação colateral (n=21) independentemente da localização do IAM. A presença de circulação colateral foi considerada quando esta era bem visualizada angiograficamente e havia enchimento do vaso responsável pelo IAM.

Os pacientes foram cateterizados por técnica de Judkins, ou de Sones. A ventriculografia foi sempre a primeira operação angiográfica do cateterismo esquerdo e realizada em oblíqua anterior direita (OAD) a 30°.

Para a análise da FVE foram utilizados dados pressóricos e dados deles derivados: pressão diastólica fi-

nal do ventrículo esquerdo (pd₂), primeira derivada máxima de pressão do ventrículo esquerdo (dP/dt), e velocidade máxima de encurtamento circunferencial a carga zero do ventrículo esquerdo (Vmax), e dados de volume e deles derivados, índice de volume diastólico de ventrículo esquerdo (IVDF), índice de volume sistólico final do ventrículo esquerdo (IVSF), fração de ejeção (FE), espessura da parede ventricular esquerda (espessura), índice de massa ventricular esquerda (I. Massa) e complacência específica (CE).

Os dados pressóricos e os dados deles derivados foram sempre anteriores a qualquer procedimento angiográfico do cateterismo esquerdo, colhidos através de cateteres, 7 ou 8F, cheios de líquido, conectados a um transdutor Hewlett-Packard, modelo 1280, ligado a um registrador de oito canais Hewlett-Packard, de registro indireto. O registrador e um vídeo monitor faziam parte do terminal de computação da sala, junto com um teclado de operação.

Os índices da fase de contração isovolúmica do ventrículo esquerdo (VPM ou VCE máxima e Vmax) foram obtidos pelo sistema, calculando-se inicialmente a velocidade do elemento contrátil (VCE), através da fórmula $dP/dt/KP$, onde K é uma constante de elasticidade conhecida, que no sistema tem o valor de 30 e P é pressão instantânea em relação do momento da obtenção da dP/dt. A seguir, foi feita a plotagem da VCE obtida com a pressão total desenvolvida, conseguindo-se a curva de velocidade do elemento contrátil cujo pico máximo representa a VPM, que é a VCE máxima. Calculada a Vmax traçando uma tangente ao ramo descendente da curva da VCE em direção ao ponto correspondente à carga (pressão) zero.

Os dados de volume e deles derivados foram calculados a partir da ventriculografia em OAD, em um terminal analisador de volume VANGUARD ligado ao computador Hewlett Packard 5600-B micro-programável 2100 S, como os outros terminais.

Os volumes foram obtidos através do método de Kasser e Kennedy⁽¹³⁾ e Kennedy e col.⁽¹⁴⁾, modificando o

método de Sandler e col.⁽¹⁵⁾ para ântero-posterior, admitindo-se que o ventrículo esquerdo corresponde a uma elipsóide de revolução.

O VDF e o VSF foram calculados através das fórmulas:

$$\text{Volume} = \frac{\text{Eixo menor} \times \text{Eixo maior} \times \text{Fator}}{6} \times \text{magnificação}$$

$$\text{Volume verdadeiro} = 0,788 \times \text{Volume calculado} + 8,4 \text{ cm}^3$$

$$\text{A FE foi obtida pela fórmula: } FE = \frac{\text{VDF} - \text{VSF}}{\text{VDF}}$$

A massa ventricular foi determinada pela fórmula de Rackley e col.⁽¹⁶⁾ massa = 1,05 volume de parede.

A complacência específica foi obtida pela fórmula:

$$CE \text{ (mmHg)} = \frac{\text{VDF} - \text{VSF}}{(\text{pd}_2 - \text{pd}_1) \text{ VSF}}$$

Resultados

Quando comparamos a função ventricular esquerda (FVE) nos grupos com IAM anterior extenso (AE), ântero-septal (AS) e diafragmático (D) dois a dois, encontramos diferença significativa entre os grupos AE e AS, entre os grupos AE e D e não encontramos diferença entre AS e D (Tabelas I, II e III).

A seguir comparamos grupos com e sem c.c. e encontramos diferença significativa no VSF e FE, mostrando uma melhor FVE no grupo com c.c. (Tabela IV).

Discussão

Os autores reafirmam no presente trabalho seus achados anteriores de que a função ventricular esquerda no pós infarto do miocárdio está relacionada com a extensão do infarto e não necessariamente com a sua localização^(17, 18).

A circulação colateral é formada por anastomoses pré-capilares anatómicas presentes no coração humano e apresentam variações individuais em tamanho e distribuição^(19, 20).

No coração normal estas colaterais têm pouca importância funcional com calibre aproximado de 40 micra. Nos indivíduos com doença

arterial coronária grave, o estímulo isquêmico leva ao desenvolvimento dessa rede que pode chegar de 0,1 a 0,5mm e passar a ter grande importância funcional.

A capacidade da c.c. prevenir ou reduzir o efeito de um infarto agudo do miocárdio tem sido objeto de controvérsia^(21,22), onde fatores como precocidade de aparecimento e intensidade de c.c. parecem ter influência direta na preservação da FVE, na vigência da oclusão coronária.

Hansem⁽²³⁾ em 1989 após ter acompanhado durante 10 anos a evolução clínica de 96 pacientes com oclusão coronária, afirma que a boa c.c. protege o miocárdio pela prevenção do infarto agudo e da insuficiência cardíaca, e assim, aumenta a sobrevivência.

Mizuno e col.⁽²⁴⁾ estudaram o papel protetor da c.c. nos pacientes com oclusão coronária transitória durante angioplastia e concluíram que a c.c. limita a isquemia miocárdica durante a oclusão coronária.

Em 1988 Rentrop e col.⁽²⁵⁾ também estudaram a c.c. durante angioplastia. Os dados obtidos sugerem que a FVE e a evolução clínica após a obstrução súbita da coronária dependem da interação entre o local da obstrução e a quantidade de c.c. para esta artéria. A severidade da lesão e a disfunção VE resultantes da oclusão coronária são inversamente relacionadas à presença de c.c.

Na nossa amostragem observamos que o grupo com c.c. apresentava FVE melhor do que o grupo sem c.c., o que foi observado pela VSF $32,86 \pm 12,33$ e $56,25 \pm 23,71$ ($p < 0,01$), pela FE $54,86 \pm 13,31$ e $37,58 \pm 11,79$ ($p < 0,01$) e pela CE $0,25 \pm 0,20$ e $0,09 \pm 0,10$ ($P < 0,05$), respectivamente.

Conclusão

1 - Observamos correlação da extensão do infarto do miocárdio e não da sua localização, com a FVE;

- IAM anterior extenso contra antero-septal houve diferença significativa.

- IAM anterior extenso contra diafragmático houve diferença significativa.

IAM antero-septal e diafragmático

TABELA I
Função ventricular esquerda no infarto anterior extenso e no infarto antero-septal

Variáveis	Anterior-extenso n. (9)	Antero-septal n. (12)	P
pd ² (mmHg)	23 ± 9	12 ± 4	< 0,01
dP/dt (mmHg/seg)	1497 ± 302,8	1779,5 ± 318,4	< 0,10 ns
Vmax (circ/seg)	1,12 ± 0,36	1,60 ± 0,20	< 0,01
IVDF(cm ³ /m ²)	97 ± 30	65 ± 19	< 0,01
IVSF (cm ³ /m ²)	63 ± 22	36 ± 16	< 0,01
FE (%)	35 ± 10	46 ± 14	< 0,10 ns
Espessura (cm)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	< 0,50 ns
I. Massa (g/m ²)	86 ± 22	71 ± 24	< 0,20 ns
CE (mmHg ⁻¹)	0,04 ± 0,02	0,17 ± 11	< 0,10 ns

CE = Complacência específica; dP/dt = 1ª derivada máxima de pressão ventricular; Espessura = espessura da parede ventricular; FE = fração de ejeção; I. Massa = índice de massa ventricular esquerda; IVDF = índice de volume diastólico final; IVSF = índice de volume sistólico final; Vmax = velocidade máxima de encurtamento do elemento contrátil a carga zero.

Tabela II
Função ventricular esquerda no infarto anterior extenso e no infarto diafragmático

Variáveis	Anterior-extenso n. (9)	Diafragmático n. (20)	P
pd ² (mmHg)	23,5 ± 9,1	14,6 ± 5,9	< 0,01
dP/dt (mmHg/seg)	1497,8 ± 337,1	1747,9 ± 488,8	< 0,30 ns
Vmax (circ/seg)	1,12 ± 0,36	1,58 ± 0,37	< 0,01
IVDF(cm ³ /m ²)	97,0 ± 29,7	71,7 ± 17,5	< 0,01
IVSF (cm ³ /m ²)	63,3 ± 22,1	33,5 ± 13,6	< 0,001
FE (%)	35,2 ± 9,7	53,8 ± 12,3	< 0,001
Espessura (cm)	0,88 ± 0,09	0,86 ± 0,15	< 0,10 ns
I. Massa (g/m ²)	85,6 ± 22,4	71,2 ± 16,4	< 0,10 ns
CE (mmHg ⁻¹)	0,04 ± 0,02	0,19 ± 0,16	< 0,01 ns

CE = Complacência específica; dP/dt = 1ª derivada máxima de pressão ventricular; Espessura = espessura da parede ventricular; FE = fração de ejeção; I. Massa = índice de massa ventricular esquerda; IVDF = índice de volume diastólico final; IVSF = índice de volume sistólico final; Vmax = velocidade máxima de encurtamento do elemento contrátil a carga zero.

Tabela III
Função ventricular esquerda no infarto antero-septal e no infarto diafragmático

Variáveis	Antero-septal n. (12)	Diafragmático n. (20)	P
pd ² (mmHg)	12,4 ± 4,3	14,6 ± 5,9	< 0,03
dP/dt (mmHg/seg)	1779,5 ± 318,4	1747,9 ± 488,8	< 0,09 ns
Vmax (circ/seg)	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,4	< 0,09 ns
IVDF(cm ³ /m ²)	65,4 ± 18,7	70,4 ± 19,1	< 0,05 ns
IVSF (cm ³ /m ²)	35,9 ± 15,8	33,5 ± 13,6	< 0,7 ns
FE (%)	46,5 ± 14,1	53,8 ± 12,3	< 0,20 ns
Espessura (cm)	0,89 ± 0,37	0,86 ± 0,19	< 0,9 ns
I. Massa (g/m ²)	70,7 ± 24,5	71,2 ± 16,4	< 0,9 ns
CE (mmHg ⁻¹)	0,17 ± 0,11	0,19 ± 0,16	< 0,7 ns

CE = Complacência específica; dP/dt = 1ª derivada máxima de pressão ventricular; Espessura = espessura da parede ventricular; FE = fração de ejeção; I. Massa = índice de massa ventricular esquerda; IVDF = índice de volume diastólico final; IVSF = índice de volume sistólico final; Vmax = velocidade máxima de encurtamento do elemento contrátil a carga zero.

Tabela IV
Função ventricular esquerda nos grupos com e sem circulação colateral

Variáveis	Com circulação colateral (15) n. 20	Sem circulação colateral (12) n. 21	P
pd ² (mmHg)	14,56 ± 5,49	16,41 ± 8,38	< 0,50 ns
dP/dt (mmHg/seg)	1793,20 ± 423,57	1579,92 ± 396,17	< 0,20 ns
Vmax (circ/seg)	1,54 ± 0,28	1,36 ± 0,35	< 0,20 ns
IVDF (cm ³ /m ²)	72,86 ± 16,62	88,83 ± 31,84	< 0,20 ns
IVSF (cm ³ /m ²)	32,86 ± 12,33	56,25 ± 23,71	< 0,01
FE (%)	54,86 ± 13,31	37,58 ± 11,79	< 0,01
Espessura (cm)	0,88 ± 0,19	0,95 ± 0,22	< 0,40 ns
I. Massa (g/m ²)	72,40 ± 18,74	85,91 ± 24,99	< 0,20 ns
CE (mmHg ⁻¹)	0,25 ± 0,20	0,09 ± 0,10	< 0,05 ns

CE = Complacência específica; dP/dt = 1ª derivada máxima de pressão ventricular; Espessura = espessura da parede ventricular; FE = fração de ejeção; I. Massa = índice de massa ventricular esquerda; IVDF = índice de volume diastólico final; IVSF = índice de volume sistólico final; Vmax = velocidade máxima de encurtamento do elemento contrátil a carga zero.

co não houve diferença significativa.

2 — Observamos uma boa correlação entre a presença de uma circulação colateral boa e uma melhor FVE (VSF, FE, CE), independentemente da localização do infarto.

Summary

Forty-one patients with isolated myocardial infarction (MI) were studied. The site of the infarction was diaphragmatic (D) in 20 patients, antero-septal (AS) in 12, anterior (A) in 9. Left ventricular function (LVF) was compared among the previously mentioned groups.

Then the possibility of myocardial protection by the presence of collateral circulation (cc) and subocclusion (spontaneous reperfusion) was evaluated.

The hemodynamic and angiographic parameters studied were end diastolic volume index (EDVI), end systolic volume index (ESVI), ejection fraction (EF), left ventricular wall thickness, mass index, end diastolic pressure (pd₂), peak dP/dt (dP/dt), Vmax and specific compliance (SC). The results were submitted to the student t test.

When the group with c.c. (n=20) was compared to the group without c.c. (n=21) the ESVI was increased and EF and SC were decreased in the second group.

The authors concluded that LVF was related to the extent of the infarction and not its site and that the collateral circulation protected myocardial function.

Referências bibliográficas

- Fulton, W. F. M.: The Coronary Arteries. Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Ill, 1965.
- Bulkley, B. H.: Pathophysiology of Coronary Heart Disease, Baycor College of Medicine, Cardiology Series 6:5, 1983.
- Ross, R.; Blonset, J. A.: The Pathogenesis of Atherosclerosis, N. Engl., C. Med., 295:369, 1976
- Loop, F. D.: Progress in Surgical Treatment of Coronary Atherosclerosis, Chest, 84:611, 1983.
- Cosgrove, D.M.; Loop, F.D.; Lute, B.W. et al: Primary Myocardial Revascularization: Trends in Surgical Mortality, J. Thorac, Cardiovasc. Surg. (in press).
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Baseline rest electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment, and mortality in Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am. J. Cardiol. 55:1, 1985.
- Cass, Principal Investigators and their Associates: Coronary Artery Surgery Study (Cass): A Randomized Trial of Coronary Artery Bypass Surgery. Survival date, Circulation 68:939, 1983.
- Topol, E. J.; Shapiro, E. P.; Brinker, J. A.; Bulkley, B. H.; Brin, K. P.; Got-

tlieb, S. O.; Gerstenblith, B.; Flaherty, J. T.; Chandra, N.; Ouyang, P.; Gottlieb, S. H.; Weiss, J. L.: Regional wall motion Improvement after Coronary Thrombolysis with Recombinant Tissue Plasminogen Activator, Circulation 70 (supl. II):323, 1984.

- Gruentzig, A. R.; Senning, A.; Siegenthaler, W. E.: Nonoperative Dilatation of Coronary Artery Stenosis: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. N. Engl. J. Med. 301:61, 1979.
- Maroko, P. R.; Kjekshus, J. K.; Sobel, B. E. et al: Factors influencing infarct size following experimental coronary occlusions. Circulation 43:67, 1971.
- Schulze, R. A.; Strauss, H. W., Pitt, B.: Sudden death in the year following myocardial infarction. Relation to ventricular premature contraction in the last hospital phase and left ventricular ejection fraction. Am. J. Med. 62:192, 1976.
- Chatterjee, K.; Brundage, B.: Prognostic factors in acute myocardial infarction. Practical Cardiol. 4:23, 1978.
- Kasser, I. S.; Kennedy, J. W.: Measurement of Left Ventricular volume in man by single-plane cineangiography. Invest. Radiol. 4:83, 1969.
- Kennedy, J. W., Trenholme, S. E., Kasser, I. S.: Left ventricular volume and mass from single-plane cineangiograms. A comparison of anteroposterior and right anterior oblique methods. Am. Heart. J. 80:343, 1970.
- Sandler, H.; Hawley, R. R.; Dodge, H. T.; Baxley, W. A.: Calculation of left Ventricular volume from single plane angiocardiograms J. Clin. Invest. 44:1094, 1985.
- Rackley, C. E., Dodge, H. T., Coble Jr., Y. D.; Hay, R. E.: A method for determining left ventricular mass in man. Circulation 29:666, 1964.
- Peixoto, E. C. S.; Barros Filho, C. M.; Pohl, B. W.; Silveira, J. R. C. B.; Pontes, A. C. P. S.; Sá, J. M. G.; Ribeiro, M. M. S.; Dohmann, J. F.; Amino, J. G. C.; Studart, P. C. C.: Correlação da extensão do infarto de miocárdio e não dada sua localização, com a função ventricular esquerda. Estudo eletrocardiográfico, hemodinâmico e angiográfico. Arq. Bras. Cardiol. 48:355, 1987.
- Peixoto, E. C. S., Barros Filho, C. M.; Sá, J. M. G.; Dohmann, H. J. F.; Amino, J. G. C.; Studart, P. C. C.: Correlação da extensão do infarto do miocárdio e não obrigatoriamente da sua localização, com a função ventricular esquerda. Rev. SOCERJ 1:45,

- 1988.
19. James, T. N.: Anatomy of the Coronary arteries. New York, Hoeber, 1961, p. 145.
20. Bellman, S.; Frank, H. A.: Intracoronary collaterals in normal hearts. *J. thorac Surg.* 36:584, 1958.
21. Hamby, R. I.; Aintablian, A.; Schwartz, A.: Reappraisal of the functional significance of coronary collateral circulation. *Am. J. Cardiol.* 38:305, 1976.
22. Wiggers, C. J.: The functional importance of coronary collaterals. *Circulation* 5:609, 1952.
23. Hansam, J.F.: Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am. Heart. J.* 117:290, 1989.
24. Mizuno, K.; Korivichi, K.; Mattui, H.; Miyamoto, A.; Arakawa, K.; Shibuya, T.; Kurita, A; Nakamura, H.: Role of coronary collateral vessels during transient coronary occlusion during angioplasty assessed by hemodynamic electrocardiographic and metabolic changes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 12:624, 1988.
25. Rentrop, K. P.; Thornton, J. C.; Feit, F.; Van-Buskirk, M.: Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. *Am. J. Cardiol.* 61:677, 1988.

Caro colega Cardiologista,

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

Nunca houve tamanha facilidade.

O editor

Revista da *SOCERJ*

A experiência da Cardiologia do Rio de Janeiro.

**O Doutor tem interesse em
Cardiologia?**

Então Assine a Revista da Socerj.

Fique sempre bem informado.

Revista da* **SOCERJ*

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

Dissecção da aorta. Achados clínicos, laboratoriais e evolução a longo prazo

Aortic dissection. Clinical and laboratorial findings and long-term follow-up

Jairo Enrique Zabeleta Aponte, Antonio Sergio Cordeiro da Rocha, Jorge Antonio Benedito Sekeff

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

Endereço para correspondência: Antonio Sergio Cordeiro da Rocha. Av. Princesa Isabel, 254, s. 509, Rio de Janeiro, RJ, 22010.

Rev. SOCERJ 2:103-107, 1989

Resumo

Este trabalho retrospectivo descreve os achados clínicos, laboratoriais e a evolução de 15 pacientes portadores de dissecção aórtica (DA) internados no HCL. Nove eram homens e a média de idade era 55 ± 13 anos. Em 14 casos a DA era do tipo A ou proximal. Onze pacientes tinham hipertensão arterial como fator de risco para DA. Dor torácica foi queixa principal em 14 casos (93%): Quarenta e três por cento dos casos apresentaram diferença de pulso e PA entre os membros. Alterações neurológicas ocorreram em 2 casos: Infarto agudo do miocárdio (IAM) foi manifestação inicial da DA em 1 caso. Insuficiência aórtica (IA) foi encontrada em 80% dos casos.

A alteração eletrocardiográfica mais freqüente foi a HVE (70% dos casos). As alterações radiológicas mais encontradas foram a dilatação

da aorta torácica em 13 casos e o aumento da área cardíaca em 12. Dos 13 casos estudados ecocardiograficamente, 11 apresentaram achados conclusivos de DA. O cateterismo cardíaco, realizado em 12 pacientes, foi diagnóstico em todos.

Treze pacientes foram acompanhados por um período médio de 13 meses. Destes, 9 (70%) faleceram (78% dentro do primeiro ano de evolução). Oito pacientes foram submetidos a cirurgia, sendo 2 operados na fase aguda. Destes 8,5 faleceram no per ou pós-operatório imediato. Dos 5 casos tratados clinicamente, 4 faleceram durante o acompanhamento. Dos 4 pacientes vivos, ao final do seguimento, 3 tinham sido operados.

Introdução

A dissecção da aorta (DA) descrita pela primeira vez por Morgagni, em 1761⁽¹⁾ e diagnosticada pela primeira vez antemorten por Swaine, em 1856⁽²⁾, é uma das emergências cardiovasculares mais dramáticas e a mais freqüente doença aguda da aorta⁽³⁾. A DA caracteriza-se pela rotura da camada íntima da aorta, por onde o sangue penetra, invade e separa longitudinalmente a camada média dos vasos, dando origem a uma falsa luz. O fluxo pulsátil da falsa luz pode causar extensão proximal ou distal da dissecção, determi-

nando ou não compressão da luz verdadeira, com ou sem obstrução de vasos emergentes da aorta, insuficiência aórtica, rotura da aorta, etc.

A associação de hipertensão arterial e degeneração inespecífica da camada média da aorta parece ser o principal fator na gênese da dissecção⁽³⁻⁷⁾.

A expressão clínica da DA é muito variável e, por esse motivo, sua suspeição clínica é de fundamental importância para o diagnóstico precoce e a conseqüente conduta terapêutica.

Várias classificações baseadas na localização anatômica da dissecção têm sido propostas sendo as mais aceitas as de DeBakey e col.⁽⁸⁾ e Daily e col.⁽⁹⁾. Segundo DeBakey há 3 tipos de DA: tipo I quando o processo se inicia na aorta ascendente (AOA), estendendo-se para o arco aórtico e aorta descendente (AOD); tipo II — quando há envolvimento apenas da AOA; tipo III — quando a DA está confinada à AOD, após a emergência da artéria subclávia esquerda. Já Daily e col. dividem-se em 2 tipos: tipo A ou proximal — quando há envolvimento da AOA independente do local de laceração da íntima; tipo B ou distal — quando apenas a AOD, além da artéria subclávia esquerda, está envolvida.

O objetivo deste trabalho é avaliar, retrospectivamente, os achados clínicos, laboratoriais (não invasivos e invasivos), bem como a evolução a longo prazo da DA, em um grupo de pacientes internados no Hospital de Cardiologia de Laranjeiras, com esse diagnóstico.

Material e métodos

A população estudada foi a de pacientes internados na Clínica Cardiológica e Unidade Coronariana no período compreendido entre março de 1983 e julho de 1988. De 6620 pacientes, 25 tiveram diagnóstico clínico de DA, segundo registro estatístico de internação hospitalar. Dos 25, 10 foram excluídos por extravio de prontuário, por preenchimento incompleto do prontuário com prejuízo do levantamento dos dados ou diagnóstico não confirmado.

Baseou-se o diagnóstico definitivo da DA nos estudos ecocardiográfico bidimensional, angiocardiógráfico e cirúrgico. Em um dos casos o diagnóstico foi, também, confirmado pela tomografia computadorizada tóraco-abdominal.

Os seguintes dados foram coligidos: classificação da doença, queixa principal na admissão, fatores de risco para DA, data do início dos sintomas, exame físico, complicações cardiovasculares, achados eletrocardiográficos, radiográficos do tórax, ecocardiográficos, hemodinâmicos e angiocardiógráficos. Analisou-se a evolução de cada paciente na tentativa de traçar a história natural da sua doença. Considerou-se para cada caso, o ponto final do estudo a data do óbito ou a data da última entrevista.

O DA foi separada em aguda e crônica, dependendo da duração dos sintomas até seu diagnóstico⁽¹⁰⁾. Foi considerada aguda quando esse intervalo era inferior a 15 dias e crônica quando superior.

O método do Qui-quadrado foi utilizado quando necessário, aceitando-se como significativo p igual ou inferior a 0,05.

Resultados

A distribuição dos 15 casos de acordo com o sexo, idade e raça estão resumidos na Tabela I. O sexo masculino com 9 casos predominou

sobre o feminino (relação 1,5/1). A idade variou de 31 a 76 anos, com média de 55 anos. Houve predomínio da raça branca sobre a negra (9/6, respectivamente). A Tabela I também sumariza a DA de acordo com as classificações anatômicas de DeBakey e Daily. Nota-se que, à exceção de 1, em todos havia envolvimento da aorta ascendente (AOA).

Dos 15 casos estudados (7 em fase aguda e 8 em fase crônica) a dor torácica foi a queixa principal em 14 pacientes (93%), 7 com DA aguda e 7 com DA crônica. Em 5 casos com DA crônica, a dispnéia e o cansaço eram também queixas relevantes.

Com relação aos fatores de risco para DA dos 15 casos, 10 pacientes apresentavam história prévia de hipertensão arterial (HA), 9 com DA do tipo A e 1 do tipo B. Um paciente com DA do tipo A desconhecia ser hipertenso mas, apresentava PA elevada no exame físico de admissão. No total, 11 dos 15 casos (73%) tinham HA como fator de risco. Um dos pacientes com dissecação do tipo A era portador de síndrome de Marfan. Em 3 não havia fatores de risco conhecidos.

No exame físico de admissão, 9 pacientes (53%) apresentaram-se com PA elevada (PA maior do que 150/100 mmHg), sendo 8 com DA do tipo A e 1 do tipo B. Cinco casos estavam normotensos e 1 hipotenso (derrame pericárdico ao ecocardiograma). Em 7 casos foi constatada diferença de PA entre os membros: em 4 a diferença de 40 a 80 mmHg existia entre os membros superiores (3

com DA do tipo A e 1 do tipo B).

Alterações neurológicas foram observadas em 2 casos, todos com DA do tipo A: monoplegia crural esquerda em 1 e paralisia facial periférica no outro.

Sopro de regurgitação aórtica foi encontrado em 12 casos (80%), todos com DA do tipo A; em 5 destes casos, havia também sinais de insuficiência cardíaca congestiva.

Dois casos apresentaram sinais de insuficiência coronária: 1 com infarto agudo do miocárdio (IAM) de parede infero-látero-posterior e outro com isquemia subendocárdica antero-lateral. No primeiro caso o IAM foi a primeira manifestação da doença.

O eletrocardiograma (ECG) foi considerado anormal em 14 casos (93%): sinais de sobrecarga ventricular esquerda (SVE) estavam presentes em 10 (70%), 9 com DA do tipo A e 1 do tipo B; sobrecarga das 4 cavidades foi notada em 1 caso; BRE em 1; necrose ífero-posterior em 1 e isquemia subendocárdica antero-lateral em 1 caso.

Em 13 casos em que se obteve RX de tórax, todos apresentavam dilatação ao aorta, 12 com DA do tipo A e 1 do tipo B. Somente 1 caso não apresentava dilatação da aorta. Em 2 pacientes foi encontrado o sinal de cálcio⁽¹¹⁾ na aorta, ambos com dissecação do tipo A. A área cardíaca estava aumentada em 12 casos, todos com DA do tipo A, em 8 por aumento do VE e em 4 por aumento das 4 cavidades. Em 5 casos havia sinais de congestão venocapilar pulmonar.

Em 13 pacientes havia estudo eco-

TABELA I
Distribuição da doença por idade, sexo, raça e classificação anatômica

Idade (X ± DP)	55 ± 13 anos
Sexo (M / F)	9 / 6
Raça (Br / Pt)	9 / 6
Classificação anatômica:	
A) de acordo com DeBakey e col. ⁽⁸⁾ :	
tipo I	9 casos
tipo II	5 casos
tipo III	1 caso
B) de acordo com Daily e col. ⁽⁹⁾ :	
tipo A	14 casos
tipo B	1 caso

Br = branca; DP = desvio-padrão; F = feminino; M = masculino; Pt = negra; X = média.

cardiográfico (ECO): em 11 os achados foram conclusivos de DA, pela presença de laceração da íntima e dupla luz da AOA (4 casos), pela dupla luz da AOA estendendo-se para AOD (6 casos) e pela dupla luz da ACD (1 caso). Nos outros 2 casos o ECO forneceu resultados duvidosos. Outros achados ecocardiográficos foram: sinais de regurgitação aórtica (IA) (10 casos), derrame pericárdico (2 casos), hipertrofia concêntrica do VE (2 casos), sinais de disfunção severa do VE (2 casos), dilatação da AOA (11 casos) e dilatação das 4 cavidades (1 caso).

Cateterismo cardíaco foi realizado em 12 pacientes. Em 4 evidenciou-se envolvimento somente da AOA, em 5 envolvimento da AOA e AOD e, em 1 envolvimento apenas da AOD. Em 2 casos de DA do tipo A, a angiocardiografia não foi capaz de identificar com exatidão e local da laceração da íntima. Outros achados foram: regurgitação aórtica em 5 casos, sinais de disfunção ventricular esquerda em 5 e oclusão da artéria coronária direita, por compressão extrínseca, em 1 caso.

Tomografia computadorizada tóraco-abdominal realizada em 1 paciente, com DA do tipo B, demonstrou dupla luz.

Dos 15 casos obteve-se seguimento evolutivo em apenas 13; os outros 2 não retornaram ao hospital, nem foi possível contactá-los. O acompanhamento médio foi de 13 meses, variando de 10 dias a 54 meses. Dos 13, 9 (70%) faleceram durante o acompanhamento. Setenta e oito por cento dos óbitos ocorreram dentro do primeiro ano de evolução da doença. Oito pacientes foram submetidos a cirurgia (em 7 a cirurgia envolveu também a troca da válvula aórtica). Desses 8 casos, 5 faleceram no período per ou pós-operatório imediato. Dos 5 casos tratados clinicamente, 4 faleceram ($p=ns$). Portanto, ao final do seguimento, dos 4 pacientes sobreviventes, 3 haviam sido submetidos a cirurgia.

Discussão

A dissecção aórtica (DA) é doença pouco comum. Segundo Karp e col.⁽¹²⁾ sua incidência varia de 1/100 a 1/600 em estudos de necrópsias e de 1/500 a 1/600 em casos interna-

dos. Em nosso estudo, encontramos uma proporção de 1/500 casos internados (0,2%).

Como observado em outros estudos^(2,4,10), verificamos que incide mais em homens do que em mulheres, sendo também mais freqüente na raça branca. A média de idade de 55 ± 13 anos encontrada nesta série é semelhante a de outros autores^(2,4,10,12).

De acordo com alguns autores^(12,13) mas, em contraste com outros⁽²⁾, encontramos ampla prevalência de dissecção do tipo A ou proximal. Essa tendência encontra explicação no grande número de dissecções crônicas em nossa série. É sabido⁽³⁾ que as DA do tipo A, além de mais letais, levam a maior incapacidade física em razão das suas complicações cardiovasculares, principalmente, a insuficiência aórtica. Na nossa casuística encontramos grande incidência de IA (80%); dos 8 casos de DA crônica, 7 apresentavam essa complicação.

A dor torácica é o sintoma mais freqüente da DA, independente da localização anatômica^(2,4,9,10,12,13). Esteve presente, em 93% dos casos nessa série. Apenas 1 paciente, portador de síndrome de Marfan, não apresentou tal sintoma. Quando dividimos a DA em aguda e crônica, verificamos que a dor torácica foi sintoma principal em 100% dos casos agudos e, em 87,5% dos crônicos, embora neste último grupo, em 5 casos a dispnéia e o cansaço, refletindo insuficiência cardíaca congestiva, tenham sido também sintomas dominantes quando do exame de admissão, fruto da presença de IA secundária a DA.

Um dos dados propedêuticos de grande importância no diagnóstico da DA é a diferença da PA entre os membros. Do mesmo modo, a ausência ou diminuição de pulsos, permanente ou transitória, assume o mesmo grau de importância diagnóstica^(2,10). Esse sinal, encontrado em 47% dos nossos casos, por si só, é capaz de dar idéia da localização e extensão da DA. Esses números se superpõem aos de Slater e col.⁽²⁾.

Outro importante sinal propedêutico no diagnóstico é a presença de IA na vigência de dor torácica. A incidência de IA varia de 1/3 a 2/3 dos

casos^(2,12). Ela foi observada em 80% dos nossos casos.

Manifestações neurológicas são aquelas importantes da DA e, predominam nas dissecções do tipo A⁽²⁾. Encontramo-las em 2 dos 15 casos, ambos com DA do tipo A.

Estima-se que IAM ocorra em 1 a 2% dos casos de DA, por compressão das artérias coronárias^(2,10). Nessa série 1 paciente desenvolveu IAM de parede infero-látero-posterior (na coronariografia a coronária direita não era visibilizada) e, outro evoluiu com sinais clínicos eletrocardiográficos de isquemia miocárdica em parede ântero-lateral.

Vários fatores predisponentes estão envolvidos com a DA como a hipertensão arterial, alterações congênitas de tecido conjuntivo (como na síndrome de Marfan), valva aórtica bicúspide, coarctação de aorta, gravidez e outros fatores menos importantes. Cerca de 70% dos casos de DA exibem hipertensão arterial sistêmica na admissão hospitalar⁽³⁾. A hipertensão arterial foi encontrada em 11 dos nossos casos (73%). A síndrome de Marfan só foi encontrada em 1 caso. A baixa incidência dessa síndrome já havia sido realçada em outros relatos⁽¹⁰⁾.

É especulativo o papel representado pela necrose cística da média na patogênese da DA. Os trabalhos de Schlatmann e Becker^(5,6) demonstraram que essa alteração é um processo normal de envelhecimento da aorta. Hirst e Gore⁽⁷⁾ sugerem que o termo "necrose cística da média" deva ser substituído simplesmente, por degeneração da média.

Os exames de laboratório de rotina auxiliam diferentemente no diagnóstico da DA. O ECG é inespecífico mas, serve para afastar o diagnóstico de outras doenças que cursam com dor torácica, principalmente, o IAM^(2,10). Contudo, como verificado na nossa série, o IAM pode ser manifestação inicial da DA. O achado eletrocardiográfico mais freqüente é a hipertrofia ventricular esquerda^(2,4,10,12), ligada a hipertensão arterial encontrada na grande maioria dos pacientes; ela foi encontrada em 67% dos nossos casos. A radiografia simples do tórax pode ser de grande utilidade no diagnóstico da DA. Em 90% dos casos^(10,11) há anor-

malidades no contorno da aorta, habitualmente, alargamento da aorta ascendente e crossa^(2,10,13). Nesse estudo, dilatação da AOA e/ou da AOD foi encontrada em 93% dos casos. O sinal do cálcio⁽¹¹⁾, separação da calcificação da íntima da parte externa da aorta em mais de 1 cm, foi encontrado em 14% dos RX analisados. A área cardíaca estava aumentada em 92% dos casos, todos com DA do Tipo A, decorrente da sobrecarga ventricular esquerda em 67% dos casos e o aumento das 4 cavidades em 33%. Congestão pulmonar foi notada em 42% nos casos, todos com IA severa.

Nos últimos anos vários métodos não invasivos têm sido empregados para confirmação diagnóstica da DA. Admite-se que um exame ecocardiográfico bidimensional, cuidadosamente realizado, tem uma acuidade diagnóstica de 70 a 90% para os casos de DA do tipo A⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. No presente estudo, o ECO identificou corretamente a DA em 83% dos pacientes. Além do seu valor diagnóstico, o ECO bidimensional com doppler fornece informações importantes com relação a presença e magnitude da IA, relação de fluxo nos canais verdadeiros e falsos e, a presença de derrame pericárdico⁽¹⁰⁾.

Outros métodos, como a tomografia computadorizada (TC) tem sido empregada com maior freqüência no diagnóstico da DA. Quando material contrastado é usado, a TC pode demonstrar a dupla luz aórtica; o poder diagnóstico da TC gira em torno de 90%. No entanto, o método falha na identificação da extensão do processo à artéria tributária da aorta, quantificação da IA e o ponto de origem da dissecação⁽¹⁶⁾. Do mesmo modo, a ressonância magnética tem capacidade diagnóstica de 90% e é capaz não só de delinear a anatomia da aorta, como também, a origem dos seus principais ramos e suas relações com a dissecação. Entretanto, seu uso é limitado na fase aguda da doença devido ao tempo dispendido para sua realização. Tanto a TC quanto a ressonância podem demonstrar a dissecação nos raros casos em que a aortografia é negativa e a suspeição clínica fortemente sugestiva.

A angiografia aórtica (aortografia)

continua sendo o método definitivo para o diagnóstico da DA, com capacidade diagnóstica de 95 a 99% dos casos. Além de confirmar o diagnóstico, a aortografia demonstra o local da laceração da íntima, a extensão da dissecação (se há comunicação entre a luz falsa e verdadeira), a presença e magnitude da IA e acesso aos efeitos da dissecação sobre os principais troncos arteriais que se originam na aorta. A incidência de aortografias falso-negativas tem sido estimada em 2%⁽¹⁷⁾. Nesta série, a aortografia foi 100% diagnóstica e, em apenas 2 casos o local da laceração da íntima não pôde ser identificado com segurança.

A angiografia digital por subtração também tem sido empregada no diagnóstico da DA mas, não fornece os mesmos detalhes que a aortografia convencional⁽¹⁰⁾.

O prognóstico da DA é sombrio quando não tratada. Cerca de 3% dos casos sucumbem subitamente⁽¹³⁾. Em algumas séries, 60 a 70% dos casos falecem ao final de uma semana^(13,18). Segundo Anagnostopoulos⁽¹⁸⁾, ao final de um ano, apenas 8% dos casos não tratados estavam vivos. Com a introdução do tratamento clínico proposto por Wheat⁽¹⁹⁾ e o tratamento cirúrgico, a sobrevivência a longo prazo da DA melhorou substancialmente. A sobrevivência atuarial em 10 anos está em torno de 40%⁽²⁰⁾. É possível que essa expectativa de sobrevivência seja ainda mais favorável a partir da mortalidade cirúrgica de 7% relatada, recentemente, por Miller e col.⁽²¹⁾ para os pacientes com DA do tipo A e 13% para o tipo B. Em nossa casuística verificamos que 80% dos pacientes tratados clinicamente faleceram, sendo que 75% desses óbitos ocorreram no primeiro ano de evolução da doença. Dos pacientes tratados cirurgicamente, 43% sobreviveram (2 operados na fase aguda e 6 na fase crônica).

Summary

This retrospective analysis describes the clinical and laboratory findings and the follow-up of 15 patients with aortic dissection (9 male, 6 female), with a mean age of 55 ± 13 years. Fourteen patients had proximal or type A aortic dissection

(AD). Eleven patients had previous arterial hypertension and chest pain was found in fourteen cases (93%). Peripheral pulse deficit and arterial pressure differences between the superior or inferior extremities were present in 43% of cases.

Neurologic deficit was found in 2 patients. One patient had an acute myocardial infarction as initial manifestation of the disease. Aortic regurgitation developed in 12 patients (80%).

The most common electrocardiographic finding was left ventricular hypertrophy (70%). A chest X Ray film showed dilation of the aorta in 13 patients and cardiac enlargement in 12 patients.

The two-dimensional echocardiographic study was definitively diagnostic in 11 out of 13 patients studied.

Aortic angiography was performed in 12 patients and was diagnostic in all of them.

Thirteen patients were followed-up by a mean of 13 months. There were nine deaths (70%), of these 78% occurred during the first year of follow-up. Eight patients underwent surgical repair. In 2 patients the surgery was performed during the acute phase. There has been 5 per or post-operative deaths. Five patients were treated clinically, 4 died during the follow-up. At the end of the follow-up 4 patients were alive, 3 of them after a surgical repair.

Referências bibliográficas

1. Wolfe, W. G.; Moran, J. F.: The evolution of medical and surgical management of acute aortic dissection. *Circulation* 56:503, 1977.
2. Slater, E. E.; DeSanctis, E. W.: The clinical recognition of dissecting aortic aneurysm. *Am. J. Med.* 60:625, 1976.
3. Roberts, W. C.: Aortic dissection: anatomy, consequences and causes. *Am. Heart J.* 101:195, 1981.
4. Dalen, J. F.; Pape, L. A.; Cohn, H. H.; Koster, J. M. Jr.; Collins, J. J. Jr.: Dissection of the aorta: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 23:237, 1980.
5. Schlatmann, T. J. M.; Becker, A. E.: Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am. J. Cardiol.* 29:13, 1977.
6. Schlatmann, T. J. M.; Becker, A. E.:

Pathogenesis of dissecting aneurysm of aorta. *Am. J. Cardiol.* 39:21, 1977.

7. Hirst, A. E.; Gore, I.: Is cystic medial necrosis the cause of dissecting aortic aneurysm? *Circulation* 53:915, 1976
8. DeBakey, M. E.; Cocley, D. A.; Greech, O. Jr.: Surgical considerations of dissecting aneurysm of the aorta. *Annals Surg.* 142:586, 1985.
9. Daily, D. O.; Tmeblood, H. W.; Stinson, E. B.; Wnerflein, R. D.; Shumway, N. E.: Management of acute aortic dissections. *Ann. Thorac.* 10:237, 1970
10. DeSanctis, R. N.; Doroghazi, R. M.; Austen, G.; Bucley, M.J.: Aortic dissection. *N. Engl. J. Med.* 317:1060, 1987.
11. Smith, D. C.; Jang, G. C.: Radiological diagnosis of aortic dissection. In Doroghazi, R. M.; Slater, E. E.: *Aortic Dissection*, New York, McGraw Hill, 1983, p. 71.
12. Karp, R. B.; Carlson, O. E.: Dissection of the aorta. In Rackley, C.: *Critical Care Cardiology*, Philadelphia, F.A. Davis, 1981, p. 209.
13. Hirst, A. E.; Johns, V. J.; Kime, S. W.: Dissecting aneurysm of the aorta. A review of 505 cases. *Medicine* 37:217, 1958.
14. Mathew, T.; Nanda, N. C.: Two-dimensional and doppler echocardiographic evaluation of aortic aneurysm and dissection. *Am. J. Cardiol.* 54:379, 1984.
15. Granato, J. E.; Dee, P.; Gibon, R. S.: Utility of two-dimensional echocardiography in suspected ascending aortic dissection. *Am. J. Cardiol.* 56:123, 1985.
16. Goldman, A. P.; Kotler, M. N.; Scanlon, M. H.; Ostrum, B.; Parameswaran, R.; Parry, W. R.: The complementary role of magnetic resonance imaging, doppler echocardiography and computed tomography in the diagnosis of dissecting thoracic aneurysms. *Am. Heart J.* 111:970, 1986.
17. Eagle, K. A.; Quertermans, T.; Kritzer, G. A.; Newell, J. B.; Dinsmore, R.; Feldman, L.; DeSanctis, R. W.: Spectrum of conditions initially suggesting acute aortic dissection but with negative aortograms. *Am. J. Cardiol.* 57:322, 1986.
18. Anagnostopoulos, C. E.; Prabhakar, M. J. S.; Kittle, C. F.: Aortic dissection and dissecting aneurysms. *Am. J. Cardiol.* 30:263, 1982.
19. Kheat, M. Jr.; Palmer, R. F.; Bartley, T. O.; Seelman, R. C.: Treatment of dissecting aneurysms of the aorta without surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 50:364, 1965.
20. Doroghazi, R. M.; Slater, E. E.; DeSanctis, R. W.; Buckley, M. J.; Austen, W. G.; Rosenthal, S.: Long-term survival of patients with treated aortic dissection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 3:1026, 1984.
21. Haverich, A.; Miller, D. G.; Scott, W. C.: Acute and chronic aortic dissections — determinants of long-term outcome for operative survivors. *Circulation* 72 Supl. II, II-22, 1985.

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

280-2639

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 encorpado, e enviados em duas vias (exceto ilustrações).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Angioplastia ilíaca e enxerto fêmoro-femoral

Iliac percutaneous transluminal angioplasty and femoro-femoral by-pass

Angelo L. Tedeschi, Edison C. Sandoval Peixoto, Wilson J. M. Vieira,
Paulo C. Albuquerque, Allan D. R. de Queiroz, Marcos M. Piedade, Henrique Murad

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

Endereço para correspondência: Angelo L. Tedeschi, Serviço de Cardiologia, Hospital-Rio da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro, R. Estácio de Sá, 20, Rio de Janeiro, RJ.

Rev. SOCERJ 2:109-111, 1989

Resumo

Os autores apresentam um caso de angioplastia transluminal percutânea em artéria ilíaca de um paciente com alto risco cirúrgico para o "by-pass" aorta-bifemoral.

Neste paciente, a artéria ilíaca mais comprometida não apresentava características angiográficas favoráveis para o procedimento em questão. Com a dilatação do vaso contralateral foi possível evitar uma cirurgia de grande porte e realizar outra de menor risco operatório.

Introdução

Desde que foi criado e inicialmente desenvolvido por Dotter e Judkins em 1964⁽¹⁾, passando por Gruentzig que em 1974⁽²⁾ aprimorou o método desenvolvendo um cateter balão inflável, a angioplastia transluminal percutânea vem sendo utilizada com sucesso em vários territórios arteriais.

Com o aperfeiçoamento da técnica e sofisticação material, tem sido possível obter resultados excelentes com baixo índice de complicações evitando intervenções cirúrgicas antes imprescindíveis.

Ganha destaque a angioplastia tendo em vista que o paciente com doença aterosclerótica obstrutiva é na maioria das vezes portador de coronariopatia e doença cerebrovascular clinicamente manifestas ou não e portanto de alto risco cirúrgico.

Relato do caso

V. P., masculino, 55 anos, branco, apresentava claudicação intermitente em membro inferior esquerdo ao caminhar cerca de 200 metros no plano. A sintomatologia estava presente há 4 anos e houve agravamento nos últimos 6 meses.

Era também coronariopata crônico com infarto de miocárdio de paredes anterior e inferior 6 meses antes, evoluindo com insuficiência cardíaca, e permanecendo em classe funcional II (NYHA) com o tratamento clínico.

Como fatores de risco era tabagista de 20 cigarros por dia durante 40 anos e diabético sem conhecimento prévio.

Ao exame físico apresentava pulsos femorais de amplitude reduzida, sobretudo o esquerdo e pulsos poplíteos diminuídos de amplitude com tibiais posteriores e pediosos ausentes bilateralmente.

O eletrocardiograma evidenciava infarto antigo do miocárdio de paredes anterior e inferior. (Fig. 1)

A radiografia de tórax apresentava aumento do ventrículo esquerdo e sinais de hipertensão veno-capilar pulmonar.

O estudo com "doppler" dos membros inferiores demonstrou obstrução aorto-ilíaca à esquerda.

Realizou-se estudo hemodinâmico que revelou lesões coronárias graves nos três vasos. Obstrução de 70% no terço médio da artéria descendente anterior, de 90% na origem do primeiro ramo diagonal e oclusão do segundo ramo diagonal, que opacifica-se por colaterais da coronária esquerda e da direita. A artéria circunflexa apresentava obstrução subtotal antes da origem do segundo ramo pósterolateral e da descendente posterior (dominância esquerda). A coronária direita apresenta obstrução de 70% no final do seu terço proximal. A ventriculografia evidenciou grande aumento dos volumes diastólico e sistólico finais, com hipocinesia moderada ântero-basal e severa ântero-lateral, acinesia apical, hipocinesia moderada pósterobasal e severa inferior e septal e regurgitação VE-AE discreta. (Fig. 2)

A aortografia abdominal demonstrou múltiplas estenoses na aorta abdominal, artérias renais normais, suboclusão localizada na emergência da ilíaca primitiva direita com bom fluxo distal, oclusão segmentar lon-

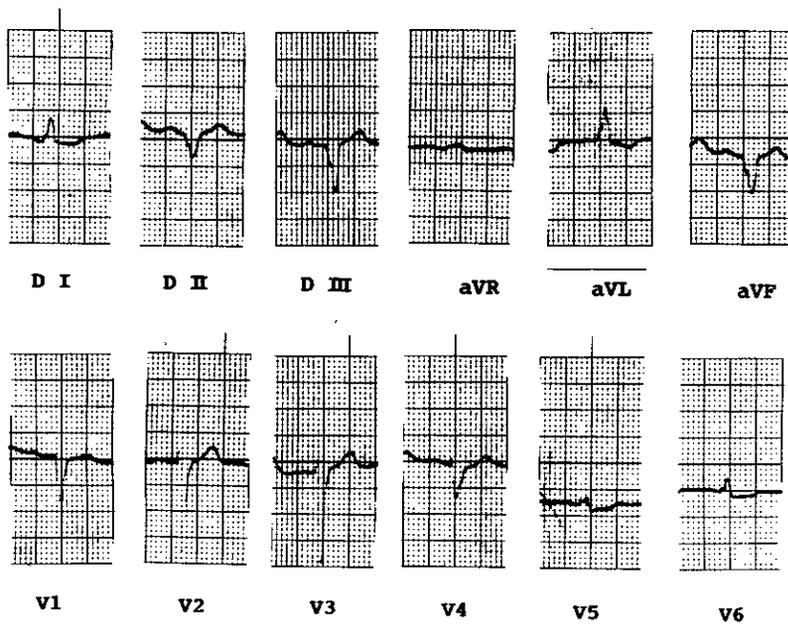


Fig. 1. Electrocardiograma. Infarto antigo de paredes inferior e anterior.

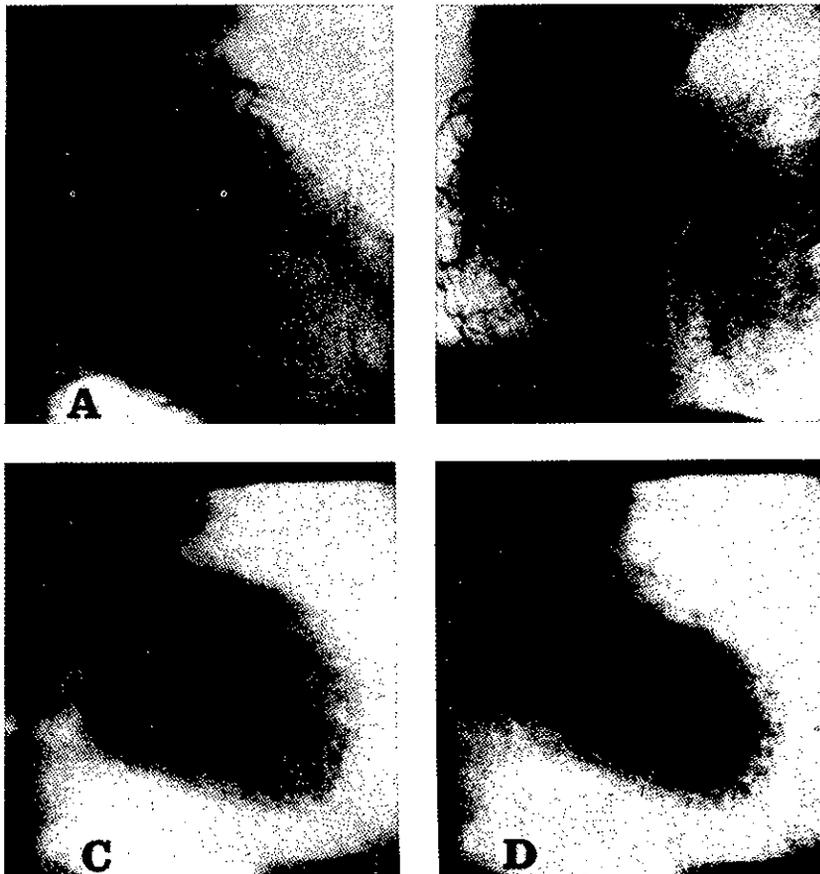


Fig. 2. Cineangiogram. A — Artéria coronária esquerda em projeção oblíqua anterior direita (O.A.D.); B — Artéria coronária direi-

tã em O.A.E.; C — Volume diastólico final (O.A.D.); D — Volume sistólico final (O.A.D.).

ga da íliaca primitiva esquerda reabitando na bifurcação íliaca e segmento femoral normal (Fig. 3-A).

Foi submetido após o estudo hemodinâmico à angioplastia transluminal percutânea da obstrução da artéria íliaca direita com resultado clínico e angiográfico excelente (Fig. 3-B).

Após a dilatação, realizou cirurgia de "by-pass" fêmoro-femoral com boa evolução pós-operatória, mantendo-se sem claudicação pelos próximos 22 meses, vindo a falecer por embolia pulmonar aguda (Fig. 3-C)

Discussão

A angioplastia transluminal percutânea tem sido utilizada com bastante êxito no tratamento das obstruções arteriais de ramos periféricos da aorta, aliada ou não à cirurgia vascular.

O sucesso deste método é limitado quando a obstrução é longa (mais de 5 cm), se o fluxo distal é ruim^(3,4) e quando o vaso apresenta-se ocluído, embora nesta situação o resultado possa ser favorável quando o segmento afetado é curto e preferencialmente não envolva as artérias íliacas⁽⁵⁾.

Neste paciente, a opção pela angioplastia do vaso contralateral àquela com oclusão permitiu realizar uma cirurgia de menor vulto e risco operatório.

A abordagem terapêutica adotada neste paciente torna claro que na avaliação do paciente com obstrução arterial periférica, podemos dispor da hemodinâmica intervencionista e cirurgia vascular não de maneira isolada mas como formas combinadas, permitindo mais opções de tratamento.

Summary

The authors present a case of percutaneous transluminal angioplasty of an iliac artery in a patient with diffuse atherosclerosis of coronary and peripheral arteries and consequently with increased surgical risk.

The proposed surgery was an aortic-bifemoral by-pass, the primitive left iliac artery presented a long occlusion and the right, iliac artery a short and severe stenosis at its origin.

The selected approach was a ini-

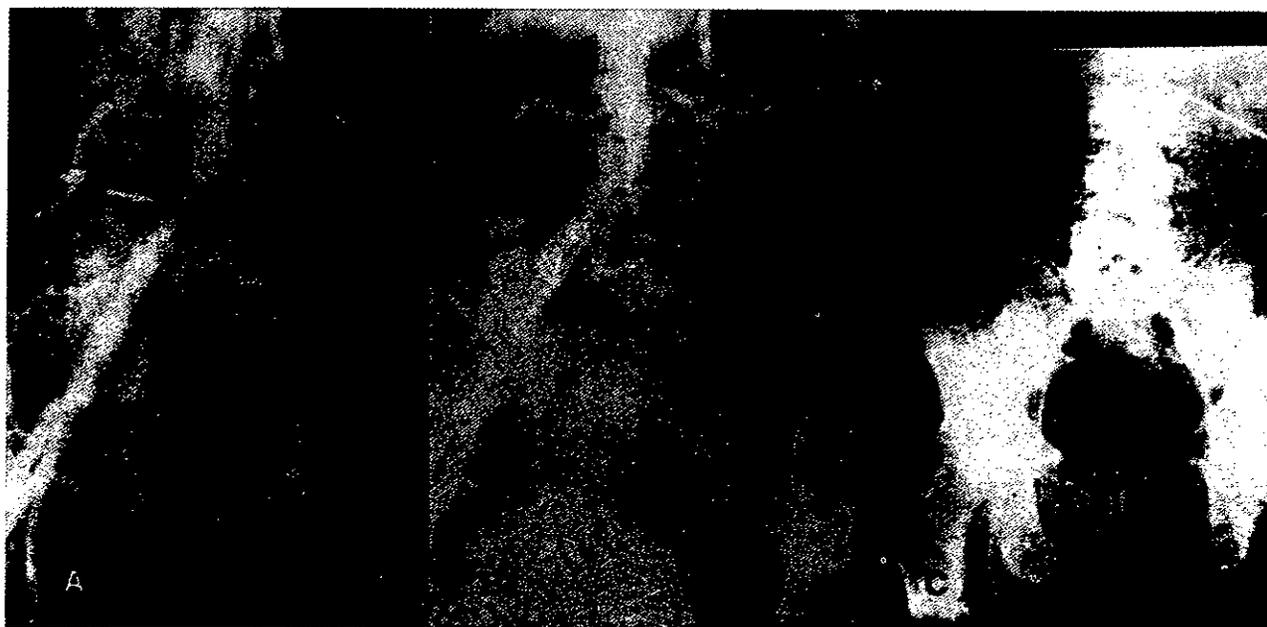


Fig. 3. A — Obstrução severa de 90% no início da ilíaca primitiva direita (seta) e oclusão de ilíaca primitiva esquerda na origem com enchimento por circulação colateral das ilíacas externa e interna esquerdas;

B — Aspecto pós dilatação com balão de 8 mm com obstrução residual discreta inferior a 50% no início da ilíaca primitiva direita; C — Enxerto fêmoro-femoral (setas pequenas).

cial dilatation at the right iliac obstruction and subsequently a femoro-femoral by-pass, a surgery with a lesser operative risk.

The patient remained free from intermittent claudication during the following twenty two months and died from acute pulmonary embolism.

Referências bibliográficas

1. Dotter, C. T.; Judkins, M. P.: Translu-

minal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction: Description of a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 30:654, 1984.

2. Gruentzig, A.; Hopf, H.: Perkutane Rekanalisation Chronischer Arterieller, Verschlusse mit einem neuen dilatationskatheter: Modification der Dotter-technik. *DTSCH Med Wochenschr* 99:2502, 1974.

3. Health an Public Policy Committee,

American College of Physicians: Percutaneous Transluminal Angioplasty. *Ann. Inter. Med.* 99:864, 1983.

4. Sos, T. A.; Linderman, K. W.: Percutaneous Transluminal Angioplasty. *Semin. Roentgenol.* 16:26, 1981.

5. Zertler, E.; Richter, E. I.; Hoth, F. J.; Schoop, W.: Results of Percutaneous Transluminal Angioplasty. *Radiology* 146:57, 1983.

Fique sempre bem informado.

Revista da *SOCERJ*

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

Quantificação ecodopplercardiográfica do débito cardíaco

Ecodopplercardiographic determination of cardiac output

Flávio Cure, F. A. Morcerf, J. S. Portugal, J. R. Côrtes, W. Y. Q. Pereira

Da: ECOR.

Endereço para correspondência: Flávio Cure, ECOR, Rua Fonte da Saudade, 187, Lagoa, Rio de Janeiro, RJ.

Rev. SOCERJ 2: 112-115, 1989

Resumo

A determinação do débito cardíaco pela ecodopplercardiografia, correlaciona-se bem com as técnicas invasivas de medidas. Levando-se sempre em conta as dificuldades discutidas e limitações, o cálculo do fluxo volumétrico pelo doppler permanece útil na prática clínica, especialmente quando determinações seriadas do débito cardíaco são requeridas.

Introdução

Na análise da função ventricular, a mensuração do débito cardíaco é fundamental. Tradicionalmente, essa medida tem sido feita por técnicas invasivas. A ecodopplercardiografia é uma alternativa de análise, não invasiva, do fluxo volumétrico cardíaco a cada batimento cardíaco. Essas medidas, são conseguidas pela combinação de dados obtidos pela ecocardiografia bidimensional e análise do fluxo sanguíneo pela doppler ecocardiografia. Uma vez que a ecodopplercardiografia é um método não

cruento, pode ser repetido com segurança, servindo de parâmetro na análise do resultado de variadas intervenções.

Considerações teóricas

A ecodopplercardiografia é a técnica mais precisa na análise da velocidade do fluxo sanguíneo, que é expressa em unidades de distância por tempo, como por exemplo metros por segundo. De modo a quantificar o volume de sangue, em unidades de volume por tempo como litros por minuto, a velocidade deverá ser multiplicada pela área do orifício (em unidades de distância ao quadrado) ou tubo, através do qual o sangue está fluindo. O sinal de doppler pode ser convertido para velocidade usando-se a seguinte equação:

$$V = \frac{C \cdot \Delta f}{2f \cdot \cos \theta}$$

Onde:

- V = velocidade do sangue
- C = velocidade do ultra-som no sangue (aproximadamente 1,540m/s)
- f = frequência do ultra-som emitido
- Δf = diferença de frequência entre o ultra-som emitido e o refletido.
- θ = ângulo formado entre a direção do fluxo sanguíneo e a direção do feixe ultra-sônico.

Vemos, por meio da equação acima, que a velocidade do sangue, de-

tectada pelo observador varia inversamente com o co-seno do ângulo theta (θ), entre o feixe de ultra-som e o fluxo. Logo, para ser preciso, o cálculo requer conhecimento desse ângulo. Quando esse ângulo é menor do que 20°, o co-seno de theta é muito próximo de 1. Logo, quando a direção do fluxo for paralela à fonte de ultra-som ou menor do que 20°, o efeito do ângulo pode ser ignorado. Um ângulo theta maior do que 20° tem um efeito significativo sobre a velocidade calculada. À medida que o ângulo se aproxima de 90° o co-seno de theta vai se tornando 0, indicando que o fluxo perpendicular à fonte de ultra-som, não registra velocidade ao doppler. Logo, é muito importante que o feixe esteja o mais paralelo possível à direção do fluxo sanguíneo.

As medidas do fluxo volumétrico pelo doppler, requerem que a velocidade seja medida no mesmo local que a área do orifício é determinada. Isso é feito combinando-se as medidas de doppler pulsado com eco bidimensional. O débito cardíaco pode ser calculado de acordo com a fórmula:

$$DC = A.O. \times I.T.V. \times FC$$

Onde:

- DC = débito cardíaco.
- A.O. = área do orifício.
- FC = frequência cardíaca.
- I.T.V. = integral tempo velocidade.

A derivação da integral velocidade de tempo é feita por medida calibrada da área sob o envelope do espec-

tro da velocidade na análise de um traçado de doppler contínuo ou pulsado. A I.T.V. é mensurada em unidades de distância, e representa a distância que a coluna de sangue percorre em um batimento cardíaco. Dividindo-se a I.T.V. pela duração do ciclo cardíaco, consegue-se a velocidade média do sangue através o ciclo cardíaco.

As medidas absolutas da área do orifício requerem que se consiga imagens do vaso ou do anel em plano transversal. Isso é freqüentemente muito difícil. Na prática, a maioria dos investigadores consegue determinar a área pela medida do diâmetro utilizando um modelo geométrico, o mais comum sendo o do círculo (área = πR^2). Para minimizar o erro produzido por alterações na área durante o ciclo cardíaco, o diâmetro medido é conseguido em uma imagem congelada na porção do ciclo que corresponda ao fluxo de sangue.

Para um fluxo constante, a velocidade é inversamente proporcional a área do orifício. Pequenas alterações na medida desse orifício produzem alterações significativas na velocidade, já que a área varia de acordo com o diâmetro do vaso.

Métodos de medida do débito cardíaco

A quantificação da velocidade do sangue pode ser feita tanto por doppler pulsado como por doppler contínuo em diferentes locais.

Esses incluem: 1 — aorta ascendente. 2 — anel aórtico. 3 — orifício valvar mitral. 4 — orifício valvar tricúspideo. 5 — artéria pulmonar.

1) AORTA ASCENDENTE

As primeiras tentativas de quantificar fluxo por doppler, envolveram uso de doppler contínuo ou pulsado para medir o fluxo na aorta ascendente.

Usando o doppler contínuo, a aorta ascendente é abordada pelo corte supra-esternal, o ângulo entre o feixe de ultra-som e o fluxo é minimizado, tentando-se obter a maior velocidade possível. Na maioria dos estudos a área transversal da aorta ascendente foi determinada usando-se o diâmetro do arco aórtico. Outros

estudos reportaram melhor acurácia com áreas menores de fluxo determinadas de diâmetros medidos no anel aórtico. A maioria dos investigadores reportaram boa correlação entre débito cardíaco estimado pela doppler ecocardiografia e débito cardíaco medidos pela termodiluição ou método de Fick. Porém, existem casos de correlação ruim e de dificuldades de se medir velocidade na aorta ascendente. Usando o método doppler contínuo é difícil conseguir-se medidas da velocidade e área transversal no mesmo sítio.

O doppler pulsado também pode ser usado para quantificar o fluxo na aorta ascendente, usando o corte supra-esternal. O analisador é gradualmente movido até a valva aórtica com reanulações periódicas até que a maior velocidade de fluxo seja obtida. Estudos iniciais recomendavam obter-se na área da aorta ascendente, pelos diâmetros medidos no corte paraesternal na ou acima da junção sinotubular.⁽¹⁻³⁾

Alguns estudos sugerem que a medida do débito cardíaco apresenta valores mais precisos se a velocidade na aorta ascendente (cerca de 2 cm acima do orifício valvar aórtico) é correlacionada com a área transversal determinada no anel aórtico.^(4,5)

2) ANEL AÓRTICO

A velocidade do sangue no anel aórtico é medida no corte apical longitudinal com a amostragem colocada logo abaixo dos folhetos valvares aórticos. Através essa janela, consegue-se uma orientação paralela do feixe de ultra-som e fluxo, facilmente, na maioria dos pacientes adultos.

A área do anel aórtico é melhor determinada pela diâmetro, medida pelo corte longitudinal. Assumindo-se que o anel aórtico tem geometria circular, a sua área pode ser determinada pelo diâmetro, obtido na proto-sístole, da distância entre as junções sino-tubular anterior e posterior. O débito cardíaco determinado por esse método mostra uma boa correlação com os achados na termodiluição.

3) FLUXO MITRAL

A quantificação do fluxo valvar mitral pelo doppler é conseguida, multiplicando-se a área transversal da valva pela frequência cardíaca e a integral da velocidade diastólica. O corte apical quatro câmaras, usualmente provê a orientação mais paralela entre o feixe ultra-sônico e o fluxo. A amostragem deverá ser colocada no corpo dos folhetos. Controvérsia, todavia, existe na maneira ideal de se determinar a área transversal das valvas mitral e tricúspide. Três alternativas foram sugeridas: 1) medida do diâmetro anular nos cortes longitudinal paraesternal e apical assumindo-se uma configuração circular. 2) medida do diâmetro anular em duas projeções perpendiculares, considerando-se um formato elíptico. 3) medida da área valvar no corte transversal são corrigidas durante a diástole por um índice derivado do eco unidimensional⁽⁶⁾. Mais recentemente propuseram um método, que considera a valva mitral como uma elipse, usando o diâmetro do anel mitral, no corte apical, para o eixo maior da elipse e uma estimativa dinâmica para o eixo curto, derivada da separação dos folhetos ao modo m⁽⁷⁾. Os resultados por esse método, têm sido bastante satisfatórios, em estudos experimentais e clínicos, porém as medidas são de obtenção tediosa e não é factível em uma percentagem significativa da população adulta.

A medida do anel mitral, provê um outro sítio para medida. Esta área aumenta gradualmente do fim da sístole para o fim da diástole com uma média de aumento em torno de 12%. Uma medida simplificada pode ser obtida por uma simples medida de diâmetro do anel no corte apical quatro câmaras, conseguida no período meso diastólico. Os resultados com esse método em pacientes sem regurgitação mitral, têm-se correlacionado bem às medidas de débito cardíaco pela termodiluição⁽⁸⁻¹⁶⁾.

4) FLUXO TRICUSPÍDEO

A medida desse fluxo pode ser feita com modificação do método da mitral. O anel tricúspideo é mais difícil de ser visualizado do que o anel mitral. Seleciona-se nos cortes apical ou transversal, colocando-se a

amostragem com orientação paralela ao fluxo, usando-se a amplitude de velocidade como guia de otimização.

A área transversa tricuspídea é derivada do diâmetro anular máximo usando-se a geometria como circular. Trabalhos recentes, mostram boa correlação entre termodiluição e fluxos ao doppler da valva tricúspide^(9,11).

5) ARTÉRIA PULMONAR

O diâmetro da artéria pulmonar é medido na proto-sístole, considera-se a distância entre a inserção dos folhetos anterior e posterior. A área transversa é conseguida assumindo-se uma geometria circular. Através o corte transverso da base, consegue-se a melhor orientação paralela entre o feixe de ultra-som e fluxo sanguíneo. Contudo, a qualidade da imagem do tronco da artéria pulmonar é freqüentemente subótima para medidas acuradas do diâmetro do vaso e cálculos da área transversa, boa correlação tem sido encontrada entre o fluxo pelo doppler na artéria pulmonar e por medidas pelo método de Fick ou métodos de diluição. A correlação melhora quando a área transversa da artéria pulmonar foi conseguida de dados angiográficos ao invés de dados da ecocardiografia bidimensional⁽¹²⁾.

Aplicações clínicas

1) ASSESSORAMENTO DO DÉBITO CARDÍACO

Devido à sua natureza não invasiva e à facilidade de prover informações, é um método útil em avaliações seriadas da função cardíaca e no assessoramento de intervenções^(13,14).

2) ASSESSORAMENTO DE "SHUNTS" CARDÍACOS

A ecodopplercardiografia pode ser usada para quantificar a magnitude do "shunt" de sangue entre a circulação pulmonar e sistêmica, estimando-se o fluxo através a valva pulmonar e aórtica. Vários autores encontraram boa correlação entre esse método e o método de Fick^(12, 15, 16).

3) QUANTIFICAÇÃO DA FRAÇÃO

REGURGITANTE

A severidade da regurgitação mitral, pode ser avaliada comparando-se o fluxo anterógrado através a mitral com fluxo através outra válvula, como a valva pulmonar e aórtica, levando-se em conta que não exista outra valva regurgitante ou "shunt". A diferença entre os fluxos aórticos e mitral é a fração regurgitante.

Alguns estudos preliminares indicaram que a regurgitação aórtica também pode ser quantificada comparando-se o fluxo anterógrado através a aorta com o fluxo através a pulmonar, desde que ela não seja também regurgitante.

Infelizmente, a quantificação pelo doppler da fração regurgitante, leva muito tempo e é muito tediosa. A margem de erro em cada componente das comparações são aditivas, logo existem erros mesmo nas melhores circunstâncias. Logo, esse método não supera a estimativa semi-quantitativa, largamente aceita, baseada na distribuição espacial do jato na câmara cardíaca que recebe o fluxo.

4) USO DO FLUXO VOLUMÉTRICO NA ESTENOSE VALVULAR

A equação da continuidade se tornou uma nova arma no arsenal diagnóstico, para determinação da área valvar aórtica em pacientes com estenose valvar aórtica. Essa técnica também depende da comparação de fluxo volumétrico em dois níveis (no trato de saída do VE e na valva aórtica) novamente pelo produto da área transversa e velocidade. Na estenose aórtica, pode-se derivar a área transversa do VE através o diâmetro (D) do anel aórtico como descrito anteriormente. A velocidade média no trato de saída (V - TSVE) é determinado por doppler com o transdutor no apex do VE. A velocidade média valvar (V - VALVA) é determinado por doppler contínuo, conseguindo-se velocidade máxima através qualquer janela. A área valvar aórtica é então derivada da equação:

$$AVA = \frac{\pi \times (D/2)^2 \times V - TSVE}{V - VALVAR}$$

A área valvar aórtica derivada pelo doppler usando a equação da continuidade em uma excelente correla-

ção com os métodos invasivos que usam a equação de Gorlin.

Conclusão

A determinação do débito cardíaco pela ecodopplercardiografia tem sido bem avaliada em trabalhos clínicos e experimentais. A acurácia dessas medidas depende de técnica cuidadosa. Levando-se em conta as dificuldades e limitações, a estimativa do fluxo volumétrico correlaciona-se bem com as técnicas crueltas de medida do débito cardíaco.

Com equipamentos mais sofisticados que estão por vir, a quantificação do fluxo com doppler ficará mais sensível.

Summary

Doppler Echocardiographic determination of cardiac output has a good correlation with the invasive techniques. Bearing in mind the discussed difficulties and limitations, Doppler estimates of volumetric flow remains useful in clinical practice, especially when serial and comparative determination of cardiac output are required.

Referências bibliográficas

1. Fisher, D. C.; Sahn, D. J.; Friedman, M. J.; Larson, D.; Valdes-Cruz, L. M.; Horowitz, S.; Goldberg, S. J.; Allen, H. D.: The effect of variations on pulsed Doppler sampling site on calculation of cardiac output: an experimental study in open-chest dogs. *Circulation* 67, 370-376, 1983.
2. Goldberg, S. J.; Sahn, D. J.; Allen, H. D.; Valdes-Cruz, L. M.; Hoeneske, H.; Carnahan, Y.: Evaluation of pulmonary and systemic blood flow by 2-dimensional Doppler echocardiography using fast Fourier transform spectral analysis. *Amer. J. Cardiol.* 50, 1394-1400, 1982.
3. Valdes-Cruz, L. M.; Horowitz, S.; Mesel, E.; Sahn, D. J.; Fisher, D. C.; Larson, D.; Goldberg, S. J.; Allen, H. D.: A pulsed Doppler echocardiographic method for calculation of pulmonary and systemic flow: accuracy in a canine model with ventricular septal defect. *Circulation* 68, 597-602, 1983.
4. Ihlen, H.; Amliie, P.; Dale, I.; Forfang, K.; Nitter-Hauge, S.; Otterstad, J. E.; Simonsen, S.; Myhre, E.: Determination of cardiac output by Doppler echocardiography. *Brit. Heart J.*; 51, 54-60, 1984.
5. Stewart, W. J.; Jiang, L.; Mich, R.;

- Pandian, N.; Guerrero, J. L.; Weyman, A. E.: Variable effects of changes in flow rate through the aortic, pulmonary and mitral valve on valve area and flow velocity: Impact on quantitative Doppler flow calculation. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 6, 632-662, 1985.
6. Fisher, D. C.; Sahn, D. J.; Friedman, M. J.; Larson, D.; Valdes-Cruz, L. M.; Horowitz, S.; Goldberg, S. J.; Allen, H. D.: The mitral valve orifice method for noninvasive two-dimensional echo Doppler determinations of cardiac output. *Circulation* 67, 872-877, 1983.
 7. Touche, T.; de Zuttere, D.; Nittenberg, A.; Prasquier, F.; Gourgon R.: Echo-Doppler quantitation of transmitral flow: a new method tested in adult patients (abstr.) *J. Amer. Coll. Cardiol.* 5, 425, 1985.
 8. Lewis, J. F.; Kuo, L. C.; Nelson, J. G.; Limacher, M. C.; Quinones, M. A.: Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: Clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation* 70, 425-431, 1984.
 9. Nishimura, R. A.; Callahan, M. J., Schaff, H. V.; Ilstrup, D. M.; Tajik, A. J.: Noninvasive measurement of cardiac output by continuous-wave Doppler echocardiography: Initial experience and review of the literature. *Mayo Clin. Proc.* 59, 484-489, 1984.
 10. Valdes-Cruz, L. M.; Horowitz, S.; Sahn, D. J.; Mesel, E.; Fisher, D. D.; Larson, D.; Scagnelli, S.: A simplified mitral valve method for 2D echo Doppler cardiac output. *Circulation* 68 (Supl. III) 230:918, 1985.
 11. Meijboom, E. J.; Horowitz, S.; Valdes-Cruz, L. M.; Sahn, D. J.; Larson, D. F.; Lima, C. O.: A Doppler echocardiographic method for calculating volume flow across the tricuspid valve: correlative laboratory and clinical studies. *Circulation* 71:551-556, 1985.
 12. Meijboom, E. J.; Valdes-Cruz, L. M.; Horowitz, S. et al: A two-dimensional Doppler echocardiographic method for calculation of pulmonary and systemic blood flow in a canine model with variable-sized left-to-right extracardiac shunt. *Circulation*, 68:437, 1983.
 13. Elkayam, U.; Gardin, J. M.; Berkley, R.; Hughes, C. A.; Henry, W. L.: The use of Doppler flow velocity measurements to assess the hemodynamic response to vasodilators in patients with heart failure. *Circulation* 67:377, 1983.
 14. Stewart, J. W.; Dicola, V. C.; Harthorne, J. W.; et al: Doppler ultrasound measurement of cardiac output in patients with physiologic pacemakers: Effects of left ventricular function and retrograde ventricular conduction. *Am. J. Cardiol.* 54:308, 1984.
 15. Kitabatake, A.; Inoue, M.; Asao, M.; et al: Noninvasive evaluation of the ratio of pulmonary to systemic flow in atrial septal defect by duplex Doppler echocardiography. *Circulation*, 69:73, 1984.

Caro colega Cardiologista,

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

Nunca houve tamanha facilidade.

O editor

Revista da **SOCERJ**

A experiência da Cardiologia do
Rio de Janeiro.

O tratamento atual da hipertensão arterial

Actual treatment of systemic hypertension

Rafael Leite Luna

Do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas.

Endereço para correspondência: Rafael Leite Luna. Clínica Sorocabá. Rua Sorocabá, 464. CEP 22271. Rio de Janeiro, RJ.

Rev. SOCERJ 2: 116 - 123, 1989

Resumo

O autor ressalta, inicialmente, que o objetivo do tratamento anti-hipertensivo está mudando; ele não é mais, tão-somente, o controle da cifra tensional, porém, também, a reversão da hipertrofia cardíaca e vascular e a prevenção da aterosclerose. É discutida a influência dos medicamentos anti-hipertensivos no metabolismo lipídico e a possibilidade real dos diuréticos e bloqueadores beta-adrenérgicos serem aterogênicos; chama-se atenção para a sugestão de que pacientes com alterações do eletrocardiograma não deveriam usar estes medicamentos. Comenta-se sobre a hipocalcemia e hipomagnesemia conseqüente ao emprego dos diuréticos. É discutida a influência dos anti-hipertensivos no metabolismo dos glicídios e sobre as drogas que devem ser usadas nos pacientes diabéticos com cifras tensionais elevadas. São feitos comentários sobre o papel dos anti-hipertensivos no metabolismo do ácido úrico e a deflagração de crises de gota e a elevação sérica do cálcio pelo uso dos diuréticos. É discutido o nível de qualidade de vida dado ao paciente quando em uso de um anti-hipertensivo e a metodologia empregada na sua avaliação.

Em relação ao esquema de trata-

mento anti-hipertensivo aconselha-se o uso de estágios, de acordo com o relatório de 1988 do Joint National Committee, dando ênfase, 1.º estágio às medidas higieno-dietéticas: a suspensão das drogas hipertensivas, o uso prudente de sal, a correção do peso corporal, o valor do exercício, a importância da tranquilidade e o uso moderado de álcool. São indicadas as drogas de primeira escolha no 2.º estágio do esquema escalonado: inibidor da enzima de conversão, bloqueador de cálcio, bloqueador alfa-adrenérgico, bloqueador beta-adrenérgico, labetalol e diurético. No 3.º estágio, além das drogas já descritas, é acrescentado o agonista central alfa-2 adrenérgico. No 4.º estágio indica-se a hidralazina e, no 5.º estágio, o minoxidil, a guanetidina e a infusão diária de verapamil. Devido a ampla opção medicamentosa são descritas algumas regras que orientam na escolha desta ou daquela droga.

Introdução

Há trinta anos o médico dispunha de poucas drogas para o tratamento da hipertensão arterial: o diurético tiazídico, a reserpina e a hidralazina; ficava então fácil fazer um esquema terapêutico. Logo depois surgiram a metildopa e a guanetidina, a metildopa tomou o lugar da reserpina e a guanetidina era usada nos casos mais graves; o aparecimento dos bloqueadores beta-adrenérgicos trouxe com eles a necessidade de se estabelecer um critério apontando qual a droga que se deveria usar em primeiro lugar. O relatório do Joint

National Committee (JNC) em 1976 recomendou como droga de primeira escolha o diurético tiazídico e, o relatório de 1980 a manteve; o de 1984 colocou em igualdade a possibilidade do uso inicial do diurético tiazídico e do bloqueador beta-adrenérgico. O relatório do JNC de 1988 realizou uma verdadeira revolução em relação aos esquemas de tratamento: recomendou inicialmente medidas não-medicamentosas e, num 2.º estágio, acrescentou o bloqueador de cálcio e o inibidor da enzima de conversão às duas outras drogas de primeira escolha⁽¹⁾.

Hoje em dia o tratamento da hipertensão está mudando rapidamente. Um médico que, habitualmente, não leia, ficará surpreso com as mudanças que se estão processando no tratamento desta doença; novos métodos estão sendo comprovados e novas drogas estão sendo testadas; todos ficamos surpresos que o JNC tenha afinal adotado, como norma, o uso de medidas higieno-dietéticas, que há tantos anos preconizávamos; tomamos também conhecimento, no último mês de junho, durante o 4.º Congresso Europeu de Hipertensão, em Milão, de novos medicamentos tipo agonistas do potássio, estimulantes da prostaglandina, antagonistas da dopamina, além de novos bloqueadores de cálcio, novos bloqueadores beta-adrenérgicos e novos inibidores da enzima de conversão para o tratamento da pressão alta⁽²⁾. Vemos, assim, que se está investindo muito em novas drogas para a hipertensão arterial, visto que esta doença se constitui, hoje em dia, na mais prevalente afecção do mundo

moderno.

Com a quantidade de fármacos anti-hipertensivos hoje à disposição do médico não há dificuldade maior em controlar a cifra tensional ex-ceto, em uma minoria de casos; este controle tem permitido prevenir as complicações cerebrais e renais da hipertensão arterial; todavia, a prevenção das complicações coronárias, o desaparecimento da hipertrofia ventricular e a normalização da dinâmica das paredes das arteríolas continuam desafiando a medicina. Temos necessariamente que reconhecer que o objetivo do tratamento da hipertensão está mudando; não é ele, tão-somente, o controle das cifras tensionais mas, principalmente, a diminuição da mortalidade e da morbidade cardiovascular em pacientes com hipertensão leve que já estão recebendo tratamento. As pesquisas por nós vistas no recente congresso europeu estão voltadas agora para esclarecer como a hipertensão estimula a aterosclerose e induz a hipertrofia cardíaca e vascular. Drogas agora usadas como bloqueadores de receptores ou de canais da membrana, com poucos efeitos colaterais, estão sendo avaliados em sua capacidade de diminuir a hipertrofia cardíaca e vascular e em prevenir a aterosclerose. Tem-se como certo, hoje em dia, que controlar a pressão arterial é pouco; devemos também diminuir a hipertrofia cardíaca e vascular e prevenir a esclerose.

Até agora a finalidade do tratamento anti-hipertensivo consistia somente no controle das cifras tensionais; ultimamente, além deste controle, requer-se, também, a normalização da dinâmica cardíaca e a normalização da dinâmica da parede arteriolar de modo a corrigir a resistência periférica. Temos necessariamente que reconhecer, como comentamos inicialmente, que o objetivo do tratamento da hipertensão é, hoje em dia, principalmente, a diminuição da mortalidade e morbidade cardiovascular em pacientes com hipertensão leve que já estão recebendo tratamento. Já se sabe, com a ajuda importante do ecocardiograma, que a hipertrofia do ventrículo esquerdo pode aparecer concomitantemente com a elevação da pressão arterial, e seria, provavelmente, causada pe-

la estimulação simpática; assim sendo, todas as substâncias simpaticolíticas, isto é, os agonistas centrais alfa-2 adrenérgicos, os bloqueadores alfa, os bloqueadores beta e os bloqueadores alfa e beta (o labetalol), teoricamente devem fazer regredir a hipertrofia cardíaca; do mesmo modo, tem-se notado, que os bloqueadores de cálcio e os inibidores da enzima de conversão também fazem regredir a hipertrofia; por outro lado os diuréticos não interferem e, os vasodilatadores, ao contrário, estimulam a hipertrofia ventricular esquerda.

Em relação a distensibilidade e regressão da hipertrofia da parede arterial e arteriolar os estudos somente agora estão começando; este assunto tem se constituído nestes últimos anos, uma das nossas linhas de pesquisa; primeiro comprovamos que o verapamil age na parede arterial pois, se registra, um aumento do nível de resposta de sensibilidade dos barorreceptores medidos pelos testes da angiotensina II e da fenilefrina⁽³⁾; depois medimos o tamanho da artéria carótida em sua bifurcação pela ecografia; constatando também, que o verapamil, é capaz de alterar a tensão da parede arterial, diminuindo o seu diâmetro⁽⁴⁾. Provavelmente, nos próximos anos, as drogas anti-hipertensivas que continuarão no nosso armamentário terapêutico serão aquelas que previnam, também, a aterosclerose e estimulem a regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo e da esclerose arterial e arteriolar.

O tratamento escalonado da hipertensão arterial é hoje adotado em todo o mundo; é ele o responsável pelo declínio continuado das mortes por coronariopatia e por acidente vascular cerebral nos Estados Unidos; de 1972-a 1982 a taxa de morte por doença coronária diminuiu de 27% e a de acidente vascular cerebral de 42%⁽⁵⁾. Contudo, permanecem certos problemas, que não estão até agora bem esclarecidos, e que passamos a discutir antes de entrarmos no tratamento da hipertensão arterial propriamente dito.

Lipídios — No caso da hipertensão leve, mormente naqueles em que há alterações da repolarização ventricular no eletrocardiograma, diver-

sos ensaios terapêuticos com diuréticos e/ou betabloqueadores, não têm comprovado uma diminuição do número de acidentes coronários, como seria esperado, apesar do controle da pressão arterial. Temos consciência de que os diuréticos causam hipotassemia, hipomagnesemia, hiperpírcemia, hiperuricemia e, menos freqüentemente, hipercalcemia; nos últimos anos ficou bem evidente que os diuréticos elevam também o colesterol, o triglicérido, o colesterol-LDL e, podem reduzir, o colesterol-HDL; em relação aos bloqueadores beta-adrenérgicos a elevação dos lipídios também foi notada, assim como do ácido úrico. Estas drogas teriam o que chamamos um "custo metabólico" a longo prazo. Seria este "custo metabólico" responsável pelo continuado aparecimento das complicações coronárias nos hipertensos, quando usamos diuréticos e/ou betabloqueadores? Esta é uma especulação que parece corresponder a realidade. Peto e col. mostraram que quando se reduz em 1% o colesterol há também uma redução de 2% na incidência do infarto;⁽⁶⁾ o contrário também pode ser verdadeiro, isto é, quando se aumenta em 5% o colesterol poderemos ter um aumento de 10% na incidência de complicações coronárias. É esta possibilidade que está sendo avaliada no momento, pondo em dúvida o benefício dado pela queda da pressão arterial, quando se usa um diurético ou um betabloqueador pois, seria ele anulado pelo malefício causado pelo aumento dos lipídios, aumento este estimulado por estas drogas. Há alguns estudos em que esta elevação dos lipídios é muito pequena e, portanto, desprezível, servindo de argumento para aqueles que recomendam o uso continuado dos diuréticos e betabloqueadores. Na realidade, alguns ensaios terapêuticos não mostram nenhuma vantagem em relação à diminuição da mortalidade por coronariopatia quando se usa diurético e/ou betabloqueador, se comparados ao uso do placebo (Tabela 1).

Temos na Tabela I; que a taxa de mortalidade, por coronariopatia não diminuiu com a medicação, como se esperava e, pelo contrário, aumentou em dois ensaios (Oslo e MCR). Alguém, com um espírito crítico, perguntaria

TABELA I
Tratamento e mortalidade por coronariopatia

Ensaio/ano	Nº de pacientes	Taxa de mortalidade por coronariopatia (1.000 pessoas/ano)	
		Placebo	Droga
USPHS / 1977 ⁽⁷⁾	389	1,5	1,5
Oslo / 1980 ⁽⁸⁾	785	1,0	2,7
MCR / 1985 ⁽⁹⁾	17.354	2,3	2,5

TABELA II
Diferença percentual entre o esquema escalonado e o tratamento comum na mortalidade por coronariopatia

Todos os indivíduos (n = 12.866)	-7,3%
Todos os indivíduos não hipertensos (n = 4.854)	-21,2%
Indivíduos hipertensos com ECG de repouso normal (n = 5.593)	-23,7%
Todos os indivíduos não-hipertensos com ECG de repouso normal (n = 10.447)	-22,4%
Indivíduos hipertensos com ECG de repouso alterado (n = 2.418)	+65,0%

então: haveria vantagem no uso isolado do diurético ou do betabloqueador. Betabloqueador na hipertensão leve, se a mortalidade por coronariopatia não é reduzida? Um outro ensaio, o Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), mostrou um dado interessante: se o eletrocardiograma de repouso mostra alterações do ST-T, o uso do diurético e/ou betabloqueador é catastrófico pois, aumenta em 65% a mortalidade por coronariopatia; por outro lado, se o ECG é normal a mortalidade diminui em 23,7% mesmo com o uso destas drogas (Tabela II); o ensaio Hypertension Detection and Follow-up Program (HDEPF) mostrou o mesmo dado⁽¹¹⁾.

Destes dois estudos poderemos então deduzir que um paciente hipertenso com alteração da repolarização ventricular no eletrocardiograma de repouso, não deve usar nem diurético nem betabloqueador pois, esses dois fármacos, podem estimular o aparecimento de um acidente coronário; como sabemos que eles têm um "custo metabólico" isto é, alteram os lipídios, a glicose, o ácido úrico e o potássio, pode ser que uma destas alterações seja responsável pela complicação coronariana.

Autores de grande gabarito como Julius⁽¹²⁾ e Moser⁽¹³⁾ têm refutado esta idéia; eles declararam, recentemente, que uma revisão cuidadosa de diversos ensaios clínicos não de-

monstraram que os níveis de colesterol estivessem elevados, além de um grau mínimo, um ano após o início do tratamento com diurético ou betabloqueador.

Enquanto esta discussão não chega a uma conclusão devemos, na hipertensão leve, usar quantidades pequenas de diuréticos e/ou betabloqueadores; não se deve, também, deixar de fazer um perfil metabólico dos pacientes, a fim de colocá-los numa dieta prudente, que os proteja de desvios metabólicos, que aquelas drogas podem, teoricamente, dar; assim, dietas pobres em lipídios de origem animal e carboidratos devem ser aconselhadas a fim de diminuir a possibilidade do aumento do colesterol total, do colesterol-LDL, dos triglicéridos ou da diminuição do colesterol-HDL.

Potássio e magnésio — Já vimos, na Tabela II, que um grupo de pacientes tratados pelo esquema escalonado no MRFIT, e que receberam 10 mg de hidroclorotiazida ou clortalidona, tiveram um aumento de 65% na mortalidade, em comparação com os pacientes tratados da maneira usual; este grupo especial de pacientes apresentava alterações eletrocardiográficas tais como amplas ondas R nas precordiais esquerdas, desvio do eixo elétrico para a esquerda e infra ou supradesnívelamento do segmento ST⁽¹⁰⁾. O infra-desnívelamento do segmento ST é

o sinal mais precoce de hipopotassemia; este sinal é agravado pela hipomagnesemia; outros sinais também aparecem na hipopotassemia grave⁽¹⁴⁾. É possível que a alta mortalidade deste grupo seja devida a arritmias ventriculares originadas pela hipopotassemia gerada pelos diuréticos. Em recente estudo de pacientes tratados com doses baixas de clortalidona (50 mg cada 48 h) registrou-se, em 25%, uma hipopotassemia de leve a moderada (K entre 3,0 e 3,5 mEq); somente num desses casos registrou-se extra-sístolia ventricular numa gravação de 24 horas do eletrocardiograma⁽¹⁵⁾. Outros estudos mostram dados semelhantes. Vemos então que o uso dos diuréticos deve ser feito em doses baixas e, se possível, acompanhado de um outro que poupe potássio (espirolactona, triantereno e amilorida); deve-se dar ênfase ao uso de alimentos ricos em potássio como frutas cítricas, banana, tomate, batata, carne, etc. Todas estas medidas tem a finalidade de se contar com os benefícios da ação anti-hipertensiva do diurético sem o perigo de se propiciar uma queda do potássio, principalmente, em pacientes com alterações eletrocardiográficas já comprovadas ou naqueles em uso de digital, onde é indispensável uma taxa normal de potássio.

Glicose — Já se sabe, há muitos anos, que os diuréticos elevam as taxas de glicose no sangue; isto se dá, provavelmente, por dois mecanismos: o primeiro é o da interferência na liberação da insulina pelo pâncreas, ultimamente descrita e, o segundo, é a hipopotassemia, já comentada no item anterior. O conhecimento deste fato nos leva a desaconselhar o uso de diurético nos hipertensos diabéticos ou que tenham "tolerância diminuída à glicose" (TGD) pois, nestes últimos, haverá, como nos primeiros uma elevação da glicemia com todo o elenco de conseqüências que ela pode trazer a longo prazo; sabemos que o diabetes e a TDG são fatores de risco para aterosclerose que, juntadas à hipertensão, aumentam muito a possibilidade do aparecimento de uma complicação cardiovascular. Quando a gravidade da hipertensão arterial nos obriga ao uso do diurético no

diabético, ele deve ser usado nas doses mais baixas possíveis e com os devidos cuidados.

O uso do agente betabloqueador adrenérgico, no hipertenso diabético deve, também, ser comentado; este agente mascara a reação adrenérgica dada pela hipoglicemia; não há ansiedade, palpitação ou tremor (somente a sudorese); no diabético tipo I ou naquele tipo II que faz uso de insulina, não se deve usar, portanto, o betabloqueador⁽¹⁶⁾.

O medicamento anti-hipertensivo de escolha no diabetes é o inibidor da enzima de conversão da angiotensina (o captopril, o enalapril e o lisinopril); estes medicamentos, além de baixar a pressão arterial sem interferir no metabolismo da glicose, teriam, também, uma ação benéfica na hemodinâmica do glomérulo; a nefropatia diabética se dá, provavelmente, pelo aumento da pressão no interior do glomérulo, conseqüente ao aumento do tonus de sua artéria eferente; o inibidor da enzima de conversão relaxa o tonus da artéria eferente, prevenindo ou retardando o aparecimento da nefropatia diabética ou retardando a sua progressão, se ela já estiver estabelecida⁽¹⁷⁾.

Os bloqueadores de cálcio (verapamil, nefedipina e diltiazem) seriam os medicamentos de segunda escolha na hipertensão do diabético, logo após os inibidores da enzima de conversão; existe a noção teórica de que a contração da célula beta do pâncreas dependeria da entrada de cálcio, para a ligação excitação-contracção⁽¹⁸⁾, teoricamente, o bloqueio de entrada de cálcio seria, assim, prejudicial à liberação da insulina; na prática, não se tem visto tal prejuízo, provavelmente, por causa de um outro mecanismo, ainda não identificado, que induz à liberação de insulina.

Os bloqueadores alfa-adrenérgicos (prazosin, indoramina e urapidil) não influem, também, no metabolismo da glicose, podendo ser, assim, usados com vantagem no diabético hipertenso; contudo, existe o problema da neuropatia autonômica, condição que é comum nos diabéticos e, com a qual, o uso de alfabloqueador pode gerar uma disfunção sexual⁽¹⁶⁾.

Os agonistas centrais alfa-2 adre-

nérgicos (metildopa, clonidina e guanabenz) podem ser usados, também, na hipertensão arterial do diabetes pois, não alteram o metabolismo glicídico; entretanto, como freqüentemente retêm sódio, devem, na prática clínica, ser empregados em associação com uma pequena dose de diurético, o que implica na elevação das taxas de glicose. O outro problema ligado ao uso dos agonistas centrais alfa-2 é o aparecimento de disfunção sexual quando existe neuropatia autonômica⁽¹⁶⁾.

Acido úrico — Tem sido comprovado, desde 20 anos atrás, que os diuréticos aumentam os níveis séricos de ácido úrico⁽¹⁹⁾, sessenta e sete por cento dos pacientes que fazem uso de tiazídicos os apresentam elevados, constituindo o grupo mais importante de agentes anti-hipertensivos, que provocam elevação do ácido úrico. Os pacientes gotosos que usam diuréticos têm crises dolorosas por eles desencadeadas. O mecanismo seria a diminuição da excreção renal do ácido úrico como resultado da contração do volume plasmático. Outro mecanismo suscitado é o da inibição da secreção do ácido úrico no túbulo renal por competição com diurético. Um terceiro mecanismo seria dado pelo aumento da reabsorção do ácido úrico no túbulo contornado proximal, reabsorção esta estimulada pela depleção de volume⁽²⁰⁾.

Não existe nenhuma comprovação que a elevação do ácido úrico dada pelos diuréticos, em pacientes não gotosos, causa algum efeito deletério sobre a função renal, sendo então, a opinião dos estudiosos, de que a hiperuricemia diurético-induzida não necessita de tratamento específico. Os níveis elevados de ácido úrico, muitas vezes, são causados, não pelo uso dos medicamentos anti-hipertensivos mas, pelo aparecimento progressivo da insuficiência renal.

Certos betabloqueadores como o propranolol podem causar, também, um aumento do ácido úrico pela diminuição da taxa de filtração glomerular (20%) e do fluxo sanguíneo renal; estes mecanismos estariam ligados a uma queda do débito cardíaco acompanhada pela vasoconstrição renal, dada pelo tonus alfa-adre-

nérgico não contrabalançado pela estimulação beta-adrenérgica; os agentes cardiosseletivos não estimulariam o aumento do ácido úrico; do mesmo modo, o nadalol parece ter um efeito vasodilatador dentro do rim, provavelmente por um mecanismo de ação idêntico ao da dopamina.

Cálcio — Os diuréticos estimulam a reabsorção do cálcio no túbulo contornado proximal e, este fato pode, a longo prazo, levar à hipercalcemia, porém, esta raramente é importante; o comum é uma pequena e discreta elevação de cálcio. A existência de hiperparatireoidismo pré-conhecido leva, freqüentemente, a uma hipercalcemia diurético-induzida; nestes casos deve-se evitar o uso de diuréticos.

Qualidade de vida — Um assunto que se tornou obrigatório, ultimamente, quando se discute a terapêutica medicamentosa da hipertensão arterial é, o impacto dessas drogas, na qualidade de vida do paciente. A sensação geral de bem-estar sentida pelo doente não deve ser alterada pela medicação anti-hipertensiva. Sabe-se, por exemplo, que uma sensação de fadiga é sentida quando diminui o fluxo sanguíneo cerebral resultante da queda de pressão arterial dada por qualquer droga. Existe hoje, toda uma metodologia voltada para a medida da qualidade de vida que pode ser feita com precisão. De acordo com Croog e col.⁽²¹⁾ são pesquisados o bem-estar geral, a habilidade cognitiva, o desempenho no trabalho, a função sexual, os sintomas físicos, a satisfação de viver, o padrão de sono e a participação social. Estes autores compararam, segundo esta técnica, a qualidade de vida de pacientes usando um agonista central alfa-2 adrenérgico (metildopa), um betabloqueador (propranolol) e um inibidor da enzima de conversão (captopril): a melhor qualidade de vida foi apresentada pelo grupo que estava usando o inibidor da enzima de conversão, em segundo lugar colocou-se o betabloqueador e, em terceiro, o agonista central alfa-2 adrenérgico. Embora os diuréticos e os betabloqueadores sejam drogas bem aceitas pelos pacientes, eles apresentam efeitos adversos maiores se comparados aos blo-

queadores de cálcio ou inibidores da enzima de conversão; quando se inicia o tratamento anti-hipertensivo medicamentos com uma destas duas últimas drogas e se associa um diurético, esta adição causa uma piora na qualidade de vida do paciente, embora, esta associação seja, muitas vezes, necessária para um controle efetivo da pressão arterial. De acordo com Schoenberger⁽²²⁾, estas considerações sobre qualidade de vida são importantes porque, os benefícios do tratamento das hipertensões leve e moderada são, a curto prazo, pequenos; todavia, pelo contrário, os benefícios a longo prazo são grandes se, o paciente adere fielmente a este tratamento, daí a importância da qualidade da vida.

Tratamento da hipertensão arterial

Feitas as considerações acima, devemos dizer, inicialmente, que se discute muito, hoje em dia, se deveríamos obedecer a um esquema escalonado de tratamento; há uma grande confusão a este respeito; o próprio JNC já reconheceu, em suas sucessivas alterações, que o esquema escalonado não é mais um esquema rígido com o diurético no primeiro estágio, o betabloqueador no segundo e o vasodilatador no terceiro; existe hoje um grande número de opções. Não se pode fugir do esquema escalonado literal como o relato-

uma doença de massa, onde os serviços de saúde pública devem atuar de maneira mais ou menos padronizada na distribuição de medicamentos.

O relatório de 1988 do JNC pela primeira vez adotou algo que vínhamos dizendo há muitos anos: a hipertensão limítrofe e a hipertensão leve devem ser tratadas com medidas não farmacológicas, isto é, com medidas higieno-dietéticas; se na hipertensão leve não há outros fatores de risco, o tratamento não farmacológico deve ser tentado, isoladamente, pelo menos durante 6 meses se a pressão diastólica estiver abaixo de 100mmHg nos primeiros 3 meses e, abaixo de 95mmHg nos 3 meses seguintes.

As medidas higiene dietéticas são as seguintes:⁽¹⁶⁾

1. Suspensão das drogas hipertensivas
2. Uso prudente de sal
3. Correção do peso corporal
4. Valor do exercício
5. Importância da tranqüilidade
6. Uso moderado do álcool

Estas medidas são obrigatórias a todo hipertenso, seja sua hipertensão limítrofe (90 a 95mmHg de diastólica e 140 a 160mmHg de sistólica), seja sua hipertensão mantida (95mmHg ou mais de diastólica e 160mmHg ou mais de sistólica). Elas são úteis ao tratamento pois afastam várias concausas (drogas hipertensi-

dico ou paramédico) deve tentar motivar e catequizar o paciente, seja numa consulta de consultório ou ambulatório, seja numa palestra para um certo número de pacientes num posto de saúde ou hospital da Previdência Social. Este é o tratamento básico da hipertensão arterial⁽¹⁶⁾.

Vamos fazer um pequeno comentário sobre cada uma destas medidas higieno-dietéticas:

1. Suspensão das drogas hipertensivas — Estas drogas têm a capacidade de elevar a pressão arterial por vários mecanismos; a maioria delas está relacionada no Quadro ⁽¹⁶⁾.

2. Uso prudente de sal — A quantidade de sal que se deve permitir a um hipertenso não deve ultrapassar 5 g por dia (uma colher rasa de café tem 1 g); este sal já deve vir no alimento preparado na cozinha; o sal-eiro é uma peça anacrônica e que deve ser abolido da nossa mesa; a mãe de família deve comprar somente 150 g de sal por mês, para cada membro. Ultimamente aprendemos um fato auspicioso, isto é, a restrição do sal alivia a grande perda de potássio estimulada pelos diuréticos.

3. Correção do peso corporal — Todo indivíduo, independente do seu nível de pressão arterial, deve atuar de maneira a ter sempre um peso em torno do ideal. O peso ideal de um indivíduo varia de acordo com sua altura e com a sua complexão. Partindo de uma regra rudimentar o peso ideal de um homem deve ser a altura, em centímetros, acima de 1 metro, transformada em quilogramas (exemplo, um homem com 1,70 m de altura deve pesar 70 kg); na mulher deve-se abater 4 kg (exemplo, uma mulher com 1,60 m de altura deve pesar 56 kg). A correção do peso corporal deve ser feita com uma dieta de baixo valor calórico; além de proporcionar uma queda da pressão arterial, a perda de peso também tem outras vantagens imediatas como um melhor aspecto físico, uma menor taxa de colesterol, triglicéridio, ácido úrico e glicose⁽¹⁶⁾.

4. Valor do exercício — Todo hipertenso deve, com algumas exceções, praticar diariamente um exercício; esta é uma medida salutar pois, há uma redução da pressão diastólica a longo prazo com conse-

QUADRO I Relação das drogas hipertensivas

1. Pílula anticoncepcional, estrogênios e progesteronas, em geral
2. Corticóides em geral
3. Carbenoxolona e alcaçuz
4. Hormônios tireóideos
5. Inibidor de monoamino-oxidase e antidepressivos tricíclicos
6. Inibidores da prostaglandina (aspirina e indometacina)
7. Derivados da ergotamina
8. Simpatomiméticos usados como descongestionantes nasais
9. Simpatomiméticos usados para a asma brônquica
10. Simpatomiméticos usados em comprimidos antigripais
11. Simpatomiméticos usados em antitussígenos
12. Moderadores do apetite
13. Midriáticos à base da fenilefrina

rio de 1988 aconselha, dado o grande número de alternativas farmacológicas, o valor pedagógico do esquema e, dada ser a hipertensão

vas, excesso de sal, obesidade, ansiedade e álcool) e introduzem uma terapêutica (exercício). Para a sua consecução o agente de saúde (mé-

QUADRO II

Esquema escalonado de tratamento

- 1º Estágio — Medidas higieno-dietéticas
- 2º Estágio — Inibidor da enzima de conversão ou bloqueador de cálcio ou bloqueador alfa-adrenérgico ou bloqueador beta-adrenérgico ou labetalol ou diurético
- 3º Estágio — Acrescentar uma das drogas usadas no 2º estágio ou um agonista central alfa-2 adrenérgico se, naquele estágio, estiver sendo usado um diurético
- 4º Estágio — Acrescentar hidralazina ou bloqueador alfa-adrenérgico, bloqueador de cálcio ou inibidor da enzima de conversão
- 5º Estágio — Acrescentar minoxidil ou guanetidina ou realizar infusões diárias de verapamil

quente queda da pressão média. Somente os indivíduos hipertensos com grave insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou acidente vascular cerebral, em fase aguda, devem evitar os exercícios físicos. O melhor exercício é caminhar; quando o indivíduo tiver mais de 35 anos deve se submeter a um teste de esforço, se quiser realizar um exercício mais intenso do que caminhar⁽¹⁶⁾.

5. Importância da tranquilidade — A tensão emocional é, provavelmente, um fator ambiental que interage com um fator genético para causar hipertensão; o valor ou a importância desse fator constitui motivo de especulação. O agente de saúde deve, em cada consulta ou palestra, enaltecer as vantagens de uma vida tranqüila. Técnica de relaxamento e de "feedback" podem, modesta, porém consistentemente, reduzir as cifras tensionais.

6. O uso moderado de álcool — Alguns estudos têm relatado que de 5 a 7% da prevalência de hipertensão pode ser atribuída ao consumo exagerado de álcool. Há uma susceptibilidade individual ao álcool, nos indivíduos que desenvolvem hipertensão. Devemos aconselhar ao hipertenso que não consuma mais de 2 doses de uma bebida destilada ou mais de 2 copos de uma bebida fermentada por dia.

O tratamento farmacológico deve seguir os estágios do tratamento escalonado, sugerido pelo relatório de 1988 do Joint National Committee (Quadro II).

Quando a pressão arterial diastólica estiver acima de 114 mmHg ou a pressão sistólica acima de

199 mmHg (hipertensão grave) deve-se iniciar, de imediato uma droga de 2º estágio. Se a pressão estiver abaixo destas cifras não se deve dar logo uma droga porém, se ao cabo de 4 semanas a pressão arterial diastólica estiver acima de 100 mmHg deve-se iniciar uma droga; se não, continuar com as medidas higieno-dietéticas e se, aos 3 meses, ela estiver acima de 95 mmHG deve-se associar uma droga.

A droga de 2º estágio deve ser escolhida de acordo com a idade do paciente (em geral, 50 anos), sua situação econômica, presença de outros quadros patológicos (hipopotassemia, hipomagnesemia, alteração dos lipídios, hipertrofia ventricular esquerda, diabetes, insuficiência cardíaca ou renal, hiperuricemia e DPOC) e experiência anterior com outras drogas anti-hipertensivas. Os pacientes com hipopotassemia ou hipomagnesemia não devem usar diurético, os pacientes com lipídios alterados não devem usar diuréticos ou bloqueadores beta-adrenérgicos, os pacientes com hipertrofia ventricular esquerda devem evitar os diuréticos, os pacientes diabéticos devem evitar os diuréticos e bloqueadores beta-adrenérgicos, os pacientes com insuficiência cardíaca devem evitar os bloqueadores beta-adrenérgicos, e certos bloqueadores de cálcio (verapamil e diltiazem) e os pacientes com asma brônquica devem evitar os bloqueadores beta-adrenérgicos. Os pacientes com menos de 50 anos e hipertensos tem preferência para os inibidores da enzima de conversão e para os bloqueadores beta-adrenérgicos e, pacientes com mais de 50 anos, tem preferência pa-

ra os bloqueadores de cálcio e para os diuréticos. Os medicamentos anti-hipertensivos mais baratos, no Brasil, neste momento, são o propranolol e os diuréticos tiazídicos. Deve-se iniciar o tratamento medicamentoso com a menor dose possível e útil da droga empregada:

Diurético

Hidroclorotiazida — 25 mg diariamente

Clortalidoma — 25 mg em dias alternados

Inibidores da enzima de conversão

Captopril — 6,25 mg diariamente

Enalapril — 5mg diariamente

Lisinopril — 10 mg diariamente

Bloqueador de cálcio

Verapamil — 40 mg 3 vezes ao dia

Nidipina — 10 mg 3 vezes ao dia

Diltiazem — 30mg 3 vezes ao dia

Bloqueador beta-adrenérgico

Propranolol — 40 g diariamente

Bloqueador alfa-adrenérgico

Prazosin — 0,5 mg diariamente

Bloqueador alfa e beta-adrenérgico

Labetalol — 100 g 2 vezes ao dia

Num 3º estágio deve-se acrescentar um diurético se, no 2º estágio, estiver sendo usado um inibidor da enzima de conversão, um bloqueador de cálcio, um bloqueador alfa-adrenérgico, um bloqueador beta-adrenérgico, um bloqueador alfa e beta-adrenérgico (labetalol); se no 2º estágio estiver sendo usado um diurético e se necessitar de um simpaticolítico, pode-se optar, no 3º estágio por um agonista central alfa-2 adrenérgico.

Agonista central alfa-2 adrenérgico

Metildopa — 250 mg diariamente

Clonidina — 0,1 mg diariamente

Guanabenz — 4 mg diariamente

Se a pressão não tiver sido controlada com dois medicamentos deve-se associar uma 3ª droga, de acordo com o esquema escalonado de tratamento. As drogas do 4º estágio foram descritas anteriormente, nos 2º e 3º estágios, com exceção da hidralazina, cuja dose inicial é dada abaixo.

Vasodilatador

Hidralazina — 25mg 2 vezes ao dia

QUADRO III
Doses máximas dos medicamentos antihipertensivos

Medicamentos	Dose por 24 horas
Hidroclorotiazida	50 mg
Clortalidona	100 mg
Propranolol	320 mg
Metildopa	2.000 mg
Prazosin	20 mg
Verapamil	480 mg
Nifedipina	90 mg
Hidralazima	200 mg
Captopril	150 mg
Enalapril	40 mg
Labetalol	1.000 mg
Minoxidil	100 mg
Guanetidina	300 mg

Raramente não se consegue controlar a pressão arterial com três drogas e, quando isto acontecer, declara-se a hipertensão resistente e pesquisa-se, sistematicamente, uma hipertensão secundária; não se encontrando uma causa secundária de hipertensão associa-se, à medicação já em uso, uma droga de 5.º estágio do tratamento escalonado. As doses iniciais dos medicamentos deste estágio são:

Vasodilatador

Minoxidil — 2,5 mg 2 vezes ao dia

Bloqueador pós-ganglionar

Guanetidina — 12,5 nmg diariamente

Em relação às infusões diárias de verapamil a dose ideal é de 25mg de verapamil diluídos em 100ml de soro glicosado e calculado para ser injetado em 10 minutos; quando, 24 horas depois, a pressão diastólica permanecer abaixo de 100mmHg poderemos suspender as infusões; é importante que o paciente permaneça usando a melhor medicação oral anteriormente experimentada.

Uma noção importante é a da dose máxima de associação; esta dose depende muito dos efeitos colaterais que determinado medicamento causa e da experiência pessoal de cada médico. Damos abaixo uma lista de acordo com a nossa experiência (Tabela III)⁽¹⁶⁾.

Aumente a dose do medicamento, até o limite da Tabela III, se for necessário e conveniente.

Devido à ampla opção medicamentosa que ao médico é oferecida e, completando o que já dissemos, algumas regras devem ser estabelecidas:

1. Deve-se acrescentar, no 3.º estágio, um bloqueador beta-adrenérgico ou o labetalol se, no 2.º estágio, estiver sendo usado um inibidor da enzima de conversão ou um bloqueador de cálcio ou vice-versa.

2. Não é aconselhável a associação de um bloqueador beta-adrenérgico e um agonista central alfa-2 adrenérgico.

3. No 4.º estágio acrescente uma das drogas deste, acima descritas, se estiver sendo usado um diurético associado a um bloqueador beta-adrenérgico ou a um agonista central alfa-2 adrenérgico ou ao labetalol.

4. Na hipertensão leve (diastólica de 95 a 104 mmHg e sistólica de 160 a 179 mmHg), se o paciente não estiver controlado por uma droga deve-se mudar a medicação e não acrescentar uma segunda droga; um intervalo de três meses deve ser levado em consideração antes de se cogitar em trocar a droga.

5. Pacientes idosos, de cor negra ou obesos parecem responder melhor a um diurético ou a um bloqueador de cálcio do que a um bloqueador beta-adrenérgico ou a um inibidor da enzima de conversão.

6. Pacientes jovens ou fisicamente ativos parecem responder melhor a um bloqueador beta-adrenérgico ou a um inibidor da enzima de conversão do que a um diurético ou bloqueador de cálcio.

7. Pacientes hipertensos com an-

gina do peito devem usar um bloqueador beta-adrenérgico ou um bloqueador de cálcio.

8. Pacientes hipertensos com arritmia devem usar um bloqueador beta-adrenérgico ou verapamil.

9. Pacientes hipertensos e em insuficiência cardíaca devem usar preferencialmente diurético, agonista central alfa-2 adrenérgico, nifedipina, prazosin, hidralazina e/ou inibidor da enzima de conversão.

10. Pacientes hipertensos e com insuficiência arterial periférica devem evitar bloqueador beta-adrenérgico ou guanetidina⁽¹⁶⁾.

Quando se trata de um hipertenso alguns lembretes são importantes:

a. A maioria dos pacientes com pressão alta é assintomática, logo, devemos preferir medicamentos que não produzam efeitos adversos ou reações colaterais (veja comentários acima sobre qualidade de vida).

b. A posologia de 1 a 2 comprimidos ao dia facilita a adesão do paciente ao medicamento numa doença reconhecida sem sintomas.

Vamos terminar lembrando que 35% dos pacientes com hipertensão são totalmente controlados com um único medicamento, 70% com a associação de dois medicamentos e 80% com um esquema tríplice de tratamento. O controle adequado da pressão arterial pelo uso racional de medicamentos, nesta segunda metade do século XX, tem sido um sucesso só comparável, em farmacologia, ao controle das infecções pelos antibióticos.

Summary

The author call attention, initially, that the objective of the treatment of hypertension is changing; it is not anymore only the control of the blood pressure but also, the reversion of the cardiac and vascular hypertrophy and the prevention of atherosclerosis. He discusses the influence of the antihypertensive medication in the lipid metabolism and the real possibility that the diuretics and beta-blockers be atherogenic. He calls attention to the suggestion that patients with inespecific alterations of the electrocardiogram should not use those medications. It is discussed

the influence of the antihypertensive drugs in the metabolism of the glucose and the best medication to treat hypertension in the diabetic patient. It is commented the role of the antihypertensive medication in the quality of life of the patients and the best methodology for the evaluation of it.

In relation to the treatment we advise the stepped-cure approach as recommended by the 1988 report of the Joint National Committee; this report advise, initially non-pharmacological measures: stop hypertensive drugs, use of little salt, correction of body weight, stimulation of exercise, the importance of a quiet life and the moderate use of alcohol. They indicate as first choice drugs: converting enzyme inhibitors, calcium blockers, alpha-blockers, beta-blockers, labetalol and diuretics. For the third step, besides the drugs above described, the centrally acting alpha-2 agonists; for the fourth step hydralazine and, for the fifth step minoxidil, guanethidine or daily infusions of verapamil. Due to the varied medication option available we give some practical rules in the choice of this or that drug.

Referências bibliográficas.

1. Relatório de 1988 do Joint National Committee para a Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão. Arch. Int. Med.; 148:1023, 1988.
2. Abstracts of the Fourth European Meeting on Hypertension. Università degli Studi di Milano. Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente. Suplemento n. 76, 1989.
3. Luna, R. L.; Arslanian, L.; Souza, E. M.; Oliveira, P. S.: Alteração do nível operacional dos barorreceptores sob a ação do verapamil na hipertensão arterial. Arq. Bras. Card., 511:297, 1988.
4. Luna, R. L.; Arslanian, L.; Leite, J. C.; Araújo, M. F. S.: The effect of verapamil in the size of the carotid sinus, *ibid* 2.
5. Feinleib, L.: The magnitude and the nature of the decrease in coronary heart disease mortality rate. Am. J. Cardiol. 54:2C, 1984.
6. Peto, R.; Yusuf, S.; Collins, R.: Cholesterol lowering trial results in their epidemiological context. Circulation 75:451, 1985
7. U. S. Public Health Service Hospitals Cooperative Study Group, Smith, W. M.: Treatment of mild hypertension. Results of a ten-year intervention trial. Circ. Res. 40 (Suppl. 1):1, 1977.
8. Helgeland, A.: Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo Study. Am. J. Med. 69:725, 1980.
9. Medical Research Council: Trial of treatment of mild hypertension. Principal results. Brit. Med. J. 291:97, 1985.
10. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Baseline rest electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment and mortality. Am. J. Cardiol. 55:1, 1985.
11. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group: the effect of antihypertensive drug treatment on mortality in the presence of resting electrocardiographic abnormalities at baseline. The HDFP experience. Circulation 70:996, 1984
12. Julius, S.: Comunicação pessoal, 1989.
13. Moser, M.: Metabolic changes of antihypertensive agents — how important are they? Abstracts of the Fourth European Meeting on Hypertension. Università degli Studi di Milano. Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente. Suplemento n. 76, p. 591, 1989.
14. Muniz, M.; Luna, R. L.: Eletrocardiografia Clínica. Editora Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, p. 371, 1973.
15. Plavinik, F. L.; Ribeiro, A. R.; Maranhão, M. F. C. et al: Clortalidona em baixas doses no tratamento da hipertensão leve e moderada: análise de eficácia, frequência de hipocalcemia e distúrbios de ritmo cardíaco. Arq. Bras. Cardiol., 50:135, 1988.
16. Luna, R. L.: Hipertensão arterial. Medsi Editora, Rio de Janeiro, 1989.
17. Taguma, Y.; Kitamoto, Y.; Futaki, G. et al: Effect of captopril on severe proteinuria in diabetic uremic patients. N. Engl. J. Med., 313:1617, 1985.
18. Gugliano, D.; Torella, R.; Cacciapuoti, F. et al: Impairment of insulin secretion in man by nifedipine. European J. Clin. Pharmacol. 18:395, 1980.
19. Cannon, P. J.; Staron, W. B.; Demartini, F. E. et al: Hyperuricemia in primary and renal hypertension. N. Engl. J. Med., 275:457, 1966.
20. Weinberger, N. H.: Diuretics and their side-effects. Hypertension, (Suppl. II), 11:16, 1988.
21. Crolog, S. H.; Levine, S.; Testa, M. A. et al: The effects of antihypertensive therapy on quality of life. N. Engl. J. Med., 314:1657, 1966.
22. Schoenberger, J. A.: New Approach to a first-line treatment of hypertension. Am. J. Med., 84:26, 1988.

Noticiário Informativo da SOCERJ

ATENÇÃO CARDIOLOGISTAS

Nos dias 01 a 05 de agosto de 1990, no Hotel Glória, será realizado o VII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, II Congresso de Cirurgia Cardíaca do Rio de Janeiro e II Encontro de Enfermagem em Cardiologia e Cirurgia Cardíaca do Rio de Janeiro.

A data limite para entrega dos Temas Livres será 20.05.90.

Serão premiados os melhores trabalhos de Temas Livres, Cursos de atualização pré-congresso, Mesas Redondas, Controvérsias, Conferências, Simpósios, etc., sobre os Temas Cardiológicos mais palpitantes do momento.

A DIRETORIA

Índice Remissivo do Volume II - 1989

Índice por assuntos

Angioplastia:			
• Bifurcação aórtica. Técnica do duplo balão.....	22		
• Ilíaca e enxerto femoro-femoral.....	109		
• Ilíaca, femoral, poplítea e renal.....	33		
• Subclávia esquerda.....	91		
– Aortopatia: Dissecção da aorta.....	103		
– Arritmia: Taquicardia bidirecional como expressão de uma taquicardia ventricular monomórfica com graus variados de fusão....	17		
– Cardiopatias congênitas: Ecocardiografia bidimensional doppler na indicação cirúrgica na idade pediátrica.....	13		
– Doença coronária			
• Cinecoronariografia.....	73		
• Fístula de artéria coronária para ventrículo esquerdo.....	55		
• Síndrome do roubo coronária-subclávia.....	91		
– Ecocardiografia: Quantificação ecocardiográfica do débito cardíaco.....	112		
– Endocardite infecciosa.....	87		
– Hipertensão arterial: Tratamento atual.....	116		
– Infarto do miocárdio:			
• Circulação colateral, localização e função ventricular.....	97		
• Estado atual da reperfusão no IAM.....	5		
• Significado do BAV no IAM de parede inferior.....	25		
• Terapêutica fibrinolítica no IAM.....	59		
• Trombólise no IAM.....	9		
– Miocardite aguda.....	75		
– Valvopatias:			
• Dupla troca valvar mitro-aórtica.....	41		
• Hipertrofia ventricular esquerda da insuficiência aórtica no ECG.....	47		
• Hipertrofia ventricular esquerda da insuficiência mitral no ECG.....	81		

Índice por autores

Albanesi, Filho, F. M.....	75	Elias, D. O.....	13	Pimentel Filho, M. S.....	33
Albuquerque, P. C.....	109	Fagundes, M. L. A.....	17, 54	Portugal, J. S.....	112
Amino, J. G. C.....	47, 81, 97	Feres, J. G.....	55	Pryzyth, R. N.....	55
Andrea, J. C. M.....	9, 22, 91	Figueira, H. R.....	9, 22, 91	Queiroz, A. D. R.....	33, 109
Aponte, J. E. Z.....	103	Guarda, M. A. D.....	9	Resende, J. C.....	13
Araujo, J. O. O.....	55	Jasbik, A. P.....	55	Ribeiro, A.....	41
Assunção, C.....	13	Labrunie, P.....	9, 22, 91	Ribeiro, L. A. M.....	17, 59
Baptista, E. M.....	9, 22, 33, 91	Laval, M.....	9	Ribeiro, M. M. S.....	97
Barbosa, O. N.....	41	Lins, R. H. C.....	41	Rocha, A. S. C.....	87, 103
Barbosa, R. C. P.....	9, 22, 91	Lordelo, S.....	9	Saad, E.....	55
Barbosa Filho, J.....	75	Luna, R. L.....	116	Salles Netto.....	5, 55, 73, 91
Barzan, V.....	87	Magalhães, M. E. C.....	75	Santos, M. A.....	13
Bassan, R.....	25	Maia, I. G.....	17, 25	Santos, P. S.....	41
Benchimol, C. B.....	55	Mansur Filho, J.....	41	Sekeff, J. A. B.....	87, 103
Bisaglia, R. E. B.....	17	Mattos, N. D. F. G.....	97	Silva, A. E.....	13
Brito, J. D.....	55	Miranda, A. M.....	9	Silva, P. R. D.....	87
Caminha, S.....	41	Morcerf, F. A.....	112	Simões, L. C.....	13
Canetti, M.....	41	Morgado, L. C.....	33, 47, 81, 91	Souza, P. J. M.....	97
Carvalho, L. A.....	55	Mousalem, E.....	55	Studart, P. C. C.....	47, 81, 97
Carvalho, M.....	41	Murad, H.....	33, 55, 109	Tedeschi, A. L.....	109
Christiani, L. A.....	75	Peixoto, E. C. S.....	9, 22, 33, 47, 81, 91, 97, 109	Till, A. C. W.....	17
Côrtes, J. R.....	112	Peixoto, R. T. S.....	33, 47, 81	Vieira, W. J. M.....	33, 109
Cure, F.....	112	Pereira, W. Y. Q.....	112	Villela, R. A.....	9, 22, 91
Diamant, J. D. A.....	45	Piedade, M. M.....	33, 109		
Dohmann, H. J. F.....	47, 81, 97				

(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 disopiramida. 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 m² (normal varia de 100 a 150 ml/min/1,73 m²) 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 disopirâmida.

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

Distúrbios do sono do tipo observado com outras drogas beta-bloqueadoras foram raramente relatados, assim como alopecia, trombocitopenia, púrpura, reações cutâneas semelhantes à psoríase, exacerbação da psoríase, distúrbios visuais, psicoses, alucinações e precipitação de bloqueio cardíaco em pacientes sensíveis.

Têm havido relatos de erupção cutânea e/ou olhos secos; nestes casos, recomenda-se a suspensão do medicamento e comunicar ao médico assistente.

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

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

POSOLOGIA

Iniciar a terapia com 1 comprimido por dia de ANGIPRESS-CD 50 mg/12,5 mg. Não havendo resposta satisfatória após 15 dias, aumenta-se a dose para 1 comprimido de ANGIPRESS-CD 100 mg/25 mg ao dia. Aumentar-se mais a dose produzirá pouca ou nenhuma diminuição suplementar da pressão arterial, e, quando necessário, pode-se adicionar uma outra droga anti-hipertensiva como, por exemplo, um vasodilatador. Em geral, pacientes idosos e/ou com insuficiência renal grave respondem melhor a doses menores ou a uma 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 m² (faixa normal de 100-150 ml/min/1,73 m²). As dosagens máximas recomendadas para pacientes com insuficiência renal são:

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0188

Resp.Téc.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF/SP 354

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Laboratórios Biosintética Ltda

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0011-88

Indústria Brasileira



(4cdrco1)



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

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÕES

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

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

Na faixa de pH fisiológico, CORDAREX é um composto ionizado (pKa = 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 6ª e 12ª 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 7º ou 8º dia de tratamento.

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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

A eficácia anti-hipertensiva da amlodipina foi demonstrada em vários estudos duplo cego, controlados, randomizados. A administração única diária produziu redução estatisticamente significativa na pressão sanguínea nas posições supina e em pé, 24 horas após sua administração, em pacientes com hipertensão leve a moderada.

Manutenção do efeito sobre a pressão sanguínea após 24 horas de intervalo entre doses foi observado, com pequena diferença no pico e no efeito.

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

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

Tem-se demonstrado eficácia em pacientes com angina em tratamentos de longa duração.

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

INDICAÇÕES

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

USO PEDIÁTRICO

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

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

O uso de amlodipina não foi associado a alterações clinicamente significativas nos níveis séricos do potássio, glicose, triglicérides totais, colesterol total, HDL, ácido úrico, uréia ou creatinina.

Os eventos que se seguem já foram descritos após o período de comercialização em larga escala e sua relação causal ainda é incerta: ginecomastia, icterícia e elevações de enzimas hepáticas.

A amlodipina tem sido usada com segurança em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva compensada, doença vascular periférica, diabetes 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, β -bloqueadores, nitratos e/ou nitroglicerina sublingual.

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CORDAREX 2,5 mg Besilato de Amlodipina

Comprimidos

Biosintética

Contém 20 comprimidos.

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina3,47 mg

(equivalente a 2,5 mg de Amlodipina base)

excipiente q.s.p.....1 comprimido

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORDAREX 5 mg Besilato de Amlodipina

**Comprimidos
Biosintética**

Contém 10 ou 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina6,94 mg

(equivalente a 5 mg de Amlodipina base)

excipiente q.s.p.....1 comprimido

**CORDAREX 10 mg
Besilato de Amlodipina
Biosintética
Comprimidos**

Contém 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina13,89 mg

(equivalente a 10 mg de Amlodipina base)

excipiente q.s.p.....1 comprimido

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS-1.1213.0010

Resp.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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

aumentam a eliminação de sódio.

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

A dose inicial usual de CORUS é de 50 mg uma vez ao dia, ou 25 mg em pacientes com possível depleção de volume intravascular (por exemplo, pacientes em tratamento com diuréticos), e em pacientes com histórico clínico de insuficiência hepática. CORUS pode ser administrado uma ou duas vezes ao dia com doses diárias variando de 25 a 100 mg.

Se o efeito anti-hipertensivo durante a fase de vale não for adequado usando-se o esquema de dose única diária, um esquema de duas doses diárias pode ser instituído usando-se a mesma dose total ou aumentando-se a dose.

Se a pressão sanguínea não for controlada com o uso do Losartam isolado, outros processos podem ser adicionados ao esquema posológico (p. ex.: diuréticos).

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

Nem o Losartam nem seu metabólito ativo podem ser removidos por hemodiálise.

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

CORUS 25 mg

Losartam

Comprimidos revestidos

Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam25 mg

excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORUS 50 mg

Losartam

Comprimidos revestidos

Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam50 mg

excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido

MS-1213.0179

Resp.Técni.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

(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

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, diarréia, 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

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

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

As tiazidas atravessam a barreira placentária e aparecem no sangue do cordão umbilical. Portanto, o uso de produtos contendo tiazídicos durante ou na suspeita de gravidez requer que os benefícios da droga sejam pesados em relação aos possíveis danos ao feto. Deve-se considerar a descontinuação do tratamento. Estes danos incluem 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



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

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 microssomais 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 PRESCRISÃO 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 grau, 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 β -bloqueadores pode provocar hipotensão severa e/ou aumento de volume líquido, exacerbação de angina.

NIFELAT empregado concomitantemente com indometacina, fenilbutazona, carbenoxolona, corticóides apresenta uma diminuição do efeito anti-hipertensivo.

NIFELAT em uso concomitante de quinidina ou de anestésicos voláteis (p.e.: éter, clorofórmio, cloreto de etila, halotano, metoxifluorano) pode acarretar uma hipotensão acentuada.

REAÇÕES ADVERSAS

Ao início do tratamento podem ocorrer: fadiga, sensação de vertigem, cefaléia, sensação de calor na face (flush) e sudorese. Estes fenômenos são de intensidade discreta e, em geral, desaparecem ao cabo de 1 a 2 semanas.

Eventualmente e bem mais raramente, foram observados distúrbios do sono, gastralgia, eritema cutâneo, bradicardia, hipotensão, parestesia nos braços e nas pernas, sensação de frio nos membros, fraqueza muscular e câimbras.

Em pacientes com tendência a broncoespasmos (p.ex.: bronquite asmática) é possível a ocorrência de dispnéia em virtude do aumento da resistência das vias aéreas devido a seletividade β_1 do Atenolol.

É muito rara a ocorrência de distúrbios do sono (do tipo observado com o uso de outros beta-bloqueadores). Pode também, raramente, acontecer "rashes" cutâneos e/ou olhos secos. Caso ocorra alguma reação que não possa ser explicada por outra causa, deve-se considerar a interrupção da terapêutica que deve ser de maneira gradativa.

POSOLOGIA

Recomenda-se, para pacientes que não tenham recebido tratamento medicamentoso antihipertensivo anterior, o emprego de uma dose inicial de **NIFELAT** 10/25 mg uma vez ao dia. O mesmo recomenda-se para pacientes idosos ou renais. Para pacientes não idosos ou já em uso de outras formas de nifedipina ou atenolol, a posologia inicial é de **NIFELAT** 20/50 mg uma vez ao dia.

A dosagem de **NIFELAT** deve ser sempre titulada de acordo com a resposta do paciente. Assim, recomenda-se após 7 a 15 dias da dose inicial e, de acordo com a resposta terapêutica obtida, reajustar a dose do paciente se necessário até 1 cápsula a cada 12 horas ou 2 cápsulas 1 vez ao dia.

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

Não existem relatos sobre intoxicação com a associação de Nifedipina e Atenolol no homem. Caso ocorra superdosagem, pode-se tentar o esvaziamento gástrico e devem ser tomadas medidas de suporte. Ocorrendo bradicardia ou hipotensão severa usar Atropina (1 a 2 mg IV) - Glucagon 10 mg (repetir), se necessário usar isoprenalina ou oxiprenalina e gluconato de cálcio em perfusão intravenosa.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0047

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 diálise 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 cm²) 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 cm². A área sob a curva (AUC 0 a 24 h) variou na proporção de liberada por Nicotinell TTS, que por sua vez, depende do tamanho do sistema. Em comparação com a infusão I.V., 76,8% da nicotina liberada tornam-se sistematicamente disponíveis. Com a aplicação repetida de Nicotinell TTS 20 e 30 cm², as médias mínimas e máximas das concentrações plasmáticas no "steady state" foram 7,1 ng/ml e 12,0 ng/ml para o sistema de 20 cm² e 10,3 ng/ml e 17,7 ng/ml para o sistema de 30 cm². Estas concentrações plasmáticas estavam dentro do intervalo observado durante o ato de fumar moderado. Análises do conteúdo do fármaco residual no sistema usado por 24 horas indicam que a liberação total do fármaco na circulação varia individualmente. Entretanto, a variabilidade intra-individual na quantidade de nicotina liberada é pequena, indicando elevado nível de consistência no desempenho do sistema durante a aplicação diária de Nicotinell TTS. A S(-)-nicotina é amplamente distribuída pelo corpo, com um volume de distribuição de aproximadamente 180 litros. O fármaco atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta e é também encontrada no leite materno. A ligação da

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.

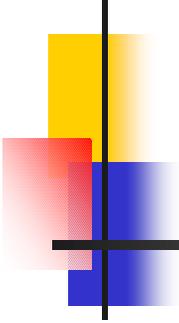
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

lborges@femade.com.br

Solicite uma visita para demonstração