



Revista da SOCERJ

REVISTA DA SOCERJ

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

EDITOR

Edison C. Sandoval Peixoto

SECRETÁRIA DE REDAÇÃO

Sueli Santos Santana

CONSELHO EDITORIAL

Augusto E. Zaffalon Bozza
Carlos Augusto C. Faria
Eduardo L. Argüeles de Souza
Fernando Morcerf
Francisco M. Albanesi Filho
Ivan Gonçalves Maia
Jorge E. Assad
Jorge Neval Moll Filho
José Geraldo de C. Amino
José Leôncio A. Feitosa
Leslie de A. Aloan
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
Julio Cesar Machado Andréa
Lucia 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 Depart-
amentos e de suas Regionais, Anuncian-
tes e Assinantes.

REDAÇÃO, ASSINATURAS E ADMINISTRAÇÃO

Rua Alcindo Guanabara, 24/1601 — Ci-
nelândia
20031 — Rio de Janeiro — RJ — Brasil
Tel.: 262-6831
Preço da Assinatura Anual: 3 OTNs
Número avulso e/ou atrasado: 1 OTN
Tiragem: 3.000 exemplares

PROJETO E PRODUÇÃO GRÁFICA

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

DIRETORIA DA SOCERJ

PRESIDENTE

Roberto Hugo da Costa Lins

1º VICE-PRESIDENTE

Paulo Roberto Dutra da Silva

2º VICE-PRESIDENTE

Edison C. Sandoval Peixoto

3º VICE-PRESIDENTE

Fábio Sérgio de O. Luz

1º SECRETÁRIO

Adailton da Silva Batista

2º SECRETÁRIO

Flávio Couto (falecido)

1º TESOUREIRO

João Renato C. B. Silveira

2º TESOUREIRO

Celso Garcia da Silveira

DIRETOR CIENTÍFICO

Pierre Labrunie

COMISSÃO CIENTÍFICA

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

COMISSÃO FISCAL

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

SUPLENTE

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

COMISSÃO DE ENSINO

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

COM. MÉDICO-SOCIAL

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

COM. VALOR PROFISSIONAL

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

COMISSÃO DE EVENTOS

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

COMISSÃO DE SAÚDE

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

Pronto-Socorro Cardiológico

30 ANOS



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

*pró
cardíaco*

Revista da **SOCERJ**

Índice

- 4 Mensagem do Editor
- 5 Editorial – Editorial
Estado atual da reperfusão no infarto agudo do miocárdio
Current state of acute myocardial infarction reperfusion
Mário Salles Netto
- 9 Artigo Original – Original Article
Trombólise no Infarto Agudo do Miocárdio. Aspectos Clínicos e Sequência Terapêutica
Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction. Clinical and Therapeutic aspects
Julio C. M. Andrea, Pierre Labruine, Edison C. Sandoval Peixoto, Helio R. Figueira, Epitácio M. Baptista, Ronaldo A. Villela, Rosa Celia P. Barbosa, Wilson J. M. Vieira, Marclio A. Lavall, Maria Auxiliadora D. Guarda, Sylvia Lordello, Aloysio M. Miranda.
- 13 Artigo Original – Original Article
Ecocardiografia Bidimensional Doppler na Indicação Cirúrgica Cardiovascular na Idade Pediátrica
Doppler Bidimensional Echocardiography in the indication for Cardiovascular Surgery in Pediatric Age
Luiz C. Simões, Marco A. Santos, Décio O. Elias, Jandira C. Resende, Allan E. Silva, Claudio Assunção
- 17 Relato de Caso – Case Report
Taquicardia Bidirecional como Expressão de uma Taquicardia Ventricular Monomórfica Sustentada com Graus Variáveis de Fusão
Bidirectional Tachycardia as Expression of Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia with Varying Degrees of Ventricular Fusion
Marcio Luiz Alves Fagundes, Luiz Augusto Martins Ribeiro, Regina Elizabeth Buarque Bisaglia, Antonio Carlos Worms Till, Ivan Gonçalves Maia
- 22 Relato de Caso – Case Report
Angioplastia Transluminal Percutânea na Região da Bifurcação Aórtica. Técnica do Duplo Balão
Aortic Bifurcation Percutaneous Transluminal Angioplasty. Kissing Baloon Technique
Helio R. Figueira, Ronaldo de A. Villela, Pierre Labrunie, Edison C. Sandoval Peixoto, Júlio M. Andrea, Epitácio M. Baptista, Rosa Célia M. Barbosa.
- 25 Atualização – Actualization
Significado do Bloqueio A-V no Infarto Agudo do Miocárdio de Parede Inferior. Evidência de Obstrução Associada na Artéria Descendente Anterior
Significance of A-V block in Acute Inferior Wall Myocardial Infarction. Evidence of Associated Obstruction of Left Anterior Descending Coronary Artery
Roberto Bassan, Ivan G. Maia

Mensagem do Editor

REVISTA DA SOCERJ

VOL. 2

Com esse terceiro número começa o segundo volume da Revista da SOCERJ, iniciando assim, o segundo ano de sua existência.

Notará o leitor que já conseguimos uma participação mais ampla tanto de serviços ou grupos, que nos enviaram sua experiência para publicação como de Empresas Privadas de Assistência Médica, que nela anunciam, e cuja participação, ao lado de indústrias farmacêuticas e de material médico-hospitalar, tem sido fundamental para a seqüência de nossa revista.

Mais uma vez publicamos todos os trabalhos que nos foram enviados até março de 1989. Note-se, entretanto, que apenas alguns grupos estão mandando seus trabalhos. É importante que aqueles que possam contribuir enviem sua experiência.

Nunca houve tamanha facilidade para a Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro publicar sua experiência ou fazer chegar suas mensagens a todo o Estado e ao Brasil.

Certo de sua participação

Atenciosamente

Edison C. Sandoval Peixoto
Editor

Editorial

Estado atual da reperfusão no infarto agudo do miocárdio

Current state of acute myocardial infarction reperfusion

Mário Salles Netto

Do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ e do Laboratório de Hemodinâmica Cinecor do Hospital Pró-Cardíaco

Endereço para correspondência: Dr. Mário Salles Netto, Laboratório de Hemodinâmica Cinecor, Hospital Pró-Cardíaco, R. Gal. Potidoro, 192 - Térreo, CEP 22280, Rio de Janeiro, RJ. Tel: (021) 275-0396.

O conhecimento adquirido da patologia do infarto agudo do miocárdio (IAM) através da cinecoronariografia⁽¹⁾ anatomia-patológica⁽²⁾, angioscopia⁽³⁾ e observação intra-operatória⁽⁴⁾, estabelece que: a ruptura ou fissura da placa de ateroma com subsequente deposição de plaquetas e formação de fibrina, conduz ao processo trombótico, que associado a variável fator espasmódico, provoca a oclusão ou suboclusão da artéria coronária; assim iniciando o IAM. À luz deste fenômeno, nada mais lógico, como objetivo terapêutico, que rapidamente restaurar o fluxo na artéria coronária ocluída, revertendo o processo patológico e possibilitando salvamento de parte do miocárdio afetado. Com o advento dos anos 80, esta possibilidade terapêutica no IAM se tornou realidade pela administração precoce intravenosa ou intracoronária dos agentes trombolíticos^(5,6) pelo emprego da angioplastia (ATC)⁽⁷⁾ e cirurgia de revascularização miocárdica⁽⁸⁾ nas primeiras horas da instalação do quadro mórbido.

Passou assim, o cardiologista, a intervir definitivamente no processo

evolutivo do IAM. Como um novo caminho aberto no espaço científico sempre gera dúvidas e incertezas, os métodos de reperfusão no IAM não fugiram à regra geral, e somente a pesquisa contínua ao longo do tempo poderá balizar benefícios e limites.

No momento, algumas questões já obtiveram respostas e estas decorrem dos amplos estudos randomizados realizados com os agentes trombolíticos^(9,10) sendo possível demonstrar: redução da área de infarto, limitação da disfunção do ventrículo esquerdo e acentuada diminuição da mortalidade hospitalar e tardia.

Defronta-se o cardiologista com duas difíceis questões:

- 1.ª) A quem com IAM tratar com procedimentos de reperfusão?
- 2.ª) Que procedimento de reperfusão utilizar?

1.ª) A quem com IAM tratar com procedimentos de reperfusão?

— A necessidade de administração precoce (nas primeiras 4 a 6 horas do IAM) dos agentes trombolíticos, a idade do paciente inferior a 70 anos e o estado fibrinolítico sistêmico causado pelo medicamento com conseqüentes complicações hemorrágicas, são fatores limitantes a ampla utilização deste procedimento, de tal modo que, apenas 1/3 dos portadores de IAM recebem esta terapêutica⁽¹¹⁾. Deste grupo, cerca de 50% a 60% obterá reperfusão com 1,5 milhão de unidades de estreptoquinase (ETQ) por via venosa e 70% com 100 mg do ativador de plasminogênio tecido específico (rt-PA) por

via venosa; Independente do trombolítico utilizado uma lesão residual estenótica de > 75% permanecerá na maioria dos pacientes, o que determinará uma intervenção adicional: angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica. Para contornar as limitações dos trombolíticos criam-se estratégias para que portadores de IAM recebam o medicamento o mais rapidamente possível, pesquisam-se trombolíticos com maior especificidade para fibrina, o que está sendo possível com acoplamento do trombolítico a anticorpo monoclonal antifibrina⁽¹²⁾ e se observa através do estudo. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI-5) os possíveis benefícios da administração tardia de rt-PA por via venosa entre a 6.ª e a 24.ª hora do IAM⁽¹³⁾ em relação a expansão do infarto e a limitação da dilatação residual do ventrículo esquerdo.

No paciente com IAM complicado por estado de choque o tratamento habitual apresenta resultados desanimadores. Ainda que não haja neste grupo de pacientes estudo randomizado com terapêutica trombolítica ou angioplastia (embora já planejado pelo Grupo de Estudo Cooperativo Europeu), trabalhos publicados mostram sobrevida de 33% com ETQ intracoronária⁽¹⁴⁾ de 30% com ETQ intravenosa⁽⁸⁾ e de 50% com angioplastia primária⁽¹⁵⁾. Outro grupo de alto risco se compõe de pacientes com IAM portadores de lesão de tronco da coronária esquerda ou lesão equivalente a tronco. Identificados somente pela cinecoronariografia de urgência seriam preferencialmente encaminhados à cirurgia de

revascularização miocárdica em caráter de emergência.

Face aos resultados apresentados no estudo GISSI⁽⁹⁾ em relação à ausência de melhora na sobrevida dos portadores de IAM inferior ou nos pacientes que exibem depressão do segmento ST, ainda é questionável a utilização de trombolítico endovenoso nestas duas condições.

2.^a) Que procedimento de reperfusão utilizar?

— Não há trabalho randomizado com ATC primária no IAM. Os poucos Centros que rotineiramente praticam esta modalidade mecânica de reperfusão, ardorosamente defendem sua superioridade aos agentes trombolíticos^(7,16). Hartzler⁽¹⁷⁾ chega a afirmar que a impossibilidade atual de se estender o procedimento à maioria dos pacientes com IAM "The solution isn't to chose a second best therapy — rather, it is to increase our capabilities to perform angioplasty". Os seguintes argumentos sustentam o emprego da ATC primária no IAM: a) taxa de recanalização superior a 90% com acentuada redução da lesão estenótica subjacente⁽⁷⁾; b) ausência de risco de hemorragia cerebral, sendo portanto preferível à trombólise em pacientes idosos, em hipertensos, em portadores de acidente vascular cerebral prévio ou trauma crânio-encefálico recente, c) menor necessidade de transfusão de sangue, d) menor incidência de infarto hemorrágico⁽¹⁸⁾ e) significativo aumento da fração de ejeção ventricular esquerda em análise seriada^(19,20); f) redução da mortalidade tardia comparativamente ao trombolítico⁽¹¹⁾.

A estratégia de administrar rt-Pa por via venosa e ATC imediata foi testada em três estudos: TAMI-1⁽²¹⁾/Grupo Cooperativo Europeu⁽²²⁾ e Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI-IIA)⁽¹³⁾. Os resultados para surpresa geral não foram bons. No TAMI-1, em pacientes randomizados, a ATC imediata se associa a maior mortalidade (4%-1%), nenhuma melhora da fração de ejeção antes da alta hospitalar (53%-56%), maior necessidade de cirurgia de revascularização de emergência (7%-2%), frequência semelhante de reoclusão (11%-13%) e aumento do número de transfusões de sangue (21%-14%). Os outros dois estudos embora com desenhos algo diferentes mostraram

resultados semelhantes. Face a estes dados se questiona a indicação de ATC imediata após emprego de rt-Pa por via venosa. Também surpreendentes foram os dados obtidos com a ATC de "salvamento" em pacientes que não apresentaram reperfusão com a associação rt-Pa + uroquinase (TAMI-2)⁽²³⁾. Dos 27 pacientes tratados por ATC de "salvamento", somente 4% apresentou reoclusão, não houve morte hospitalar e após uma semana ocorreu melhora de 5% na fração de ejeção ventricular esquerda. Este resultado satisfatório conduziu a um amplo estudo randomizado agora em andamento, TAMI-5, e suas conclusões são ansiosamente esperadas.

A tendência atual quando se utiliza trombolítico por via venosa é realizar cinecoronariografia eletiva após cessar o estado fibrinolítico e, se indicada, ATC antes da alta hospitalar. No entanto, nos pacientes em que os precários métodos indiretos utilizados como marcadores de reperfusão se mostram negativos, a ATC de "salvamento" poderá ser benéfica para uma parcela significativa de portadores de IAM.

Como fator limitante do êxito terapêutico final das técnicas de reperfusão se encontra o fenômeno da reoclusão. Ainda com alta frequência, 10% a 20% após trombólise⁽²⁴⁾ e de cerca de 15% após ATC⁽⁷⁾, se relaciona basicamente à persistência da lesão estenótica subjacente grave e à presença de trombo residual. Visando diminuir os índices de reoclusão é recomendada a administração de heparina (infusão contínua por 5 dias de 1000 u/h) e aspirina (80 mg/d)⁽²⁴⁾, embora não se tenha ainda obtido uma ampla avaliação do real benefício desta complementação terapêutica.

No recente 11.^o Congresso de Hemodinâmica e Angiocardiografia da Sociedade Brasileira de Cardiologia em Mesa Redonda sobre o tema deste Editorial, o Presidente da Mesa, ao término desta, arguiu diretamente a cada participante: que tratamento escolheria se fosse o paciente com infarto agudo do miocárdio? A resposta de quatro dos cinco componentes da Mesa tendeu para coronariografia seguida de angioplastia primária se a anatomia fosse favorável. Quando questionados, os assistentes também optaram em

maioria pelo cateter-balão.

Conclusão:

No momento atual, não é prudente determinar de modo definitivo uma estratégia de reperfusão. Cabe ao cardiologista à luz dos conhecimentos atuais e subordinado às limitações do momento escolher a melhor conduta terapêutica para seu paciente, e sem dúvida em alguns casos, ainda há indicação para o tratamento convencional do IAM.

Bibliografia:

1. De Wood, M. A.; Spores, J.; Notske, R.; Mouser, L. T.; Burroughs, R.; Golden, M. S.; Lang, H. T.: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 303: 897, 1980.
2. Falk, E.: Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br. Heart. J.* 50: 127, 1983.
3. Sherman, C. T.; Litveck, F.; Grundfest, W.; Lee, M.; Hickey, A.; Chaux, A.; Kass, R.; Blanche, C.; Matloff, J.; Ganz, W.; Swan, H. J. C.: Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N. Engl. J. Med.* 315: 913, 1986.
4. De Wood, M. A.; Spores, J.; Hensley, G. R.; Simpson, C. S.; Eugster, G. S.; Sutherland, K. L.; Grunwald, R. P.; Shields, J. P.: Coronary Arteriographic findings in acute transmural myocardial infarction. *Circulation* 68 (supl. II): 1, 1983.
5. European Cooperative Study Group for Streptokinase Treatment in Acute Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 301: 797, 1979.
6. Rentrop, P.; Blanche, P.; Kosterling, K.: Acute Myocardial Infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase in combination with transluminal recanalization. *Clin. Cardiol.* 5: 354, 1979.
7. Hartzler, G. O.; Rutherford, B. D.; McConahay, D. R.; Johnson, W. L.; Giorgi, L. E.: "High-Risk" percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 61: 33G, 1988.
8. De Wood, M. A.; Spores, J.; Notske, R. N.: Medical and surgical management of myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 44: 1356, 1979.
9. Gruppo Italiano per lo studio della streptochinasi nell' Infarto (GISSI). Effectiveness of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1: 397, 1986.

10. Simmons, M. L.; Serruys, P. W.; Brand, M.; Bar, F.; de Zwaan, C.; Res, J.; Verheugt, F. W.; Kraus, X. H.; Remme, W. J.; Vermeer, F.: Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *Lancet* 2: 578, 1985.
11. Topol, E. J.; Burek, K.; O'Neil, W. W.: A randomized controlled trial of early hospital discharge three days after myocardial infarction in the era of perfusion. *N. Engl. J. Med.* 318: 1083, 1988.
12. Bode, C.; Runge, M. S.; Schoenemark, S.: Conjugation to an antifibrin antibody enhances the fibrinolytic potency of single-chain urokinase (scuPa) (abstr). *Clin. Res.* 36: 265A, 1988.
13. Topol, E. J.; Califf, R. M.; George, B. S.; Lee, K. L.: Insights derived from the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 12 (Supl A) 24A-31A, 1988.
14. Kennedy, J. W.; Gensini, G. G.; Timms, G. C.; Maynard, C.: Acute myocardial infarction treated with intracoronary streptokinase: a report of the Society for Cardiac Angiography. *Am. J. Cardiol.* 55: 871, 1986.
15. Lee, L.; Walton, J. A.; Nates, E.; Bourdillon, P. D.; Laufer, N.; O'Neill, W. W.: Cardiogenic Shock complicating acute myocardial infarction: changing therapies and prognosis (abstr.) *Circulation* 74 (supl II): II-276, 1986.
16. O'Neil, W. W.: Primary Percutaneous Coronary Angioplasty: A protagonist's view. *Am. J. Cardiol.* 62: 15K, 1988.
17. Hartzler, G. O.: General Discussion A. *J. Cardiol.* 62: 28K, 1988.
18. Waller, B. F.; Rothbaum, D. A.; Pinkerton, C. A.; Cowley, M. J.; Linnemeier, T. J.; Orr, C.; Irons, M.; Helmut, R. A.; Wills, E. R.; Aust, C.: Status of the myocardium and Infarct-related coronary artery in 19 necropsy patients with acute recanalization using pharmacologic (streptokinase, r-tissue plasminogen activity), mechanical (percutaneous transluminal coronary angioplasty) or combined types of reperfusion therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 9: 785, 1987.
19. Hartzler, G. O.; Rutherford, B. D.; McConahay, D. R.; Johnson, W. L.; McCallister, B. D.; Gura, G. M.; Conn, R. C.; Crockett, J. E.: Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 106: 965, 1983.
20. O'Neil, W. W.; Timmis, G. C.; Bourdillon, P. D.; Lai, P.; Gangadharan, V.; Walton Jr., J.; Ramos, R.; Laufer, N.; Gordon, S.; Schork, M. A.; Pitt, B.: A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 314: 812, 1986.
21. Topol, E. J.; Califf, R. M.; George, B. S.: A randomized trial of immediate versus delayed angioplasty after intravenous tissue plasminogen activate in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 317: 581, 1987.
22. Simmons, M. L.; Arnold, A. E.; Betriu, A.; de Bono, D. P.; Col, J.; Von Essen, R.; Dougherty, F. L.: Thrombolysis with r-t Pa in acute myocardial infarction: no beneficial effects of immediate PTCA. *Lancet* I-197, 1988.
23. Topol, E. J.; Califf, R. M.; George, B. S.: Coronary arterial thrombolysis with combined infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator and urokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 77: 1100, 1988.
24. Fuster, V.; Stein, B.; Badimon, L.; Chesebro, J. H.: Antithrombotic therapy after Myocardial Reperfusion in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 12: 78A, 1988.

CENTRO CARDIOLÓGICO BAMBINA

- Unidade Coronária - Hemodinâmica
- Cirurgia Cardíaca - C.T.I.
- Emergências Clínico - Cirúrgicas
- Ergometria - Eco/Doppler - Holter

● 24h por dia - Ambulâncias C.T.I.

FONES: 266-6004 e 246-8036
RUA SÃO JOÃO BATISTA, 80

Dir. Resp.: Dr. Harley Dias de Carvalho - CRM-RJ 14212

Normas para Publicação

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

2 A redação em português deve obedecer à grafia oficial, com a alteração ortográfica determinada pela lei número 5.765, de 18 de dezembro de 1971. As palavras peculiares à linguagem biomédica, não registradas no Pequeno Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa ou no Novo Dicionário Aurélio, devem seguir a orientação dos dicionários especializados. Os vocábulos da linguagem biomédica ainda não dicionarizados devem ser escritos segundo a grafia de uso mais 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.

Trombólise no Infarto Agudo do Miocárdio. Aspectos Clínicos e Seqüência Terapêutica

Thrombolysis in Acute Myocardial infarction. Clinical and Therapeutic aspects

Julio C. M. Andrea, Pierre Labrunie, Edison C. Sandoval Peixoto, Helio R. Figueira, Epitácio M. Batista, Ronaldo A. Villela, Rosa Celia P. Barbosa, Wilson J. M. Vieira, Marcílio A. Lavall, Maria Auxiliadora D. Guarda, Sylvia Lordello, Aloysio M. Miranda

Trabalho realizado no Serviço de Cardiologia do Hospital da Lagoa — INAMPS — RJ —, no Serviço de Cardiologia do HPM — Rio, da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro, no Laboratório de Hemodinâmica Cinecor do Hospital Pró-Cardíaco — Rio de Janeiro, RJ. Endereço para correspondência: Julio C. M. Andréa — Hemodinâmica — Hospital da Lagoa. INAMPS — RJ. Rua Jardim Botânico, 501 — 2º andar — CEP 22470 — Rio de Janeiro — RJ. Tel.: 294-5582 R. 296 e 470

Rev. SOCERJ 2:9-12, 1989

Resumo

Foram estudados 32 pacientes com infarto agudo do miocárdio, submetidos a infusão venosa de estreptoquinase (SK). Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com o intervalo entre o início dos sintomas e a administração da SK (Δt). O grupo I com Δt menor ou igual a 4 horas apresentou o índice de perfusão de 85,7% e o grupo II com Δt superior a 4 horas teve 81,8% de vasos recanalizados. Procedimentos seqüenciais ao uso do trombolítico configuraram-se como: a) angioplastia percutânea transluminal coronária (APTC) em dez pacientes, b) cirurgia de revascularização miocárdica (RM) em outros dez pacientes. A mortalidade hospitalar foi de 3,1%. Não houve complica-

ções graves ao uso da SK. O uso da SK — IV parece ser seguro e eficaz como parte do tratamento em pacientes com infarto agudo do miocárdio com menos de 6 horas de evolução.

Introdução

A trombólise coronária é conhecida desde 1950, embora a recanalização de artérias coronárias ocluídas por trombos em pacientes com infarto agudo do miocárdio seja relativamente recente.

Nos últimos anos, a mortalidade hospitalar, durante o infarto agudo do miocárdio (IAM) foi acentuadamente reduzida, ocorrendo na maioria das vezes por disfunção miocárdica.

O infarto agudo do miocárdio está freqüentemente associado a oclusão trombótica de uma artéria coronária acometida por aterosclerose⁽¹⁾. A administração intravenosa ou intracoronária de trombolíticos podem eventualmente preservar a função miocárdica⁽²⁻⁵⁾ e reduzir a mortalidade⁽⁶⁻⁸⁾ através da perfusão precoce e normalização do fluxo coronário.

Em nosso meio, a estreptoquinase (SK) tem sido o trombolítico mais utilizado até o momento⁽⁹⁻¹¹⁾.

Material e Métodos

Foram estudados 32 pacientes de idade inferior a 70 anos, portadores de IAM, com início de sintomas de 15 minutos as 6 horas precedentes a infusão venosa de estreptoquinase (SK -IV). Em dois, a SK - IV ocorreu após 6 horas do início de sintomas, por apresentarem angina rebelde e deterioração clínica progressiva.

Nenhum dos pacientes apresentava outras condições clínicas, que contra-indicassem a terapêutica trombolítica, tais como: trauma recente, hipertensão arterial severa, ressuscitação cardíaco-pulmonar, insuficiência renal ou hepática, gravidez, acidente vascular cerebral, cirurgia nos últimos três meses antecedentes de sangramento ou neoplasias.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos, segundo o infarto agudo do miocárdio se anterior ou inferior, conforme o eletrocardiograma (ECG).

Os pacientes foram agrupados de acordo com o intervalo entre o início dos sintomas e a administração da SK (Δt). No grupo I o Δt era igual ou inferior a 4 horas.

A dose de SK, variou de 500.000 a 1.200.000 U, diluída em 100 ml de soro glicosado a 5% e infundido no período de 30 minutos a 1 hora. Após a infusão da SK iniciou-se he-

TABELA I
Dados Clínicos dos Pacientes Tratados com Estreptoquinase Endovenosa

	Grupo I	Grupo II
Nº de Pacientes	21 (65,6%)	11 (34,4%)
Sexo masculino	17 (80,9%)	10 (91%)
Sexo feminino	4 (19%)	1 (9%)
IAM anterior	12 (57,1%)	5 (45,4%)
IAM inferior	9 (42,8%)	6 (54,5%)

IAM = Infarto Agudo do Miocárdio, n° = número.

parina 1000 U/h, nifedipina 10 mg 6/6h e nitratos 5 mg 3/3h e outras drogas quando necessárias.

Avaliou-se o ECG após infusão no mínimo de 4/4h nas primeiras 24 horas, e em seguida de 24/24 horas. Foram também medidas a fração MB da creatinofosfoquinase (CKMB) de 2/2 e a transaminase oxalo-acética (TGO) de 6/6h nas primeiras 24 horas e em seguida de 24/24 horas.

A cinecoronariografia foi realizada pela técnica de Sones ou de Judkins, no período de 24 horas a 1 semana, após o término da infusão da SK, independente dos sinais clínicos de reperfusão (diminuição abrupta ou rápida da dor e outros sintomas, normalização do segmento ST e arritmia de reperfusão) (Fig. 1).

Outros quatro pacientes foram submetidos a SK intracoronária (SK-IC) na dose de 180.000 a 250.000 U., que não constam desse estudo.

Resultados

a) Dados clínicos: Os 32 pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o Δt . A idade variou de 34 a 66 anos (Tabela I).

b) Cinecoronariografia. No grupo I, a artéria relacionada ao IAM estava pérvia em 18 (85,7%) pacientes e, no grupo II, em 9 (81,8%) pacientes. A reoclusão foi demonstrada em 4 pacientes (12,5%).

c) Complicações. Sangramentos ocorreram em 5 (15,6%) pacientes, acarretando suspensão da heparina. Em 1 paciente, o sangramento foi no local da dissecação da artéria umeral direita, em outro, no local da punção femoral e, nos outros três, houve pequena hemorragia gengival.

A mortalidade hospitalar foi de 3,1% (1 paciente) não relacionada diretamente a discrasia induzida pela SK.

d) Terapêutica sequencial. Dos 21

pacientes do grupo I, 5 (23,8%) submeteram-se a angioplastia transluminal coronária (APTC), 7 (33,3%) foram enviados a cirurgia de revascularização miocárdica (RM) e 9 (42,8%) receberam tratamento clínico isolado. Nos 11 pacientes do grupo II, 5 (45,4%) realizaram APTC, 3 (27,2%) a RM e 3 (27,2%) somente tratamento clínico (Fig. 2, 3 e 4).

Discussão

Nessa série de pacientes, a artéria relacionada ao IAM encontrava-se pérvia em 27 (84,3%) pacientes; e, se levarmos em consideração o Δt , este percentual eleva-se no grupo I para 85,7% (18/21), que é próximo ao obtido por Nicolau e Col⁽¹¹⁾ e Ganz e Col⁽¹²⁾.

Observa-se que quanto menor o Δt maior é a possibilidade de reperfusão coronária, e conseqüente preservação de função miocárdica com redução da mortalidade hospitalar.

Realizou-se a cinecoronariografia de 24 horas a 1 semana após a infusão da SK. Entretanto, após dois pacientes terem apresentado sangramento na via de acesso, passou-se a realizar este procedimento 48 horas após a infusão da SK, já que as alterações de coagulação induzidas pelo trombolítico reduzem-se de in-

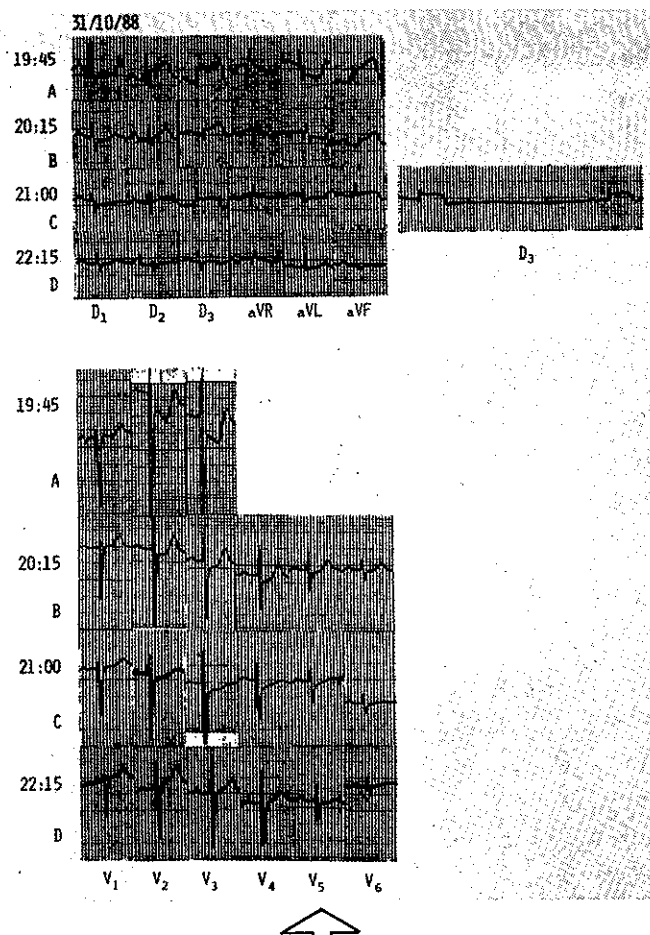


Fig. 1. Evolução da eletrocardiografia durante as primeiras 2 horas e 30 minutos de internação na unidade coronária. A. ECG de infarto agudo do miocárdio de parede diafragmática no momento de internação na unidade. B. Durante a infusão de estreptoquinase. C. No momento de reperfusão do ponto de vista clínico com acentuada diminuição do supra desnível de ST em parede diafragmática e acentuada bradicardia sinusal. D. Aspecto eletrocardiográfico de infarto cicatrizado de parede diafragmática cerca de 2 horas após o início de infusão de estreptoquinase venosa.

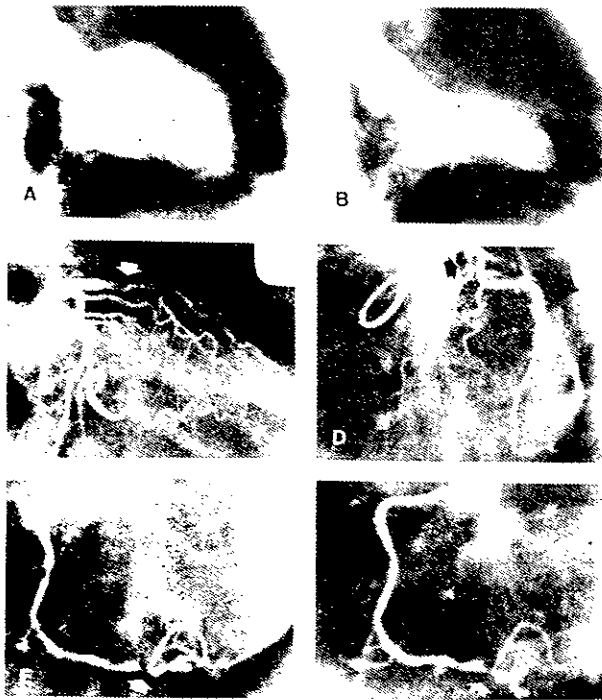


Fig. 2. Aspecto cinecoronariográfico do paciente de Fig. 1 para qual após a indicação cirúrgica foi feita uma anastomose mamária-coronária para a descendente anterior e uma ponte de safena para a coronária direita. A e B. Ventrículo esquerdo em diástole e sístole evidenciando hiposínésia moderada apical. C e D. Coronariografia esquerda em OAD e OAE evidenciando obstrução grave de aspecto irregular e excêntrica no terço inicial da descendente anterior (seta). E e F. Coronariografia direita em OAD e OAE evidenciando obstrução grave, subtotal no final do terço distal da coronária direita (seta).

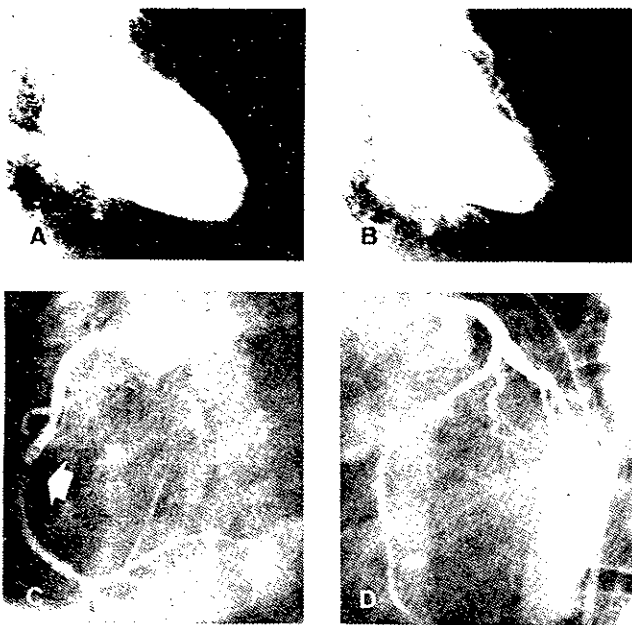


Fig. 3. Paciente com infarto agudo do miocárdio de parede diafragmática submetido a infusão de estreptoquinase venosa. A e B. Ventrículo esquerdo em diástole e sístole evidenciando hipocinesia grave da parede pósterobasal e moderada da parede diafragmática. C. Coronariografia direita em OAE evidenciando obstrução subtotal no terço médio da coronária direita (seta). D. Coronariografia esquerda em OAE evidenciando coronária esquerda normal.

tensidade⁽¹¹⁻¹³⁾.

Sangramentos importantes foram descritos entre 0 a 15%, com a utilização da SK — IV^(7,8). Tivemos sangramento em 5 pacientes, e apenas 2 foram considerados graves, mas, em nenhum caso, houve necessidade de hemotransfusão.

A mortalidade observada com a SK — IV oscila entre 4 e 14%^(7,8). Em 32 pacientes estudados houve apenas 1 óbito, que ocorreu no 10.º dia de internação devido a sepsis relacionada a catéter de marcapasso provisório.

A terapêutica sequencial ao uso da trombólise foi ditada pelos achados angiográficos demonstrados na cinecoronariografia. Dez pacientes submeteram-se a APTC com bom resultado angiográfico imediato. O intervalo entre o procedimento e a infusão da SK foi em média de 15 dias. Outros dez pacientes foram encaminhados a RM, sendo o intervalo entre a cirurgia e ao uso da SK similar ao grupo submetido a APTC.

Em conclusão, os resultados obtidos são semelhantes aos publicados na literatura, no que se refere à baixa incidência de complicações e aos procedimentos sequenciais nos pacientes submetidos a terapêutica trombolítica. Observa-se, ainda, um alto índice de artéria coronária pérvia relacionada a área infartada, principalmente quando o Δt é inferior a 4 horas.

Summary

Thirty two patients with acute myocardial infarction were treated with intravenous streptokinase (SK-IV), divided into two groups, group I patients presented Δt (time between the beginning of pain and the infusion of SK) below 4 hours; they had 85,7% of coronary reperfusion rate and group II patients, 81,8%.

Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) or coronary artery bypass graft (CABG), as sequential procedure was performed. There were only 3,1% of deaths.

For the treatment of patients with six hours of myocardial infarction the SK-IV seems safe and efficient.

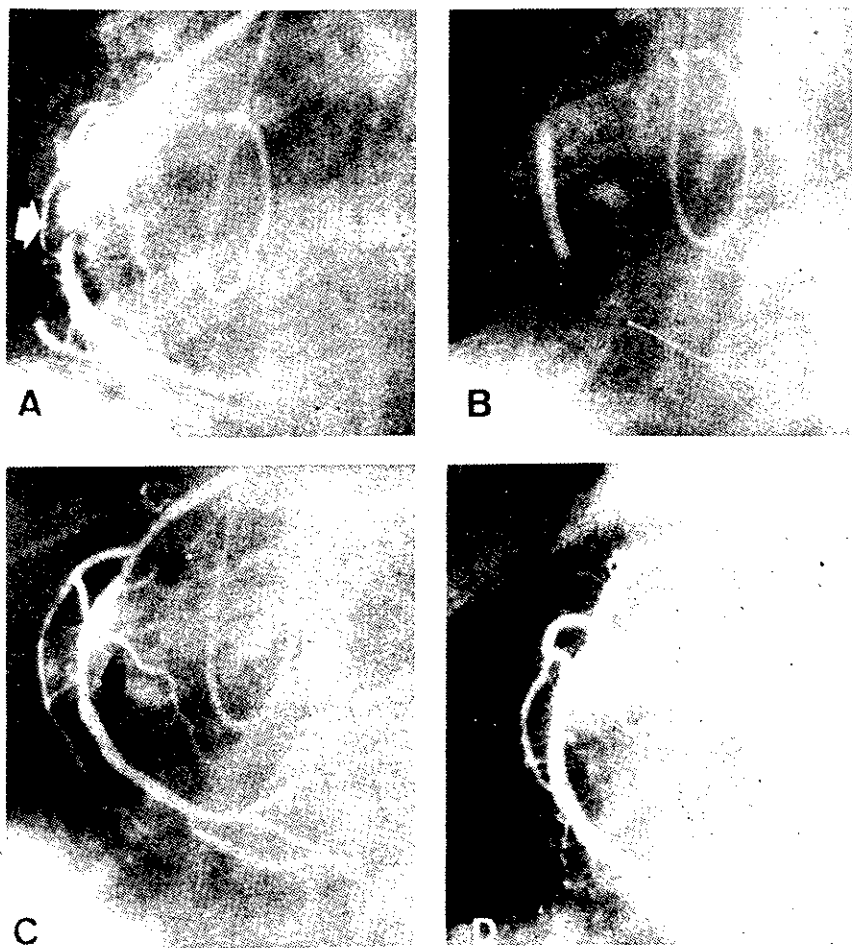


Fig. 4. Paciente da Fig. 3 quando da realização de sua angioplastia, sendo a incidência em OAE em todas as figuras. A. Obstrução subtotal no terço médio da coronária direita (seta). B. Balão inflado no local da obstrução. C. Espasmo no segundo controle no terço inicial e no local de lesão que foi dilatada (setas). D. Após infusão de nitroprussiato de sódio com alívio dos espasmos.

Referências Bibliográficas

- DeWood, M. A.; Spores, J.; Notsche, R.; Mouser, L. T.; Burroughs, R.; Golden, M. S.; Lang, H. T.: Prevalence of total coronary occlusion during early hours of transmural myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 303: 897, 1980.
- Rentrop, P.; Blanke, H.; Karsh, K. R.; Kaiser, H.; Kosterling, H.; Litz, K.: Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation*, 67: 536, 1981.
- Schöder, R.; Bramino, G.; Leitner, R. E.; Linderer, T.; Brüggeman, T.; Heitz, J.; Vöhring, H. F.; Wegscheid, K.: Intravenous short term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction in man. *Circulation* 67: 536, 1983.
- Anderson, J. L.; Marshall, H. W.; Bay, B. E.; Lutz, J. R.; Frederick, P. R.; Yanowitz, F. G.; Dats, F. L.; Klausner, S. C.; Hagan, A. D.: A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 308: 1312, 1983.
- Khaja, F.; Walton, J. A.; Bryner, J. F.; Lo, E.; Ostemberg, L.; O Neil, W. W.; Colfer, H. J.; Weiss, R.; Lee, T.; Kurien, T.; Goldberg, A. D.; Pitt, B.; Goldstein, S.: Intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. Report of a prospective randomized trial. *N. Engl. J. Med.* 308: 1305, 1983.
- Kennedy, J. W.; Ritchie, J. L.; David, K. B.; Fritz, J. K.: Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 309: 1477, 1983.
- The I.S.A.M. Study Group: A prospective trial for I.V. Streptokinase in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 314: 1465, 1986.
- Gruppo Italiano per lo studio della streptochinase nell'infarto miocardico ("GISSI"): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1: 397, 1986.
- Pimentel, W. A.; Büchler, J. R.; Steves, C. A.; Piegas, L. S.; Timerman, A.; Manrique, R.; Moraes, A. G.; Paulista, P. P.; Souza, L. C. B.; Jatene, A. D.; Souza, J. E. M. R.: Trombólise no infarto agudo do miocárdio. *Arq. Bras. Cardiol.* 46: 177, 1986.
- Andrade, J. C. S.; Buffalo, E.; Succì, J. E.; Leão, L. E. V.; Branco, J. N. R.; Cueva, C. N.; Aguiar, L. F.; Duprat F., R.; Expedito, E.; Silva, L. A.; Duprat, R.: Revascularização do infarto agudo: análise dos resultados com e sem trombólise intracoronária prévia. Influência do intervalo de tempo entre a administração da estreptocquinase e a operação. *Arq. Bras. Cardiol.* 44: 9, 1985.
- Nicolau, J. C.; Lorga, A. M.; Bellini, A. J.; Garzon, S. A. C.; Jacob, J. L. B.; Greco, O. T.; Machado, N. C. S.; Neto, C. M.; Ribeiro, R. A.; Ardito, R. V.; Braila, D. M.: Estreptoquinase intravenosa no infarto agudo do miocárdio. *Arq. Bras. Cardiol.* 50: 87, 1988.
- Ganz, W.; Geft, I.; Sha, P. K.; Lew, A. S.; Rodrigues, L.; Weiss, T.: Intravenous streptokinase in evolving myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 53: 1209, 1984.
- Schröder, R.; Vöhringer, H.; Linderer, T.; Biamino, G.; Baüggeman, T.; Leitner, E.R.V.: Follow up after coronary reperfusion with intravenous streptokinase in relation to residual myocardial infarct artery narrowings. *Am. J. Cardiol.* 55: 313, 1985.

Ecocardiografia Bidimensional Doppler na Indicação Cirúrgica Cardiovascular na Idade Pediátrica

Doppler Bidimensional Echocardiography in the Indication for Cardiovascular Surgery in Pediatric Age

Luiz C. Simões, Marco A. Santos, Décio O. Elias,
Jandira C. Resende, Allan E. Silva, Claudio Assunção

Trabalho Realizado na Unidade Médico-Cirúrgica de Cardiopediatria do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras

Endereço para correspondência: Luiz Carlos Simões, Unidade Médico-Cirúrgica de Cardiopediatria, Hospital de Cardiologia de Laranjeiras — INAMPS-RJ, Rua das Laranjeiras, 374, Laranjeiras, Rio de Janeiro, RJ

Rev. SOCERJ 2:13-16, 1989

Resumo

Os exames ecocardiográficos e os achados cirúrgicos de 108 pacientes de nossa unidade operados no período de 1986 a maio de 1988 foram analisados.

Todos estes pacientes submeteram-se a cirurgia cardiovascular somente com o estudo ecocardiográfico Doppler (eco 2D/D).

Foram excluídos desta análise todos os pacientes submetidos a ligadura do ducto arterioso persistente. A idade de nossos pacientes variou de 1 dia a 13 anos.

Em um neonato dados não apresentados pelo estudo eco 2D/D influíram na má evolução (artéria pulmonar conectada ao ducto arterioso somente sem conexão com o tronco da artéria pulmonar).

Nosso estudo demonstra ser o eco 2D/D um método seguro no

diagnóstico pré-operatório de cirurgias cardiovasculares na infância.

Nossa mortalidade cirúrgica não foi afetada significativamente pelo método e principalmente no período neonatal as condições pré cirúrgicas foram melhores que quando submetidos estes ao estudo hemodinâmico.

Introdução

O uso dos aparelhos de ultra-som para o diagnóstico das enfermidades cardíacas congênitas e adquiridas na criança, têm-se demonstrado com uma alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico de lesões como:

1. comunicações interatriais
2. comunicações interventriculares
3. anomalias das válvulas semilunares
4. anomalias das válvulas atrioventriculares.

A partir do advento de aparelhos de ultra-som de alta resolução, as anomalias extracardíacas incluindo defeitos na aorta, veias sistêmicas, veias pulmonares passaram a ser corretamente diagnosticadas⁽¹⁻⁴⁾. Desde então muitos centros têm rotineiramente operado⁽⁵⁻⁸⁾ pacientes

na idade pediátrica sem o uso de procedimentos diagnósticos invasivos. A introdução da técnica Doppler certamente estendeu este grupo de pacientes^(9,10) principalmente os pacientes valvulares.

Em nosso meio, entretanto, poucos são os trabalhos que avaliam o impacto do uso da ecocardiografia no manejo cirúrgico dos pacientes na idade pediátrica em lesões congênitas e adquiridas. Nosso trabalho analisa os riscos e benefícios da incorporação definitiva da cirurgia cardíaca na idade pediátrica sem a necessidade de estudos invasivos.

Material e Métodos

Todos os pacientes incluídos nesta revisão foram estudados ecocardiograficamente em nossa unidade e a indicação cirúrgica baseou-se nos aspectos clínicos, radiológicos e ecocardiográficos.

A idade de nossos pacientes variou de 1 dia a 13 anos.

Em nossos pacientes para o estudo ecocardiográfico utilizamos aparelhos de ecocardiografia com transdutores de 3,0 e 5,0 mHz. Em cada caso múltiplos cortes ecocardiográficos foram utilizados, com análise seqüencial para diagnóstico comple-

to da cardiopatia.

Após o diagnóstico, analisamos cada caso com a equipe cirúrgica e as limitações do estudo em relação à cirurgia proposta.

O diagnóstico cirúrgico foi retrospectivamente analisado com o diagnóstico ecocardiográfico prévio.

A mortalidade, morbilidade, e os possíveis erros diagnósticos e suas implicações com um possível estudo invasivo foram revisados. Os pacientes foram divididos em dois principais grupos ou seja; cirurgias paliativas ou corretivas. Nestes grupos em pacientes cianóticos e acianóticos.

Para indicação cirúrgica somente com diagnóstico ecocardiográfico outros aspectos também foram analisados, como idade, e o risco cirúrgico ao realizar-se o estudo hemodinâmico.

Resultados

Das cirurgias realizadas (Tabelas I e II), 53 foram paliativas e 57 definitivas. Não existiram erros diagnósticos da anatomia intracardíaca, sendo todos os diagnósticos confirmados no ato cirúrgico.

No diagnóstico da anatomia dos grandes vasos, alguns erros ocorreram, mas somente em um paciente existiu relação entre os dados pré-operatórios e a evolução pós-operatória. Neste paciente com diagnóstico de tetralogia de Fallot severa, deixou-se de diagnosticar que o ramo esquerdo da artéria pulmonar estava nutrido por ducto arterioso persistente e ao realizar-se a anastomose sistêmico-pulmonar, ao pinçar-se o ramo esquerdo da artéria pulmonar, o paciente desenvolveu bradicardia e veio a falecer.

Em três pacientes, diagnosticou-se incorretamente a posição do arco aórtico como estando à esquerda mas que na realidade encontra-se à direita.

Estes três pacientes submeteram-se a anastomose sistêmico-pulmonar com interposição de tubo de Gor Tex entre a subclávia direita e o ramo direito da artéria pulmonar. Não existiu desta maneira maiores dificuldades técnicas em contornar o diagnóstico não correto da posição do arco aórtico.

Finalmente, um paciente com diagnóstico de conexão atrioventricular tipo dupla entrada, teve como

TABELA I
Diagnósticos Ecocardiográficos e Cirurgia Realizada

Diagnósticos	Ecocardiográficos	e	Cirurgia	Realizada
Diagnóstico pré-operatório			Cirurgia corretiva	Cirurgia paliativa
Comunicações interventriculares			7	6*
Comunicações interatriais			12	—
Defeito septo atrioventricular				
total			2	—
parcial			4	—
Coartação aórtica			10	—
Tetralogia de Fallot			1	10**
Membrana Subaórtica			5	—
Atresias pulmonares				
com CIV			—	8**
sem CIV			1	6**
Transposição dos grandes vasos				
septo íntegro			2***	—
com CIV + EP			—	1**
Ventrículos únicos			—	8*
				6**
				3****
Atresias tricúspides			—	4*
				6*
Estenoses pulmonares críticas			5	—
Patologia de válvula mitral			7	—
Drenagem anômala de veias pulmonares			1§	—
Total			57	53

§ associada a comunicação interatrial; * cerclagem de artéria pulmonar; ** anastomose sistêmico-pulmonar; *** cirurgia a nível atrial (Senning); **** cerclagem e coartectomia; CIV = comunicação interventricular; EP = estenose valvular pulmonar

TABELA II
Diagnóstico Ecocardiográfico e Patologia Mitral

Diagnóstico	Ecocardiográfico	e	Patologia	Mitral
Diagnóstico (7 pacientes)			Cirurgia efetuada	Idade (anos)
1. Cleft mitral isolado com IM severa			plastia vál. mitral	4
2. Músculo papilar acessório que formava cleft e IM severa			plastia vál. mitral	2
3. Endocardite vál. mitral com ruptura de cordoária mitral			troca vál. mitral	10
4. Ruptura de cordoária Mitral			troca vál. mitral	4
5. IM severa reumática			troca vál. mitral	8
6. Estenose mitral severa			comissurotomia	12
7. Estenose mitral severa			comissurotomia	13

IM = insuficiência mitral; vál. = válvula.

indicação cirúrgica, cerclagem da artéria pulmonar e correção de coartação aórtica. No ato cirúrgico observou-se artéria pulmonar 2,5 vezes maior que o diâmetro aórtico e arco aórtico esquerdo, mas com aorta descendente torácica sobre a coluna vertebral e não na goteira vertebral esquerda. Este aspecto sugeriu-nos mesmo retrospectivamente, a presença de coartação aórtica, mas alertados, revisamos o fluxo aórtico

pela técnica Doppler e este foi normal.

Dois pacientes submeteram-se a duas cirurgias (um paciente com atresia pulmonar e com comunicação interventricular submeteu-se a duas anastomoses sistêmico-pulmonar e um paciente com atresia pulmonar e septo íntegro realizou uma anastomose sistêmico-pulmonar no período neonatal e descompressão do ventrículo direito aos 3 meses).

TABELA III
Cirurgia com Ecocardiográficas. Mortalidade

Idade	Diagnóstico (11 pacientes)	Tipo de cirurgia
3 anos	CIV perimembranosa + patologia válvula mitral	fechamento da CIV
14 meses	CIV perimembranosa + membrana subaórtica	fechamento da CIV e ressecção da membrana
10 meses	átrio único (defeito AV)	fechamento da CIA c/retalho de pericárdio
20 dias	atresia pulmonar + CIV	anastomose sistêmico-pulmonar
10 dias	atresia pulmonar com septo íntegro	anastomose sistêmico-pulmonar
6 dias	atresia pulmonar com septo íntegro	anastomose sistêmico-pulmonar
15 dias	atresia pulmonar com septo íntegro	anastomose sistêmico-pulmonar
30 dias	tetralogia de Fallot + desconexão do ramo esquerdo do TAP	anastomose sistêmico-pulmonar
3 dias	ventrículo único + estenose pulmonar severa + atresia mitral	anastomose sistêmico-pulmonar e atrioseptectomia
4 anos	atresia tricúspide + est. pulm.	anastomose sistêmico-pulmonar
2 anos	músculo papilar acessório que formava "cleft" e insuficiência mitral severa	plastia da válvula mitral

AV = atrioventricular, CIA = comunicação interatrial, CIV = comunicação interventricular, TAP = tronco de artéria pulmonar.

Ocorreram 11 óbitos per e pós operatórios (Tabela III), mas somente no caso acima descrito, dados não fornecidos pelo estudo ecocardiográfico, foram importantes na má evolução operatória. Dos pacientes que faleceram 4 encontravam-se com idade inferior a 30 dias e eram portadores de cardiopatias complexas, e a evolução traduziu nos 4 as difíceis clínicas que se apresentavam.

Discussão

Nosso estudo documenta que, com a indicação clínica precisa, o estudo ecocardiográfico pode ser seguro na indicação cirúrgica sem o estudo hemodinâmico pré-operatório.

Estes aspectos tem proporcionado, um progressivo número de cirurgias somente com estudo ecocardiográfico. Entretanto a decisão de operar-se com o estudo e diagnóstico ecocardiográfico não é simples. É dependente da instituição, de técnicos e tecnologia aplicada e da filosofia terapêutica do grupo de técnicos que manipulam a criança. Por exemplo existem poucas dúvidas e justificativas para cateterizar crianças com diagnóstico clássico do ducto arterioso e com exame claro para a patologia em questão. O mesmo pensamento poderia aplicar-se a uma criança com diagnóstico de ventrículo único e estenose pulmo-

nar, que vá necessitar de uma anastomose sistêmico-pulmonar.

Em uma instituição, onde técnicos em ecocardiografia acumularam suficiente experiência, estas crianças não necessitam ser cateterizadas. Por outro lado, torna-se importante até o momento, os valores hemodinâmicos em uma criança com atresia tricúspide, que vá submeter-se a uma cirurgia de Fontan.

Independente destes aspectos, o processo seletivo dos procedimentos necessários a uma determinada cirurgia, é resultante de uma análise em que participam cardiologistas pediátricos, cirurgiões, ecocardiografistas e cardiologistas intervencionistas. Neste aspecto é importante ressaltar, que na experiência com ecocardiografia e cirurgia basea-se em cirurgias paliativas cirurgias ao nível de grandes vasos e também, cirurgias em patologias não cianóticas como comunicações interventriculares, interatriais, em que não existam evidências de estarem elevadas as resistências pulmonares.

Concluimos lembrando que existem limitações reais ao estudo ecocardiográfico e que sempre que o estudo ecocardiográfico for atípico ou mal definido o estudo hemodinâmico deve ser indicado.

Summary

The authors have analysed the ecocardiographic and the surgical findings in one hundred eight (108) patients operated upon between May, 1986 and May, 1988.

All of the patients on this particular series underwent cardiovascular surgical procedures on the basis of Doppler ecocardiography as the single preoperative diagnostic method.

Patients subjected to ductal ligation were not included in the present study.

Age ranged from 1 day to 13 years.

In only one case ecocardiographic examination failed to reveal an abnormally connected pulmonary artery to the ductus with no continuity to the main pulmonary artery which adversely affected the surgical procedure an postoperative evolution.

The bidimensional ecocardiography has, in our hands, proved to be a safe and very effective diagnostic tool for the preoperative evaluation of children of all ages.

Our surgical mortality has not been negatively influenced by the method.

Newborns, on the other side have benefited from ecocardiography since as a noninvasive method it preserves the general an metabolic conditions as opposed to the invasive hemodynamic and angiographic studies.

The preoperative conditions of these newborn patients were better than when are subjected to the hemodynamic study.

Bibliografia:

1. Tasca, R.; Simões, R. C.; Santos, M. A.; Moll, J.: Contribuições da Ecocardiografia Bidimensional/Doppler à Cardiopediatria. Cardiopediatria, Vol. 1. Santos/Simões, Editora Santos, 1985, p. 57.
2. Shub, C.; Dimopoulos, I. N.; Seward, J. B.; Callahan, J. A.; Tancredi, R. G.; Schattenberg, T. L.; Reeder, G. S.; Hagler, D. J.; Tajick, A.: Sensitivity of two-dimensional echocardiography in the direct visualization of atrial septal defect utilizing the subcostal approach: Experience with 154 patients. JAAC 2: 127, 1983.
3. Krabill, K. A.; Ring, S.; Focker, J.; Braunlin, E. A.; Einzig, S.; Berry, J. M.; Bass, J. L.: Echocardiographic versus cardiac catheterization diagnosis of in-

- fants with congenital heart disease requiring cardiac surgery. Am. J. Cardiol. 60: 352, 1987.
4. Glasow, P. F.; Hutha, J. C.; Yoon, G. Y.; Murphy, D. J.; Danforth, D. A.; Otti, D. A.: Surgery without angiography for neonates with aortic arch obstruction. In: J. Cardiol. 18: 417, 1988.
5. Hutha, J. C.; Glasow, P.; Murphy, D. J.; Gutgesell, H. P.; Ott, D. A.; McNamara, D. G.; Smith, E. O'Brian: Surgery Without catheterization for congenital heart defects: Management of 100 patients. JACC 9: 823, 1987.
6. Stark, J.; Smalhorn, J.; Hutha, J. C.: Surgery for congenital heart defects diagnosed with cross sectional echocardiography. Circulation 68 (supl. II): II-129, 1983.
7. Freed, M. D.; Nadas, A. S.; Norwood, W. I.; Castaneda, A. S.: Is routine pre operative cardiac catheterization necessary before repair of secundum and sinus venous atrial septal defect. JACC 4: 333, 1984.
8. Lipshultz, S. E.; Sanders, S. P.; Mayer, J. E.; Colan, S.; Lock, J. E.: Are routine preoperative cardiac catheterization and angiography necessary before repair of ostium primum atrial septal defect? JACC 2: 373, 1988.
9. Peller, O. G.; Wallerson, D. C.; Devereux, R. B.: Role of Doppler an imaging echocardiography in selection of patients for cardiac valvular surgery. Am. Heart J. 114: 1445, 1987.
10. Gibson, D. G.: Echocardiography as the primary diagnostic investigation before valve replacement surgery. Echocardiography 1: 347, 1984.

ECO-DOPPLER (Nova Opcao)

Cardioscan Ecodopplercardiografia Ultrassom de Carotidas / Aorta c/ Doppler

Grupo com a maior experiencia Hospitalar do Rio de Janeiro

Hospital de Cardiologia de Laranjeiras - HCL

Hospital Servidores - HSE

Hospital Sao Lucas - HSL

Equipe EcoDoppler adulto:

Dr. Aldo Jannuzzi Jr. - Chefe Servico Eco HCL

Dr. Luciano Belem - Chefe Servico Eco HSL

Dr. Paulo Golebiovski - Chefe Servico Eco HSE

Equipe de Ecodoppler pediatrico:

Dr. Marco Aurelio Santos - Chefe Cardiopediatria HCL

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

Enderecos:

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

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

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

Mantemos os principais convenios

Taquicardia Bidirecional como Expressão de uma Taquicardia Ventricular Monomórfica Sustentada com Graus Variáveis de Fusão

Bidirectional Tachycardia as Expression of Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia with Varying Degrees of Ventricular Fusion

Marcio Luiz Alves Fagundes, Luis Augusto Martins Ribeiro,
Regina Elizabeth Buarque Bisaglia,
Antonio Carlos Worms Till, Ivan Gonçalves Maia

Trabalho realizado no Serviço de Cardiologia do Hospital Geral de Jacarepaguá - INAMPS - Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Dr. Márcio Luiz Alves Fagundes, Rua Geminiano Góes, 169, apto. 103, Freguesia de Jacarepaguá, CEP 22700, Rio de Janeiro, RJ

Rev. SOCERJ 2:17-21, 1989

Resumo

Um caso de taquicardia bidirecional é descrito em um paciente portador de cardiopatia isquêmica. A gênese do fenômeno é explicada por uma origem unifocal de uma taquicardia ventricular monomórfica sustentada e a alternância, o resultado de graus variáveis de fusão ventricular. O fenômeno do sincronismo pode ter sido o determinante da relação sustentada entre os ritmos supraventricular (sinusal) e ventricular (ectópico), permitindo o aparecimento do padrão da taquicardia bidirecional.

Com base nas morfologias e ritmos dos complexos QRS, os auto-

res inferem que o caso provavelmente representa um novo tipo de padrão, ou seja, a presença de dois ou mais (provavelmente muitos) tipos de complexos ventriculares que ocorrem regularmente.

Tanto quanto pode ser apreciado da literatura, não há registro de casos similares de taquicardia bidirecional decorrente de graus variáveis de fusão ventricular.

Introdução

A taquicardia bidirecional (TBD) é caracterizada por complexos QRS largos e bizarros de duas (raramente mais) morfologias diferentes que tendem a se alternarem em todas as derivações do ECG exceto, geralmente V1⁽¹⁻⁴⁾. Os complexos QRS são diferentes e freqüentemente, embora não necessariamente, inscritos em direções opostas⁽⁴⁾.

Diversas teorias têm sido propostas para explicar a gênese da TBD, como as origens unifocal ou a decorrente de dois focos ectópicos ou não.

Em qualquer uma destas situações, o foco pode situar-se em qualquer região do coração⁽¹⁻¹¹⁾.

Esta apresentação é justificada por trazer novos subsídios para a gênese desta enigmática arritmia, uma vez que não encontramos nenhum relato na literatura de TBD como expressão de uma taquicardia ventricular (TV) com graus variáveis de fusão. Por outro lado, o caso é ilustrativo de um novo tipo de TBD (tipo IV) não relatado na classificação de Scherf e Kisch⁽²⁾.

Relato do caso:

Um paciente de 67 anos foi admitido na UC do HGJ com quadro de infarto agudo do miocárdio. Os únicos achados anormais estavam relacionados com uma disfunção ventricular esquerda, para a qual foi instituída terapia anticongestiva. O estudo ecocardiográfico-2D realizado no 4º dia demonstrou um aumento do ventrículo esquerdo e uma discinesia apical. Os dias subseqüentes fo-

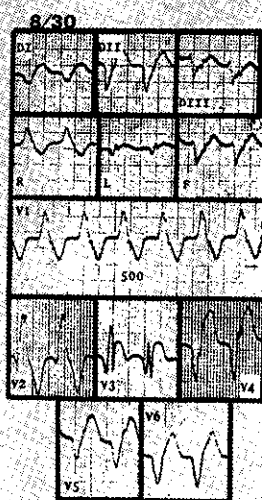
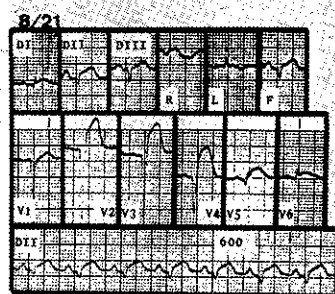


Fig. 1.A — Ritmo sinusal normal (ciclo = 600mseg). B — Taquicardia ventricular monomórfica (ciclo = 500mseg).

Fig. 2. Traçados obtidos durante episódios da taquicardia ventricular monomórfica sustentada. Segmentos C a E e F a G são contínuos. A — conversão da TBD para a forma unidirecional. B — TV unidirecional (monomórfica) convertendo-se espontaneamente no padrão da TBD. Números ao alto: intervalos de acoplamento. Números abaixo: ciclo sinusal. C — batimento de captura. E — batimentos de fusão ventricular com maior semelhança com os batimentos ectópicos. S = batimentos de fusão ventricular com maior semelhança com os batimentos sinuais. Círculos abertos = batimentos ectópicos com QRS estreito (vide figura 6).

ram caracterizados por episódios frequentes de uma TV monomórfica sustentada. Estes episódios eram pouco tolerados, necessitando reversões farmacológica ou elétrica. O paciente faleceu em choque cardiogênico poucos dias após.

A figura 1A é o registro obtido na internação hospitalar, 20 horas após o início dos sintomas, e mostra o padrão do infarto agudo do miocárdio de parede anterior com hemibloqueio anterior esquerdo ($\Delta\text{QRS} = -100^\circ$). A figura 1B é o registro nas 12 derivações do ECG da TV monomórfica sustentada com padrão de bloqueio de ramo direito e desvio do eixo elétrico para esquerda ($\Delta\text{QRS} = -130^\circ$). O ciclo da taquicardia de 480 a 520mseg é bem próxi-

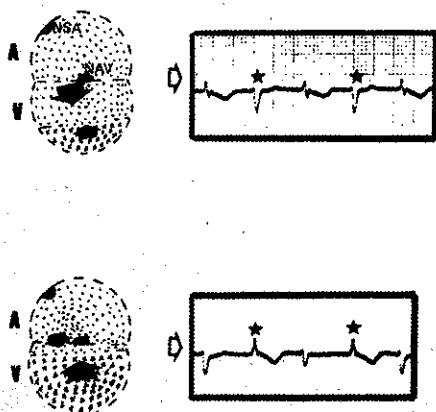
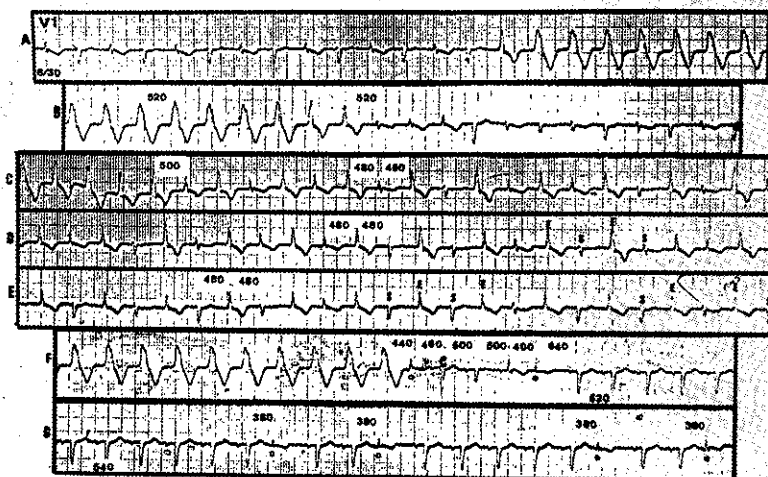


Fig. 3. Os complexos de fusão com semelhança aos sinuais (marcados com uma "estrela" no diagrama superior) refletem que uma maior área dos ventrículos foi ativada a partir da frente de onda supraventricular (seta maior no diagrama superior), enquanto que os batimentos de fusão com semelhança aos ectópicos (marcados com uma "estrela" no diagrama inferior) refletem uma maior contribuição da frente de onda originada dos impulsos ectópicos, na ativação ventricular (seta maior no diagrama inferior). A = atrios. NAV = nóculo atrio-ventricular. NSA = nóculo sino-atrial. V = ventricular.

mo ao ciclo sinusal de 520 a 540msecs, o que resulta no aparecimento de freqüentes batimentos de fusão ventricular — BF — (fig.2). A morfologia destes BF depende do quanto a frente de onda de despolarização originada de um batimento ectópico (denominado de E) ou de um sinusal (denominado de S) contribui na ativação ventricular. Este arranjo é o determinante do padrão alternante observado na figura 2 e no diagrama explicativo da figura 3.

Durante a TBD os intervalos entre todos os complexos QRS são constantes e, desta forma, o ritmo é regular e por um longo período de tempo (fig.4).

O padrão alternante é visto apenas no plano horizontal (somente V1 é mostrado na figura 5), já que as polaridades dos complexos QRS sinuais e ectópicos são similares no plano frontal.

Ocasionalmente a TV podia ser interrompida espontaneamente por batimentos ectópicos com intervalos de acoplamento mais curtos e que apresentavam QRS estreitos (círculos abertos na fig. 2F-G). Estes batimentos têm morfologia um pouco diferente dos demais complexos ectópicos e sinuais, onda "q" inicial (fig.6). Algumas destas ondas "q" e "s" representam, em realidade, uma onda P superimposta, não apresentam ondas P precedentes e ocorrem relativamente tardio no ciclo. Estes achados são difíceis de serem explicados por uma aberrância de condução supraventricular e devem, portanto, representar uma origem fascicular destes batimentos⁽¹²⁾.

Discussão

Com base na morfologia e ritmo dos complexos QRS, Scherf e Kisch⁽²⁾ classificaram os padrões eletrocardiográficos das TBD em 3 tipos fundamentais: A) Tipo I — os intervalos entre os QRS são constantes e, portanto, o ritmo é regular. É uma apresentação infreqüente, geralmente ocorrendo por apenas um curto período de tempo, sendo considerado uma forma de transição para os demais tipos; B) Tipo II — é a forma mais freqüente de ocorrência⁽⁴⁾. Nesta situação há uma alternância de intervalos curtos e longos, sendo que os intervalos entre complexos QRS idênticos são iguais. O resultado deste arranjo é um padrão

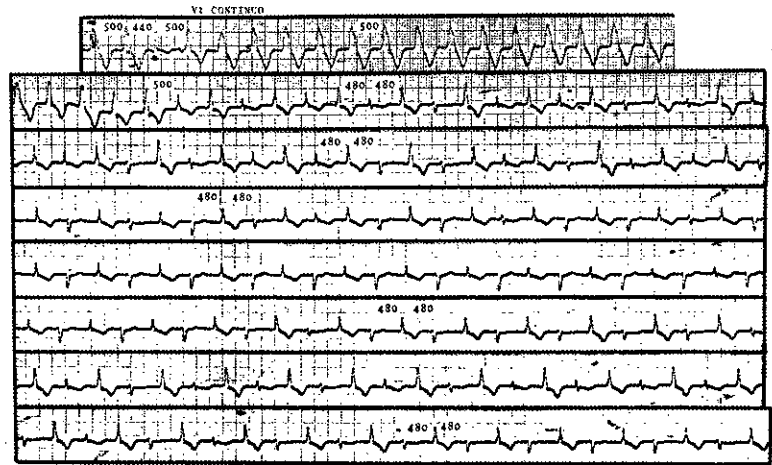
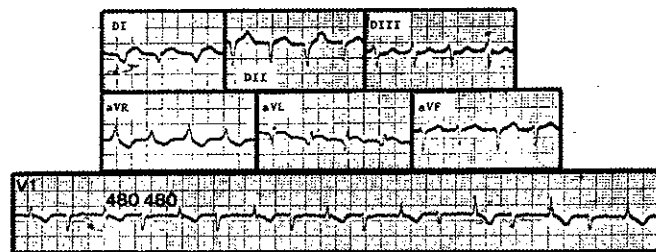


Fig. 4. Registro V₁ contínuo com a conversão da TV monomórfica para o padrão da TBD. Observam-se a manutenção do padrão da TBD por este longo período e as diversas morfologias das fusões ventriculares. Durante a TBD os intervalos RR são constantes em 480mseg. O QRS marcado com um "*" corresponde aos batimentos com QRS estreitos da figura 6.

vo padrão — Tipo IV —, ou seja, a presença de 2 ou mais (provavelmente muitos) tipo deferentes de complexos QRS ocorrendo regularmente (fig. 2 e 4).

Fig. 5. Registros nos planos frontal e horizontal (apenas V₁ durante a TBD).



bigeminado de complexos dissimilares; C) Tipo III — nesta forma de TBD, duas ou mais formas diferentes de complexos QRS, tal como os seus intervalos de acoplamento, variam irregularmente.

O nosso caso é ilustrativo de uma forma mista entre os tipos I e III dessa classificação de Scherf e Kisch⁽²⁾, possivelmente representando um no-

Desde a descrição inicial da TBD em 1922 por Schwensen⁽¹⁾, diversas teorias têm sido propostas para explicar sua gênese⁽¹⁻¹¹⁾: 1) existência de um único foco localizado no NSA, atrio, junção AV ou ventrículos, com graus variáveis de aberrância na condução intraventricular. No caso de localização supraventricular, implica em condução com morfologia de

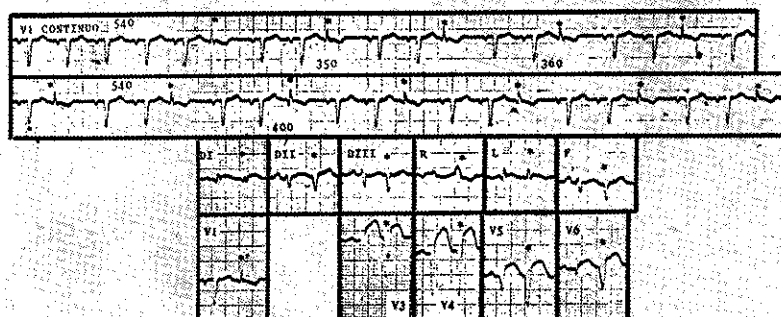


Fig. 6. Registro obtido após a reversão da TV mostrando os complexos QRS estreitos provavelmente de origem fascicular (marcados com um ***). Algumas ondas "q" correspondem a superposição de ondas P sinusais (bem perceptível no 3º QRS estreito em B). Estes complexos apresentam uma morfologia de bloqueio incompleto de ramo direito com hemibloqueio antero-superior esquerdo e o padrão da necrose anterior visto nos batimentos sinusais. Esta morfologia com predomínio do hemibloqueio em relação ao bloqueio incompleto sugere uma localização deste foco ectópico em porções mais distais do hemifascículo posterior do ramo esquerdo⁽¹²⁾. Números da linha superior = ciclo sinusal, números da linha inferior = intervalos de acoplamento.

bloqueio de ramo alternante, como bem demonstrado nos estudos de Rosenbaum e col.⁽⁸⁾. Estes autores, em uma análise de 47 casos de suas experiências e de uma revisão da literatura, observaram que a TBD era decorrente de um padrão básico de bloqueio de ramo direito e uma condução (fásica) alternante das duas subdivisões do ramo esquerdo, 2) atividade alternante de um foco supraventricular outro ventricular, ocorrendo nas seguintes circunstâncias⁽⁴⁾: a) um ritmo supraventricular conduzindo com um padrão de bloqueio de ramo associado com extra-sístoles-ventriculares em ritmo bigeminado — este arranjo permite tanto um padrão alternante de QRS com morfologias diferentes como uma alternância de intervalos longos e curtos

em função do ritmo bigeminado, determinando o padrão tipo II da classificação de Scherf e Kisch⁽²⁾; b) nesta situação anterior, se as extrasístoles ventriculares acontecerem tardiamente na diástole, fusões ventriculares irão ocorrer e, como resultado, os intervalos entre os QRS serão constantes e o padrão corresponderá ao tipo I. Para que haja uma alternância de complexos QRS bizarros, o foco ectópico ventricular deve situar-se no ventrículo contra-lateral ao bloqueio de ramo, caso contrário, com o foco ectópico no mesmo lado, as extra-sístoles ocorrendo tardiamente tenderão a normalizar o QRS e o ritmo resultante manifestar-se-á com alternância de complexos QRS normais e aberrantes⁽¹³⁾, 3) ocorrência de um duplo circuito ou "movimento em figura de 8" dentro dos ventrículos, 4) presença de dois circuitos de micro-reentrada em dois locais distintos nos ventrículos, 5) existência de extra-sístoles ventriculares acopladas a extra-sístoles ventriculares acopladas àquelas, ou seja, extra-sístoles ventriculares acopladas entre si, 6) mais recentemente Castellanos e col.⁽⁷⁾ descreveram uma nova possibilidade em que o padrão da TBD era decorrente de um ritmo parassistólico ventricular acelerado alternando com batimentos extra-sistólicos acoplados, presumivelmente originados de reentrada em outro local dos ventrículos.

Neste relato, a gênese da TBD pode ser explicada por uma origem ventricular unifocal e a alternância o resultado de graus variáveis de fusão ventricular. Scherf e Kisch⁽²⁾ e Cas-

tellanos⁽³⁾ pularam, também, a origem em um único foco ventricular, sendo que o padrão da TBD era função de uma alternância de condução aberrante. Nesta situação, a conversão da TBD para a forma de taquicardia unidirecional seria, logicamente, explicada pelo desenvolvimento de um bloqueio de saída 2:1 e, portanto, uma concomitante redução à metade da frequência da taquicardia⁽¹⁰⁾. Diferentemente, no nosso caso esta conversão é gradativa (fig. 2A e B), visto que o mecanismo envolvido não é dependente de condução aberrante, mas sim de fenômenos de fusão ventricular. É provável que flutuações do tônus autonômico tenham importância nesta conversão. Um efeito depressor sobre o automatismo do nódulo sinusal (associado ou não a uma lentificação da condução atrioventricular) permitiria que a despolarização ventricular ficasse inteiramente dependente da ativação ectópica, o que resultaria no padrão da taquicardia monomórfica, ou seja, a sua apresentação unidirecional.

Um fato interessante é que o ritmo da TBD permanecia por um longo período de tempo (fig. 4). É improvável que tal relação sustentada entre estes dois ritmos (sinusal e ectópico) possa ser mantido somente por uma simples relação numérica entre seus ciclos, ou seja, a suposição de que tal relação existe somente baseada na chance. Desta forma é plausível supor que tal relação se desenvolva e permaneça sustentada por um mecanismo de "feedback", como descrito por Levy e col.^(14,15), similar ao que é operante em casos de dissociação atrioventricular isorrítmica ou em casos de parassístole com acoplamento fixo. Em outras palavras, é provável que seja o mecanismo de "sincronismo"⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ entre os batimentos supraventricular (sinusal) e ventricular (ectópico) o determinante do padrão da TBD.

A TBD geralmente ocorre em presença de severo comprometimento cardíaco. Em 82% dos casos da literatura há referência do uso de digitálicos, sendo que em muitos foi a droga implicada como o agente produtor da arritmia. A TBD tem mau prognóstico e cerca de 70% dos pacientes falecem em poucos dias e somente 15% dos pacientes sobrevivem mais de 12 meses^(6,8). Embo-

ra o nosso paciente não tenha feito uso de digitálicos, sua evolução para o óbito foi concordante com esses dados da literatura.

Tanto quanto pode ser analisado da literatura, os achados deste caso ainda não foram descritos. Desta forma torna-se evidente que a TBD resulta de diversos mecanismos operacionais e que muitos outros poderão ser identificados, na medida que novos casos sejam observados e descritos no futuro.

Summary

The authors report a case of bidirectional tachycardia in a patient with ischemic heart disease. Its electrophysiologic mechanism is ascribed to a sustained monomorphic ventricular tachycardia (unifocal) with varying degrees of ventricular fusion, which might explain the polarity alternation. A mechanism of synchronization between the supraventricular (sinus) and the ventricular (ectopic) beats could account for a sustained relation between these two rhythms as well as for the bidirectional tachycardia patterns.

On the basis of QRS morphology and rhythm arrangement, this case could be classified as a new type of BDT where two or more (probably several) types of ventricular complexes occur regularly.

As far as the authors could find in the literature, the aforementioned findings of this case haven't been

described yet.

Referências Bibliográficas

1. Schwensen, C.: Ventricular tachycardia as a result of administration of digitalis. *Heart* 9: 199, 1922.
2. Scherf, D.; Kisch, B.: Ventricular tachycardia with variable ventricular complexes. *Bull. N.Y. Med. Coll.* 2: 73, 1939.
3. Castellanos, A.: The genesis of bidirectional tachycardias. *Am. Heart J.* 61: 713, 1961.
4. Schamroth, L.: Ventricular tachycardia and ventricular flutter in Schamroth, K.: *The Disorders of Cardiac Rhythm*. Blackwell Scientific Publications, 2nd ed., vol. I, 1980, p. 107.
5. Morris, S. N.; Zipes, D. P.: His bundle electrocardiography during bidirectional tachycardia. *Circulation* 48: 32, 1973.
6. Cohen, S. I.; Voukydis, P.: Supraventricular origin of bidirectional tachycardia. *Circulation* 50: 634, 1974.
7. Castellanos, A.; Shin, E.K.; Luceri, R. M.; Myerburg, R. J.: Parasystolic accelerated idioventricular rhythms producing bidirectional tachycardia patterns. *J. Electrophysiol.* 2: 296, 1988.
8. Rosenbaum M.B.; Elizari, M. V.; Lazari, J.: The mechanism of bidirectional tachycardia. *Am. Heart J.* 78: 4, 1969.
9. Castellanos, A.; Moleiro, F.; Kayden, D.; Myerburg, R. J.: Evolving concepts in the electrocardiographic diagnosis of ventricular parasystole in Josephson, M. E.; Wellens, H. J. J.: *Tachycardias: Mechanisms, Diagnosis, Treatment*. Lea & Febiger. Philadelphia. 1984, p. 287.
10. Castellanos, A.; Azan, L.; Calvino, J. M.: Simultaneous tachycardias. *Am. Heart J.* 59: 358, 1960.
11. Calvino, J. M.; Azan-Cano, L.; Castellanos Jr., A.: Valor de las derivaciones esofágicas en las arritmias complejas. *Rev. Cubana Cardiol.* 16: 293, 1955.
12. Rosenbaum, M. B.; Halpern, M. S.; Nau, G. J.; Elizari, M. V.; Lassari, J. O.: The mechanism of narrow ventricular ectopic beats in Sandoe, E.; Flensted-Jensen, E.; Olesen, K. H.: *Symposium on Cardiac Arrhythmias*. Elsinore-Denmark, April 23, 1970. Published by AB Astra, Sodertälje, Sweden. 1970, p. 3.
13. Schamroth, L.: Normalization of abnormal QRS complexes in Schamroth, L.: *Diagnostic Pointers in Clinical Electrocardiology*. Vol II. Abnormalities of Cardiac Rhythm. The Charles Press Publishers. Maryland. 1979, p. 121.
14. Levy, M. N.; Zieske, H.: Mechanism of synchronization in isorhythmic dissociation. I. Experiments on dogs. *Circ. Res.* 27: 429, 1970.
15. Levy, M. N.; Lee, M. H.; Zieske, H.: A feedback mechanism responsible for fixed coupling in parasystole. *Circ. Res.* 31: 846, 1972.
16. Fagundes, M. L. A.; Maia, I. G.: Extrassístoles e Parassístoles. In Maia, I. G.: *ECG Nas Arritmias*. Editora Cultura Médica. Brasil. 1989, p. 172.

Angioplastia Transluminal Percutânea na Região da Bifurcação Aórtica. Técnica do Duplo Balão

Aortic Bifurcation Percutaneous Transluminal Angioplasty. Kissing Balloon Technique

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

Trabalho realizado no setor da Hemodinâmica do Hospital da Lagoa — INAMPS.

Endereço para correspondência: Hélio Roque Figueira. Setor de Hemodinâmica Hospital da Lagoa — INAMPS — Rua Jardim Botânico, 501, CEP 22470, Rio de Janeiro, RJ. Tel. (021) 294-5582, R. 296 e 470.

Rev. SOCERJ 2:22-23, 1989

Resumo

Os autores apresentam um caso bem sucedido de angioplastia transluminal percutânea da região da bifurcação aórtica utilizando a técnica de DUPLO BALÃO ("KISSING BALLOON") em um paciente com grave doença aterosclerótica difusa, tendo inclusive se submetido a cirurgia de revascularização miocárdica um ano antes do procedimento.

Esta técnica é de execução relativamente simples, segura, durável e tem se mostrado como uma alternativa a ser considerada em relação à cirurgia, especialmente em pacientes com doença aterosclerótica difusa e/ou com complicações clínicas, que implicariam em um risco aumentado em relação ao procedimento cirúrgico.

Introdução

Desde a introdução da angioplastia transluminal por Dotter⁽¹⁾ e posteriormente modificada por Gruntzig,⁽²⁾ inúmeras aplicações do método foram desenvolvidas.

Com o aperfeiçoamento desta nova técnica, permitiu-se a dilatação de lesões obstrutivas de ramos da aorta, incluindo ramos periféricos, artérias renais e artérias coronárias como alternativa ao procedimento cirúrgico.

Inicialmente, as dilatações de lesões situadas próximas a bifurcação de vasos, especialmente na bifurcação aórtica, eram contra-indicadas, devido ao alto risco de obstrução e/ou embolização do ramo contralateral⁽³⁾.

Relatos isolados^(3, 5) com a introdução de uma nova técnica na qual utilizavam-se dois cateteres balão introduzidos, um em cada artéria femoral, e inflados simultaneamente na bifurcação aórtica ("KISSING BALLOON") evitavam o aparecimento das complicações citadas anteriormente.

Posteriormente novos estudos com um grande número de casos surgiram na literatura, comprovando a segurança, eficácia e durabilidade do método, como uma importante

alternativa ao procedimento cirúrgico⁽⁶⁾.

Relato do caso

Tratava-se de um paciente de 48 anos de idade, do sexo masculino, branco, apresentando claudicação intermitente nos membros inferiores, predominantemente à esquerda com evolução de um ano.

Apresentava insuficiência coronária crônica, com infarto agudo do miocárdio aos 31 anos de idade com boa evolução clínica durante 14 anos, quando então começou a apresentar insuficiência ventricular esquerda.

Tinha antecedentes de hipertensão arterial diagnosticada há 2 anos e era fumante de 30/40 cigarros diários durante 30 anos.

Ao exame físico apresentava ausência de pulso femoral à esquerda e pulso de reduzida amplitude à direita.

Foi submetido a cineangiocoronariografia que revelou oclusão da artéria coronária descendente anterior no terço médio, oclusão do ramo marginal obtuso na origem, oclusão da artéria coronária direita no terço proximal e hipocinesia apical e pósterobasal, tendo sido indicada cirurgia de revascularização miocárdica,

que foi realizada com pontes de safena aorto-coronária para a artéria coronária direita e para a diagonal e anastomose da mamária interna esquerda para a artéria descendente anterior.

A aortografia abdominal revelou obstrução da aorta distal envolvendo a origem de ambas as artérias ilíacas: 95% à esquerda e 90% à direita. Os vasos distais estavam pervios até o nível das artérias poplíteas.

O paciente evoluiu com piora significativa e progressiva da claudicação intermitente e com insuficiência ventricular esquerda, CF II (NYHA), tendo sido indicada angioplastia transluminal percutânea das artérias ilíacas como alternativas à cirurgia de derivação com enxerto aorta-bifemoral, angioplastia essa realizada com sucesso e que eliminou a sintomatologia relacionada a obstrução de aorta terminal (Fig.) durante 5 meses, vindo o paciente a falecer por complicação cardíaca.

Discussão

A angioplastia transluminal percutânea de ramos periféricos da aorta tem sido realizada com êxito e de forma bastante segura nas duas últimas décadas^(1, 2).

Com o desenvolvimento das técnicas de angioplastia e dos equipamentos necessários, foram conseqüentemente ampliadas as suas indicações^(3, 5, 6).

Inicialmente, a dilatação de lesões situadas próximas a bifurcação de vasos eram contra-indicadas, porque com a utilização de um único balão, poderia ocorrer um deslocamento lateral da placa causando oclusão do vaso contra-lateral, ou ainda, embolização distal deste vaso causada por deslocamento de fragmentos da placa aterosclerótica.⁽³⁾

Atualmente estas lesões podem ser tratadas com segurança, utilizando-se a técnica de DUPLO BALÃO ("KISSING BALLOON") na qual utilizam-se dois cateteres balão, introduzidos um em cada artéria femoral, posicionados no nível da bifurcação aórtica e inflados simultaneamente^(4 - 6).

Com esta técnica, previnem-se as complicações citadas, uma vez que a placa aterosclerótica é comprimida contra a superfície dos balões, evitando-se assim o seu deslocamento lateral e conseqüentemente a

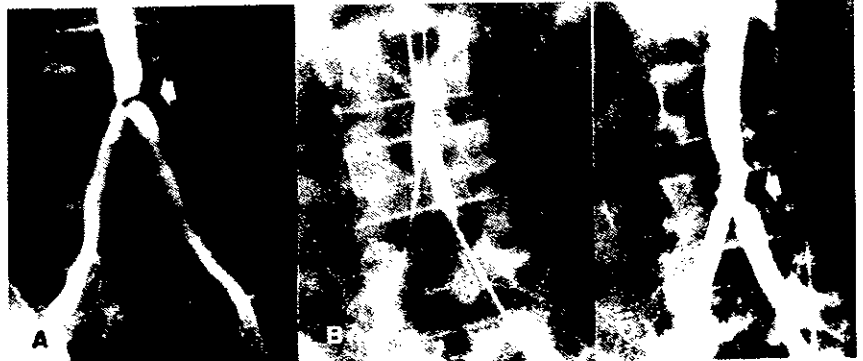


Fig. — Obstrução severa acometendo a aorta terminal e a origem das artérias ilíacas primitivas (Seta). B — Balões inflados segundo a técnica do "Kissing balloon". C — Excelente aspecto angiográfico pós-angioplastia (Seta).

oclusão ou embolização do ramo contra-lateral.

Observe-se ainda a segurança, durabilidade e a relativa simplicidade do procedimento, especialmente em pacientes idosos com doença aterosclerótica difusa e/ou com complicações clínicas que implicariam em um risco aumentado em relação à uma cirurgia de grande porte que seria necessária como a derivação com enxerto aorta-bifemoral⁽⁶⁾.

No caso em questão observou-se boa evolução clínica: pulsos femorais, poplíteos, tibiais posteriores e pediosos palpáveis por um período de 5 meses, quando então o paciente veio a falecer de complicações cardíacas.

Summary

The authors present a successful case of percutaneous transluminal angioplasty located at the aortic bifurcation.

In the past these lesions were considered contraindication to angioplasty because of possibility of occlusion or embolization of contralateral iliac artery.

These lesions can now be successfully treated by using two balloons catheters, each one introduced through each artery and both inflated simultaneously. The KISSING BALLOON TECHNIQUE.

This technique is safe and sim-

ple and should be considered as an alternative to surgery, in dilatable lesions of the aortic bifurcation.

Referências bibliográficas

- Dotter, C. J.; Judkins, M. P.: Transluminal treatment of atherosclerotic obstruction: Description of a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 30: 654, 1964.
- Gruntzig, A., Hopff, H.: Perkutane Rekanalisation chronischer arterieller, verschlüsse mit einem neuen dilatation-skatheter: Modifikation der Dotter-technik. *Dtsch Med Wochenschr* 99: 2502, 1974.
- Velasquez, G., Castaneda-Zuniga, W. R., Formanek, A. G.: Non surgical aortopasty in Leriche syndrome. *Radiology* 134: 359, 1980.
- Grollman Jr., J. H., Del Vicario, M., Mittal, A. K.: Percutaneous transluminal abdominal aortic angioplasty. *Am. J. Radiol.* 4: 1053, 1980.
- Tegtmeyer, C. J., Wellons, H. A., Thompson, R. N.: Balloon dilatation of the abdominal aorta. *JAMA* 244: 2636, 1980.
- Tegtmeyer, C. J., Kellum, C. D., Kron, I. L., Mentzer, R. M.: Percutaneous transluminal angioplasty in the region of the aortic bifurcation. *Radiology* 157: 661, 1985.

Noticiário Informativo da SOCERJ

Será realizado nos dias 21 e 22 de julho de 1989, o 5º CURSO AVANÇADO DE ATUALIZAÇÃO EM DOENÇA CORONÁRIA no Othon Palace Hotel no Rio de Janeiro, sob a direção dos Drs. José Geraldo de C. Amino e Roberto Bassan, e contando com a participação do Dr. MARIO VERANI (USA) e vários cardiologistas do Rio de Janeiro e S. Paulo.

Maiores informações poderão ser obtidas pelos telefones (021) 246-1078 e 266-2197.

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

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

JORNADA DE CARDIOLOGIA DE PETRÓPOLIS – 24 a 26 de Agosto de 1989.

JORNADA DE CARDIOLOGIA DE CAMPOS – Outubro de 1989.

VI CONGRESSO DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
I CONGRESSO DE CIRURGIA CARDÍACA DO RIO DE JANEIRO
I ENCONTRO DE ENFERMAGEM EM CARDIOLOGIA E CIRURGIA CARDÍACA DO RIO DE JANEIRO

Dia 29/30 de Novembro e 1/2 de Dezembro de 1989
Local: HOTEL NACIONAL – RIO DE JANEIRO
INFORMAÇÕES GERAIS: SOCERJ - D. Sueli - Tel.: 262-6831

Significado do Bloqueio A-V no Infarto Agudo do Miocárdio de Parede Inferior. Evidência de Obstrução Associada na Artéria Descendente Anterior.

Significance of A-V block in Acute Inferior Wall Myocardial Infarction. Evidence of Associated Obstruction of Left Anterior Descending Coronary Artery.

Roberto Bassan, Ivan G. Maia

Do Hospital Pró-Cardíaco.

Endereço para correspondência: Roberto Bassan. Hospital Pró-Cardíaco. Rua Dona Mariana, 219, CEP 22280, Rio de Janeiro, RJ.

Rev. SOCERJ 2:25-28, 1989

Introdução

Bloqueio atrioventricular (AV) é uma complicação conhecida do infarto agudo do miocárdio de parede inferior. Isquemia aguda do nódulo AV é o mecanismo etiopatogênico do distúrbio de condução, porém desconhece-se porque o bloqueio AV não ocorre na maioria dos pacientes com infarto agudo inferior e porque ele é um fenômeno reversível e benigno. A causa desta dúvida se deve ao fato de que classicamente se admite que a nutrição do nódulo AV é feita exclusivamente através da artéria homônima, ramo da artéria coronária direita (ou da artéria circun-

flexa, quando esta é dominante).

Por isso, o conceito de isquemia transitória para o bloqueio AV no infarto agudo inferior não se adaptaria ao mecanismo etiopatogênico do infarto agudo do miocárdio, qual seja, a oclusão trombótica arterial permanente. Visando esclarecer estas dúvidas estudamos pacientes com infarto agudo do miocárdio de parede inferior através da cinecoronariografia. Os resultados deste estudo foram publicados recentemente por Bassan e col.⁽¹⁾ e serão aqui revisados de maneira mais clara e objetiva.

Características clínicas, eletrocardiográficas e angiográficas

De janeiro de 1980 a dezembro de 1982 foi realizado um estudo prospectivo em sobreviventes da fase aguda de infarto do miocárdio. Cinquenta e um pacientes consecutivos com diagnóstico clínico, eletrocardio-

gráfico e enzimático de infarto agudo do miocárdio de parede inferior foram submetidos à cinecoronariografia na quarta semana de hospitalização, independentemente do quadro clínico ou existência de sintomas. A idade média dos pacientes foi de $54,9 \pm 9,1$ anos e 44 eram homens. Onze dos 51 pacientes desenvolveram bloqueio AV na fase aguda do infarto: 1º grau em 2, 2º grau em 5 e 3º grau em 4. Em todos esses casos a localização do bloqueio AV foi considerada como sendo ao nível do nódulo AV (pré-Hissiano), de acordo com os estudos eletrofisiológicos de Rosen e col.⁽²⁾ e Hunt e col.⁽³⁾. O distúrbio da condução desapareceu em até uma semana em todos os pacientes e marcapasso provisório transvenoso só foi utilizado em 4 casos. Bloqueio de ramo ou hemibloqueio não ocorreu em qualquer paciente, mesmo transitoriamente.

Doença coronária obstrutiva foi definida angiograficamente como

qualquer redução igual ou maior que 75% da luz arterial (exceto no tronco da artéria coronária esquerda, onde se considerou a redução igual ou maior que 50%). A dominância da circulação coronária foi dita como direita ou esquerda dependendo de qual artéria alcançava a "crux cordis" e originalmente a artéria do nódulo AV e o ramo descendente posterior.

Dos 11 pacientes com bloqueio AV, 1 tinha doença coronária uniarterial, 2 tinham doença biarterial e 8 tinham doença triarterial. Dois dos pacientes com lesão trivascular tinham também obstrução do tronco da artéria coronária esquerda. Padrão de dominância coronária direita foi visto em 10 dos 11 pacientes com bloqueio AV.

Comparação dos pacientes com e sem bloqueio AV

A prevalência de doença coronária multivascular nos 51 pacientes com infarto do miocárdio inferior foi alta (em torno de 80%) porém aqueles com bloqueio AV tiveram uma prevalência não significativamente maior do que aqueles sem o distúrbio da condução (91% vs. 75%). Entretanto o achado mais importante foi a significativa diferença de prevalência de obstrução da artéria descendente anterior entre estes subgrupos (Tabela I). Outra visão desta relação foi a chance 6 vezes maior de se desenvolver bloqueio AV no infarto agudo inferior observada em pacientes com obstrução da artéria descendente anterior do que naqueles sem tal obstrução (Tabela II). A associação de infarto agudo do miocárdio de parede inferior e bloqueio AV transitório tem uma sensibilidade e especificidade de 31% e 95%, respectivamente, e um valor de previsão de 91% para a existência de obstrução da artéria descendente anterior. O valor de previsão para uma obstrução proximal (pré-septal) da artéria descendente anterior é de 73%.

Comentários

Atualmente existe uniformidade de opinião de que o infarto agudo do miocárdio transmural resulta de oclusão trombótica de uma artéria coronária⁽⁴⁾. Nos infartos de parede inferior a artéria responsável é a coronária direita na maioria dos casos e a

circunflexa nos demais pacientes. O suprimento sangüíneo arterial do nódulo AV têm sido considerado classicamente como dependente de uma única fonte — a artéria do nódulo AV, que é ramo da coronária direita em 90% da população e da artéria circunflexa nos restantes⁽⁵⁾. Considerando este fato como verdadeiro, torna-se muito difícil entender: 1) porque somente uma minoria de pacientes com infarto agudo do miocárdio de parede inferior desenvolvem bloqueio AV; e 2) porque o bloqueio AV no infarto agudo inferior é um fenômeno reversível. A ausência de quantidade significativa de necrose no nódulo AV em estudos histopatológicos em casos de infarto agudo inferior com bloqueio AV^(6, 7) sugere que recanalização espontânea do vaso ocluído ou suprimento sangüíneo arterial duplo para o nódulo AV deve ser o mecanismo para este comportamento benigno do bloqueio AV. DeWood e col.⁽⁴⁾ demonstraram que recanalização espontânea pode ocorrer em até um terço dos pacientes nas primeiras 24 horas após trombose coronária. Percentual semelhante foi encontrado por nós em estudo realizado na quarta semana pós-infarto⁽⁸⁾ e por outros autores^(9, 10). Estes dados indicam que a recanalização espontânea só justifica a transitoriedade, ou mesmo a não ocorrência, do bloqueio AV em não mais do que um terço dos pacientes com infarto agudo do miocárdio de parede inferior.

O presente estudo demonstra que a maioria dos pacientes com infarto agudo do miocárdio inferior e bloqueio AV transitório apresentam obstrução associada da artéria descendente anterior. Como alguns autores têm sugerido que o nódulo AV possa ter uma nutrição arterial dupla⁽¹¹⁻¹³⁾, nossas observações se constituem numa forte evidência indireta de que a artéria descendente anterior participa no suprimento arterial do nódulo AV, através do seu primeiro ramo septal⁽¹⁴⁾. A nutrição arterial dupla no nódulo AV pode assim explicar porque o bloqueio AV não ocorre na maioria dos pacientes com infarto agudo inferior, porque ele é um evento reversível e porque existe pouca ou nenhuma necrose do nódulo AV nestes casos. Quando ocorre oclusão da artéria coronária

direita (ou da artéria circunflexa, quando esta é dominante), uma súbita redução do suprimento sangüíneo arterial do nódulo AV ocorre. Entretanto, o primeiro ramo septal da artéria descendente anterior manterá o fluxo sangüíneo para o nódulo AV evitando assim o desenvolvimento do bloqueio AV. Aqueles pacientes que apresentam obstrução proximal da artéria descendente anterior não serão capazes de manter um suprimento sangüíneo adequado para o nódulo AV e bloqueio AV pode ocorrer. Entretanto, como algum fluxo ainda existe, necrose tecidual será mínima ou até ausente. Consequentemente, o distúrbio de condução poderá ser transitório ou mesmo não ocorrer. Recanalização espontânea do vaso relacionado com o infarto e/ou abertura da circulação colateral podem participar do resgate do nódulo AV em alguns pacientes⁽¹⁴⁾.

A incidência de 22% de bloqueio AV em nosso material de pacientes com infarto agudo inferior contrasta com a alta prevalência de obstrução da artéria descendente anterior encontrada nestes pacientes (60-70). A não ocorrência de bloqueio AV em todos os pacientes com infarto do miocárdio inferior e obstrução da artéria descendente anterior, simultaneamente, resulta provavelmente de um dos seguintes fatores:

1) o infarto resulta de oclusão de uma artéria coronária direita não-dominante; 2) o infarto resulta de oclusão de uma artéria coronária direita dominante após a saída do ramo do nódulo AV; 3) o infarto resulta de oclusão de uma artéria circunflexa não-dominante; 4) ocorre recanalização espontânea da artéria dominante relacionada com o infarto; e 5) a obstrução da artéria descendente anterior é distal à emergência do primeiro ramo septal.

Implicações clínicas

Além de trazer à luz o mecanismo etiopatogênico do bloqueio AV no infarto agudo do miocárdio de parede inferior, o presente estudo descreve uma associação previamente desconhecida: bloqueio AV no infarto agudo inferior e obstrução da artéria descendente anterior. Esta associação mostra excelente especificidade e valor de previsão. Deste modo, a ocor-

TABELA I

Prevalência de Obstrução da Artéria Descendente Anterior em Pacientes com e sem Bloqueio AV Durante a Fase Aguda de Infarto do Miocárdio Inferior.

	Infarto Inferior		χ^2
	Com bloqueio AV (n = 11)	Sem bloqueio AV (n = 40)	
Obstrução da ADA	10 (91%)	22 (55%)	p < 0,05
Antes do 1º Sp	8 (73%)	12 (30%)	p < 0,02

AV = atrioventricular; ADA = artéria descendente anterior; Sp = ramo septal.

Reproduzido com permissão do American College of Cardiology (J. Am. Coll. Cardiol. 8: 773-778, 1986).

TABELA II

Prevalência de Bloqueio AV na Fase Aguda de Infarto do Miocárdio Inferior em Pacientes com e sem Obstrução da Artéria Descendente Anterior

	Infarto Inferior		χ^2
	Com obstrução da ADA (n = 32)	Sem obstrução da ADA (n = 19)	
Bloqueio AV	10 (31%)	1 (5%)	p < 0,05

AV = atrioventricular; ADA = artéria descendente anterior.

Reproduzido com permissão do American College of Cardiology (J. Am. Coll. Cardiol. 8: 773-778, 1986).

rência de bloqueio AV em pacientes com infarto agudo inferior pode ser considerado um sinal altamente indicativo da existência de obstrução associada da artéria descendente anterior.

Summary

In a prospective study 51 consecutive patients who survived the acute phase of inferior wall myocardial infarction were submitted to coronary arteriography. Eleven patients developed some degree of atrioventricular (AV) block in the acute phase that disappeared within a few days and was considered to be located in the AV node by electrocardiogram analysis. Patients with AV block during acute myocardial infarction had significantly higher prevalence of left anterior descending coronary artery obstruction (91% vs. 55%, $p < 0.05$) than patients without AV block and the obstruction was located prior to the exit of the first septal perforator branch in 73% of cases with heart block and in 30% of cases without block ($p < 0.02$). The sensitivity, specificity and predictive value were

31%, 95% and 91% respectively, for the existence of left anterior descending coronary artery obstruction when AV block occurred during acute inferior myocardial infarction, and 40%, 90% and 73% respectively, for the existence of left anterior descending coronary artery obstruction prior to the exit of the first septal perforator branch. Patients with inferior myocardial infarction and left anterior descending coronary artery obstruction have a 6-fold more chance of developing heart block in the acute phase than patients with inferior myocardial infarction without left anterior descending coronary artery disease ($p < 0.05$). These findings also support the observations that the proximal AV conduction system usually has a dual artery blood supply through the AV nodal and left anterior descending coronary arteries, and may explain the transient behavior of heart block and lack of necrosis of the AV node seen in these patients.

Referências Bibliográficas

1. Bassan, R.; Maia, I. G.; Bozza, A.; Amino, J. G. C.; Santos, M.: Atrioventricular block in acute inferior wall myocardial infarction: Harbinger of associated obstruction of left anterior descending coronary artery. J. Am. Coll. Cardiol. 8: 773, 1986.
2. Rosen, K. M.; Loeb, H. S.; Chuquimia, R.; Sinno, M. Z.; Rahimtoola, S. F.; Gunnar, P. M.: Site of heart block in acute myocardial infarction. Circulation 42: 725, 1970.
3. Hunt, D.; Lie, J. T.; Vohra, J.; Slobman, G.: Histopathology of heart block complicating acute myocardial infarction. Correlation with the His bundle electrogram. Circulation 48: 1252, 1973.
4. DeWood, M. A.; Spores, J.; Hensley, G. R.: Coronary arteriographic findings in acute transmural myocardial infarction. Circulation 68 (suppl 1): I-39, 1983.
5. James, T. N.: Anatomy of the coronary arteries in health and disease. Circulation 32: 1020,

- 1965.
6. Suttom, R.; Davies, M.: The conduction system in acute myocardial infarction complicated by heart block. *Circulation* 38: 987, 1968.
7. Blondeau, M.; Maurice, P.; Reverdy, V.; Lenégre, J.: Troubles du rythme et de la conduction auriculo-ventriculaire dans l'infarctus du myocarde récent. Considérations anatomiques. *Arch. Mal. Coeur* 60: 1733, 1967.
8. Costa Filho, R.; Bassan, R.: Relação entre recanalização espontânea e circulação colateral no infarto agudo do miocárdio. *Arq. Bras. Cardiol.* 47 (Supl. 1): 78, 1986.
9. Betriu, A.; Castañer, A.; Sanz, G. A.: Angiographic findings 1 month after myocardial infarction: a prospective study of 259 survivors. *Circulation* 65: 1099, 1982.
10. Bertrand, M. E.; Lefèvre, J. M.; Laisne, C. L.; Rousseau, M. F.; Carre, A. G.; Lekieffre, J. P.: Coronary arteriography in acute transmural myocardial infarction. *Am. Heart J.* 97: 61, 1979.
11. Van der Hauwaert, L. G.; Stroobandt, R.; Verhaeghe, L.: Arterial blood supply of the atrioventricular node and main bundle. *Br. Heart J.* 34: 1045, 1972.
12. Kennel, A.; Titus, J. L.: The vasculature of the human atrioventricular conduction system. *Mayo Clin. Proc.* 47: 562, 1972.
13. Prink, R. J.; James, T. N.: Normal blood supply to the human His bundle and proximal bundle branches. *Circulation* 47: 8, 1972.
14. Bassan, R.; Maia, I. G.; Bozza, A.; Amino, J. G. C.; Santos, M.: Nutrição biarterial do nódulo AV. Evidência indireta através de coronariografia em pacientes com infarto agudo do miocárdio inferior (Biarterial blood supply of the AV node Indirect evidence through coronary arteriography in patients with inferior myocardial infarction). *Arq. Bras. Cardiol.* 47: 79, 1986.

Ponha sua idéia no papel!
Nós realizamos seu projeto!

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

BH & R PLANEJAMENTO
EDITORIAL E GRÁFICO LTDA.



CRIAÇÃO PUBLICITÁRIA,
FOTOLITO E IMPRESSÃO

260-9364

(2agpco3)



ANGIPRESS
Atenolol
25 mg, 50 mg e 100 mg
Comprimidos

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

USO ADULTO - VIA ORAL

COMPOSIÇÕES

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

Farmacocinética

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

SUPERDOSE

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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



(2agdc03)



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: ANGIPRESS-CD possui a atividade anti-hipertensiva de dois agentes, um beta-bloqueador (Atenolol) e um diurético (Clortalidona).
ANGIPRESS-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, ANGIPRESS-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 ANGIPRESS-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 gastrintestinais e, em casos isolados, bradicardia, alterações do sono, dores de cabeça, alterações de humor, vertigens, piora da insuficiência cardíaca, alopecia, trombocitopenia, púrpura, reações cutâneas semelhantes à psoríase, exacerbação da psoríase, distúrbios visuais, psicoses, alucinações, precipitação de bloqueio cardíaco em pacientes sensíveis, erupção cutânea e/ou olhos secos, náusea e tontura. A incidência relatada é pequena, e, na maioria dos casos, os sintomas desaparecem quando o tratamento foi descontinuado. Caso algum desses sintomas ocorra sem que possa ser atribuído a outras causas, deve-se, então, considerar a suspensão da droga.

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

contida no produto raramente causa problemas.

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

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

Em caso de superdose recomenda-se esvaziamento gástrico e a adoção de medidas de apoio necessárias. Bradicardia excessiva pode ser tratada pela administração de 1 a 2 mg de atropina por via intravenosa que, se necessário, pode ser seguida por uma infusão intravenosa de 1-10 mg/hora de glucagon, ou um beta-estimulante beta-adrenérgico, tais como dobutamina (2,5 mcg a 10 mcg/Kg/min, i.v.) ou isoprenalina (10 a 25 mcg, velocidade de infusão não superior a 5 mcg/min). Dependendo da quantidade da superdose ingerida, para atingir a resposta desejada podem ser necessárias doses maiores de dobutamina ou isoprenalina, de acordo com as condições clínicas do paciente. Há possibilidade de ocorrência de hipotensão após o uso de agonistas beta-adrenérgicos, mas pode-se reduzi-la pelo uso da dobutamina que é um agente mais seletivo. A diurese excessiva deve ser controlada através da manutenção de equilíbrio hidro-eletrolítico normal.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0188
Resp.Téc.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF/SP 354
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.
Laboratórios Biosintética Ltda
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CNPJ nº 53.162.095/0011-88
Indústria Brasileira



(4cdrco1)



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

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÕES

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

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

USO PEDIÁTRICO

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CORDAREX 2,5 mg
Besilato de Amlodipina

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORDAREX 5 mg
Besilato de Amlodipina

Comprimidos
Biosintética

Contém 10 ou 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

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

CORDAREX 10 mg
Besilato de Amlodipina
Biosintética
Comprimidos

Contém 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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



(4crsco1)



CORUS
Losartam
25 mg e 50 mg
Comprimidos

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

CORUS 25 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos.

USO ADULTO

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORUS 50 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

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

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

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



(4crhco1)



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

USO ADULTO

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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

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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

A hidroclotiazida atravessa a barreira placentária mas não a hemato-encefálica. Devido à Hidroclorotiazida ser excretada pelo leite materno, deve-se optar pela descontinuação da amamentação ou do uso da droga quando esta for vital para a mãe.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Corus-H 50mg / 12,5 mg

Losartam/Hidroclorotiazida

Comprimidos

Biosintética

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar longe do calor excessivo e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS - 1213.0195

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - S.P.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2dsgca1)



DISGREN®
TRIFLUSAL

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

USO ADULTO

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Gravidez

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

Incompatibilidades

Não se conhecem incompatibilidades de DISGREN com outros medicamentos. Deve ser administrado com precaução a pacientes submetidos a tratamento com anticoagulantes, já que aumenta sua ação.

DISGREN pode potencializar a ação dos hipoglicemiantes orais e obrigar a uma redução de doses dos mesmos.

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

SUPERDOSE

No caso de intoxicação accidental, 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 diarréia: o tratamento consiste na administração de uma suspensão aquosa de carvão ativo. Lavagem gástrica após o esvaziamento do estômago.

Manter o equilíbrio eletrolítico. Instalar tratamento sintomático.

DISGREN®

Triflusal

USO ADULTO

Contém: 20 cápsulas

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

Cada cápsula contém:

Triflusal.....300mg

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2eprco1)



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

USO ADULTO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

interrupção do diurético.

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

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

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

Achados laboratoriais

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

EUPRESSIN 5mg
Maleato de Enalapril
Comprimidos
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

EUPRESSIN 10mg
Maleato de Enalapril
Comprimidos
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

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

Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800-151036



(cód. 2ephco1)



EUPRESSIN-H

Maleato de Enalapril / Hidroclorotiazida

10/25mg e 20/12,5mg

Comprimidos

Uso Adulto

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

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

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 10/25 mg contém:

Maleato de Enalapril 10 mg

Hidroclorotiazida25 mg

Excipiente q.s.p.1 comprimido

(Bicarbonato de Sódio, Lactose, Amido de Milho, Amido pré-gelatinizado, Óxido de Ferro Vermelho, Estearato de Magnésio)

Cada comprimido de 20/12,5 mg contém:

Maleato de Enalapril 20 mg

Hidroclorotiazida..... 12,5 mg

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

(Bicarbonato de Sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Óxido de Ferro Amarelo, Estearato de Magnésio)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: O Enalapril tem sido indicado no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca crônica.

Cuidados de armazenamento: Este produto deve ser conservado ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade, devendo ser armazenado em temperaturas abaixo de 36°C.

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

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

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

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

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

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

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

Ingestão concomitante com outras substâncias: O médico deve ter conhecimento de qualquer medicação que o paciente estiver tomando, incluindo os de origem vegetal.

Contra-indicações e precauções: EUPRESSIN-H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Maleato de Enalapril, a Hidroclorotiazida ou a outros componentes da fórmula e também nos pacientes com história de angioedema relacionado ao emprego de inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA). Devido a presença da Hidroclorotiazida em sua formulação, este produto é contra-indicado em pacientes com

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

Farmacodinâmica

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

PRECAUÇÕES

Hipotensão e desequilíbrio hidro-eletrolítico

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

Deterioração da Função Renal

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

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

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

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

Cirurgia / Anestesia

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

Efeitos Metabólicos e Endócrinos

As tiazidas podem prejudicar a tolerância à glicose. Podem ser necessários ajustes na posologia de agentes hipoglicemiantes, incluindo insulina.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar elevações leves e intermitentes de cálcio sérico, hipercalcemia importante pode ser evidência de hiperparatireoidismo subclínico. A terapêutica com tiazídicos deve ser interrompida antes da realização de testes de função paratireoideana.

A terapêutica com tiazídicos pode precipitar hiperuricemia e/ou gota em certos pacientes. Entretanto, Enalapril pode aumentar o ácido úrico urinário e, portanto, atenuar o efeito hiperuricemiante da Hidroclorotiazida.

Hipersensibilidade / Edema Angioneurótico

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

Uso na Gravidez

É contra-indicado o uso de EUPRESSIN H em grávidas

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

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

Hipertensão Arterial

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

Terapia Diurética Anterior

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

Posologia na Insuficiência Renal

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Laboratórios Biosintética Ltda

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





MINOR 20 mg - Comprimidos

Lovastatina

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 20 mg. Embalagem com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

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

|USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODOS DE AÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

Efeitos musculares: elevações discretas e transitórias da creatinina-fosfoquinase (CPK) são vistas comumente em pacientes tratados com lovastatina, geralmente sem significado clínico. Mialgia também foi associada ao uso de lovastatina. Miopatia ocorreu raramente, devendo ser considerada em todo paciente com mialgias difusas, hipersensibilidade muscular, fraqueza e/ou aumentos importantes de CPK (10 vezes o limite superior da normalidade). Em pacientes submetidos a transplante cardíaco, que estavam recebendo drogas imunossupressoras, como a ciclosporina, houve relatos de rabdomiólise intensa, que precipitou insuficiência renal aguda. A terapia com lovastatina deve ser interrompida e deve ser instituído tratamento apropriado se ocorrerem elevações intensas de CPK, ou se houver suspeita ou diagnóstico de miopatia; deve ser instituído tratamento apropriado.

A maioria dos pacientes que desenvolveu miopatia (inclusive rabdomiólise) estava recebendo terapia imunossupressora, incluindo ciclosporina; terapia concomitante com genfibrozila ou doses hipolipemiantes de niacina (ácido nicotínico). Alguns dos pacientes afetados tinham insuficiência renal preexistente, como consequência de diabetes de longa duração. Foi relatada rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal, em pacientes com doenças graves recebendo concomitantemente lovastatina e eritromicina. Em estudos clínicos, aproximadamente 30% dos pacientes em terapia imunossupressora com ciclosporina desenvolveram miopatia dentro de um ano após o início da terapia com lovastatina; o número correspondente para terapia concomitante de genfibrozila e niacina foi de 5 e 2%, respectivamente (a maior parte desses pacientes estava recebendo 40-80 mg/dia). Não se sabe se este fenômeno ocorre com o uso concomitante de lovastatina e outros fibratos. Portanto, os benefícios e riscos do uso simultâneo de lovastatina com drogas imunossupressoras ou fibratos, ou doses hipolipemiantes de niacina (ácido nicotínico) e imunossupressores, devem ser cuidadosamente considerados.

Em pacientes que usaram lovastatina sem estas terapias concomitantes, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,1%. Foi relatada rabdomiólise com insuficiência renal em um paciente com transplante renal recebendo ciclosporina e lovastatina logo após um aumento na dose do agente antifúngico sistêmico, itraconazol. Um outro paciente transplantado recebendo ciclosporina e um outro inibidor da HMG-CoA redutase apresentou fraqueza muscular acompanhada de elevações significativas de CPK em seguida ao início da terapia com itraconazol sistêmico. Os inibidores da HMG-CoA redutase e os agentes antifúngicos azol derivados inibem a biossíntese do colesterol em diferentes pontos. Em pacientes recebendo ciclosporina, a lovastatina deve ser temporariamente suspensa se for necessária terapia com um agente antifúngico sistêmico, azol derivado; os pacientes que não estão recebendo ciclosporina devem ser cuidadosamente monitorizados se for necessária terapia com um agente antifúngico sistêmico azol derivado.

Em uma avaliação clínica expandida de 48 semanas com lovastatina, comparando lovastatina e placebo em 8.245 pacientes, nenhum dos pacientes tomando 20 mg/dia de lovastatina desenvolveu miopatia; cinco pacientes (menos de 0,1%) que receberam lovastatina (um na posologia de 40 mg/dia e quatro com 40 mg duas vezes ao dia) tiveram miopatia (sintomas musculares e CPK acima de 10 vezes o limite superior da normalidade; praticamente nenhum (<0,1%) dos pacientes neste estudo estava recebendo ciclosporina, genfibrozila ou doses hipolipemiantes de niacina.

Em seis pacientes com transplante cardíaco, que recebiam terapia imunossupressora, incluindo ciclosporina concomitantemente com lovastatina 20 mg/dia, o nível plasmático médio dos metabólitos ativos derivados da lovastatina elevou-se em aproximadamente quatro vezes acima do esperado. Neste grupo, a resposta

terapêutica também pareceu ser proporcionalmente maior em relação à dose utilizada.

Em virtude da aparente relação entre níveis plasmáticos aumentados dos metabólitos ativos da lovastatina e miopatia, a posologia diária não deve exceder 20 mg/dia nos pacientes que recebem imunossupressores (ver POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO). Mesmo nesta posologia, os benefícios e riscos de usar a lovastatina em pacientes recebendo imunossupressores devem ser cuidadosamente considerados.

Deve-se considerar a possibilidade de interromper a terapia com lovastatina em qualquer paciente com doença aguda grave sugestiva de miopatia, ou apresentando fator de risco predispondo ao desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rabdomiólise, tais como: infecção aguda grave, hipotensão, cirurgia de grande porte, trauma, distúrbios metabólicos, endócrinos ou eletrolíticos intensos e convulsões não-controladas.

Os pacientes devem ser avisados para relatarem prontamente qualquer dor, dolorimento ou fraqueza muscular não explicados, particularmente se acompanhados de febre ou mal-estar.

Exames oftalmológicos: estudos realizados em cães mostraram que o uso de altas doses de lovastatina, acima de 38 vezes a máxima dose terapêutica humana, foi associado ao aparecimento de catarata. Antes da administração de lovastatina a pacientes em estudos clínicos, foi observada alta incidência de alterações do cristalino. Nestes estudos, houve tanto aumento quanto diminuição de prevalência relatada de opacidades no exame final (5 a 15 meses após o início do tratamento), que não foram notadas no exame inicial. Por outro lado, 45 pacientes tiveram opacidades notadas no exame inicial, que não foram vistas no exame final.

Opacidades Lenticulares

Número de pacientes: 431			
Inicial	Novas	Perdidas	Exame final (%)
147 (34,1%)	34	45	136 (31,6%)

Estes dados não indicaram um efeito adverso da lovastatina no cristalino humano. Entretanto, por causa da alta prevalência de anormalidades lenticulares nesta população de pacientes, os doentes colocados sob terapia com lovastatina devem ser submetidos a exames oculares antes ou logo após o início do tratamento e depois, conforme apropriado.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica: em pacientes com a rara hipercolesterolemia familiar homozigótica, MINOR Lovastatina é menos eficaz, possivelmente porque esses pacientes não têm receptores funcionais de LDL. MINOR Lovastatina parece causar mais aumentos de transaminases nestes pacientes homozigóticos (veja EFEITOS COLATERAIS).

Hipertrigliceridemia: MINOR Lovastatina tem efeito moderadamente redutor dos triglicerídios e não é indicado para a hipertrigliceridemia, quando esta for a anormalidade mais importante (isto é, hiperlipidemia tipos I, IV e V).

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

MINOR Lovastatina é contra-indicado na gravidez. A aterosclerose é um processo crônico e a descontinuação de agentes hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pequeno impacto no resultado do tratamento a longo prazo de hipercolesterolemia primária. Ademais, o colesterol e outros produtos de biossíntese do colesterol são componentes essenciais para o desenvolvimento do feto, incluindo síntese de esteróides e das membranas celulares. Em virtude da capacidade dos inibidores da HMG-CoA redutase, tais como MINOR Lovastatina , de diminuir a síntese do colesterol e possivelmente de outros produtos da cadeia biossintética, MINOR Lovastatina pode causar dano fatal se administrado a uma gestante (veja CONTRA-INDICAÇÕES). MINOR (Lovastatina) deve ser administrado a mulheres férteis somente quando as pacientes não tiverem intenção de conceber. Se a paciente ficar grávida enquanto estiver usando o medicamento, MINOR (Lovastatina) deve ser descontinuado e a paciente avisada dos riscos potenciais para o feto.

Não se sabe se MINOR Lovastatina é excretado no leite humano. Em virtude de muitas drogas serem excretadas no leite e por causa do seu potencial para reações graves em lactentes, as pacientes que usam MINOR Lovastatina não devem amamentar suas crianças (veja CONTRA-INDICAÇÕES).

USO PEDIÁTRICO

A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas.

USO EM IDOSOS

Em um estudo controlado com pacientes idosos, com idade acima de 60 anos, a eficácia pareceu ser semelhante àquela vista na população geral e não houve aumento aparente na frequência de achados adversos clínicos e laboratoriais.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas imunossupressoras, genfibrozila, niacina (ácido nicotínico), eritromicina: veja PRECAUÇÕES - Efeitos Musculares.

Derivados de cumarínicos: Quando lovastatina e anticoagulantes cumarínicos são administrados concomitantemente, o tempo de protrombina pode aumentar em alguns pacientes. Nos indivíduos que já tomam anticoagulantes, o tempo de protrombina deve ser determinado antes de iniciar a lovastatina e, depois, com a periodicidade recomendada para os pacientes tratados com cumarínicos.

Antipirina: a antipirina (dipirona ou pirazolona) é um modelo para as drogas metabolizadas pelo sistema de enzimas microsossomais hepáticas (sistema de citocromo P450). Em virtude de MINOR Lovastatina não ter qualquer efeito na farmacocinética de antipirina, não se esperam interações com outras drogas metabolizadas por este mecanismo.

Propranolol: em voluntários normais, não houve interação farmacocinética ou farmacodinâmica clinicamente significativa com administração concomitante de doses únicas de MINOR Lovastatina e propranolol.

Digoxina: em pacientes com hipercolesterolemia, a administração concomitante de MINOR Lovastatina e digoxina não teve efeito nas concentrações plasmáticas desta última.

Outras terapias concomitantes: em estudos clínicos, MINOR Lovastatina foi usado concomitantemente com beta-bloqueadores, bloqueadores de entrada de cálcio, diuréticos e antiinflamatórios não hormonais, sem evidências de interações adversas clinicamente significativas.

REAÇÕES ADVERSAS

MINOR Lovastatina é geralmente bem tolerado; para maior parte dos pacientes, os efeitos colaterais foram leves e transitórios.

Em estudos clínicos controlados, os efeitos colaterais (considerados possíveis, prováveis ou definidamente ligados à droga) que ocorreram com frequência maior do que 1% foram: flatulência, diarreia, constipação, náuseas, dispepsia, tonturas, visão embaçada, cefaléia, câibras e mialgias, erupções cutâneas e dor abdominal. Os pacientes que receberam medicamentos controle ativos tiveram incidência igual ou maior de queixas gastrointestinais. Outros efeitos colaterais que ocorreram com incidências de 0,5 a 1% foram: fadiga, prurido, boca seca, insônia, alterações do sono e disgeusia. Raramente ocorreram: hepatite, síndrome de hipersensibilidade, eritema multiforme, necrólise epidérmica torácica, miopatia e rabdomiólise.

Em um estudo clínico expandido de 48 semanas com lovastatina, comparando-a com placebo, as experiências adversas relatadas foram semelhantes àsquelas dos estudos iniciais, e a incidência com droga e placebo não foi estatisticamente diferente. Os seguintes efeitos colaterais foram relatados desde que o medicamento começou a ser comercializado: hepatite, icterícia colestática, vômitos, anorexia, parestesias, distúrbios psíquicos (incluindo ansiedade), eritema multiforme (incluindo síndrome de Stevens-Johnson) e necrólise epidérmica tóxica.

Foi relatada raramente uma síndrome aparentemente de hipersensibilidade, que inclui uma ou mais das seguintes características: anafilaxia, angioedema, síndrome semelhante ao lupus eritematoso , polimialgia reumática, trombocitopenia, vasculite, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, fator antinúcleo positivo, VHS elevada, artralgias, artrite, urticária, astenia, fotossensibilidade, febre, rubor facial, calafrios, dispnéia e mal-estar.

Relação causal desconhecida: foi relatada neuropatia periférica em um paciente, mas não foi estabelecida relação de causa e efeito com MINOR Lovastatina . Medidas de resposta visual evocada, condução nervosa e eletromiografia foram realizadas em mais de 30 pacientes recebendo **MINOR Lovastatina** , sem evidência de efeito neurotóxico.

Achados laboratoriais: raramente foram relatados aumentos importantes e persistentes

das transaminases séricas (veja PRECAUÇÕES); entretanto, as alterações dos testes de função hepática incluindo elevação de fosfatase alcalina e bilirrubina têm sido leves e transitórias. Aumentos nos níveis de CPK (atribuíveis à fração não cardíaca de CPK) foram relatados. Estes têm sido geralmente leves e transitórios, raramente sendo reportadas elevações intensas (veja PRECAUÇÕES - Efeitos Musculares).

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

O paciente deve ser colocado em uma dieta padrão redutora de colesterol, antes de receber MINOR Lovastatina e deve continuar a dieta durante a terapia medicamentosa.

A dose inicial recomendada é 20 mg, uma vez ao dia, administrados com a refeição noturna. Doses diárias únicas dadas com a refeição noturna foram mais eficazes do que a mesma dose dada na refeição matinal, talvez porque o colesterol seja sintetizado principalmente à noite. Em pacientes com hipercolesterolemia leve a moderada, a dose inicial pode ser de 10 mg/dia. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos em intervalos não menores do que 4 semanas, até o máximo de 80 mg por dia, em dose única ou em doses dividida nas refeições diurna e noturna.

As doses divididas (duas vezes ao dia) tendem a ser ligeiramente mais eficazes do que doses diárias únicas.

Em pacientes que usam drogas imunossupressoras concomitantemente com lovastatina, a dose máxima recomendada é de 20 mg/dia (veja PRECAUÇÕES - Efeitos Musculares).

A posologia do MINOR Lovastatina deve ser reduzida se os níveis de LDL-colesterol caírem abaixo de 75 mg/dl (1,94 mmol/l) ou se o colesterol plasmático total cair a menos do que 140 mg/dl (3,6 mmol/l).

Terapia concomitante: MINOR Lovastatina é eficaz isolado ou associado a seqüestradores de sais biliares.

Posologia na insuficiência renal: MINOR Lovastatina não sofre excreção renal significativa; portanto, modificações posológicas não devem ser necessárias em pacientes com insuficiência renal moderada.

SUPERDOSE

Devem ser adotadas medidas gerais e a função hepática deve ser monitorizada.

Cinco voluntários humanos receberam doses de até 200 mg de lovastatina em dose única, sem efeitos adversos clinicamente significativos. Alguns poucos casos de superdose acidental foram relatados; nenhum paciente teve qualquer sintoma específico e todos recuperaram-se sem seqüelas. A maior dose ingerida foi de 5-6 g.

Até que se obtenha mais experiência, não há tratamento específico recomendado para a superdose de MINOR Lovastatina .

A eliminação dialítica da lovastatina e seus metabólitos no homem não é conhecida no presente.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



ECG, cardiopatia isquêmica com ou sem síndrome anginosa, seqüelas de infarto do miocárdio. Na profilaxia e tratamento da síndrome de Wolff-Parkinson-White.

CONTRA-INDICAÇÕES

Bradicardias sinusiais, bloqueio sinoatrial, excitabilidade atrial ou ventricular associada a bloqueio atrioventricular, hipotensão arterial grave. Gravidez, salvo em casos excepcionais, em razão do risco tireoidiano fetal. Hiper e hipotireoidismo.

PRECAUÇÕES

Devido à presença de iodo na fórmula, o tratamento de pacientes com antecedentes tireoidianos pessoais e familiares, se for necessário, deve ser feito com posologia mínima ativa sob supervisão médica. Deve-se evitar associações com IMAO e betabloqueadores e ter cautela no emprego com outros antiarrítmicos.

Microdepósitos de córnea; alterações de visão:

Os microdepósitos de córnea aparecem na maioria dos adultos tratados com amiodarona e podem em um pequeno número de pacientes produzir sintomas, tais como, halos visuais ou visão borrada. Esses microdepósitos de córnea são inteiramente reversíveis após redução da dose ou interrupção de tratamento. Microdepósitos de córnea assintomáticos não são, portanto, razão para reduzir a dose ou interromper o tratamento.

Fotossensibilidade

Reações de fotossensibilidade induzida pela amiodarona já foram relatadas. Assim, recomenda-se aos pacientes em tratamento o uso de cremes à base de filtros-solares ou proteção com roupa das regiões do corpo expostas ao sol.

Anormalidades Tireoideanas

Como amiodarona libera iodo inorgânico no organismo, pode causar hipo ou hipertireoidismo. Assim, a função tireoideana deverá ser estudada antes do início do tratamento e, periodicamente, durante a terapêutica, particularmente em pacientes idosos, e em pacientes com disfunção tireoideana.

Distúrbios Eletrolíticos

Uma vez que as drogas antiarrítmicas podem ser ineficazes, ou mesmo arritmogênicas em pacientes com hipocalemia, qualquer deficiência de potássio ou magnésio, deverá ser corrigida antes de iniciar-se o tratamento com amiodarona.

ADVERTÊNCIA

Amiodarona pode causar uma síndrome clínica de dispnéia progressiva e tosse acompanhada por alterações funcionais radiográficas e patológicas mostrando um processo intersticial pulmonar, algumas vezes denominado alveolite ou pneumonite intersticial. A freqüência desta reação é geralmente reduzida e ocorre em pacientes quando em tratamento por mais de um ano. Esta síndrome é usualmente reversível quando amiodarona é descontinuada ou quando tratada com terapia esteróide, mas alguns casos severos e até fatais já foram relatados na literatura médica mundial. Assim, qualquer sintoma respiratório novo em paciente sob tratamento com amiodarona, deve sugerir a possibilidade de uma reação adversa pulmonar, sendo necessário a avaliação clínica da função pulmonar. Quando o paciente é submetido a tratamento prolongado, recomenda-se a avaliação pulmonar periódica cada 3 a 6 meses.

Exacerbação de Arritmias

Amiodarona, do mesmo modo que outros agentes antiarrítmicos, pode causar exacerbações sérias da arritmia presente. Tal tipo de exacerbação pode incluir fibrilação ventricular, taquicardia ventricular incessante, aumento da resistência à cardioversão e taquicardia ventricular polimórfica associada com prolongamento de QT (Torsade de Pointes).

Alterações Hepáticas

Elevações nos níveis de enzimas hepáticas podem ocorrer em pacientes submetidos à terapia com amiodarona, em geral não acompanhados de sintomatologia clínica. Se este aumento exceder a três vezes os níveis normais a redução de dosagem ou a suspensão do tratamento com amiodarona deve ser considerada.

As reações colaterais da amiodarona são mais comuns em pacientes submetidos a doses mais elevadas (400 mg por dia ou mais). Assim, para reduzir a ocorrência das reações adversas, o médico deve fazer todo esforço no sentido de estabelecer a dose efetiva mais baixa possível para cada paciente em específico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Digitálicos

O uso de amiodarona em pacientes recebendo terapêutica digitálica, usualmente produz aumentos da concentração sérica do digital. Assim, ao iniciar a terapêutica com amiodarona, a dose da terapia digitálica deve ser reduzida em aproximadamente 50% ou suspensa.

Anticoagulantes

A potenciação da resposta anticoagulante do tipo warfarin já foi reportada em pacientes usando amiodarona. Portanto, recomenda-se a redução em um terço a 50% na dose do anticoagulante, bem como a freqüente monitoração no tempo de protrombina em pacientes usando amiodarona.

EFEITOS COLATERAIS

Efeitos gastrintestinais como gastrites, náuseas e vômitos e, ainda, fotodermatoses são raros na posologia habitual. Nos casos de aplicação endovenosa direta, eventualmente podem aparecer hipotensão transitória, sensação de calor, sudoreses e náuseas. Hipertireoidismo, hipotireoidismo. Opacificação da córnea (microdepósitos) pode ocorrer, sendo, no entanto, inteiramente reversível e não acarretando distúrbios funcionais da visão. O uso de colírios contendo derivados metilcelulósicos pode diminuir ou mesmo prevenir o aparecimento deste quadro clínico.

Reações do tipo fadiga, mal-estar, tremores, movimentos involuntários e redução na coordenação motora, são reações comuns, mas não significando razão clínica para interrupção do tratamento e, em geral, melhoram com a redução da dose.

POSOLOGIA

Comprimidos

Dose inicial: 1 comprimido 3 vezes por dia, durante 8 a 10 dias consecutivos.
Dose de manutenção: 1 comprimido por dia, ou a critério médico. A cada semana, o tratamento pode ser interrompido por 2 dias (fins de semana).
A dose máxima diária é de 6 comprimidos (1.200 mg).

Ampolas

Aplicação endovenosa direta: 5 mg/kg de peso corporal. Em média 2 a 3 ampolas por via endovenosa com duração não inferior a 30 segundos.

Perfusão endovenosa contínua: 5 mg/kg de peso corporal. A diluição deve ser feita na proporção de 1 ampola para cada 125 ml de solução glicosada isotônica, durante 20 minutos a 2 horas. Esta dose poderá ser repetida nas 24 horas, até um total de 8 ampolas (1.200 mg). Após obter-se melhora clínica, a terapêutica deve ser substituída por miodaron comprimidos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0014
Resp.Téc.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF SP-3544

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(cod. Nifelat)



NIFELAT

Nifedipina e atenolol
10 / 25 mg e 20 / 50 mg
Cápsulas

USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Cápsulas 10/25 mg - Caixas com 28 unidades.

Cápsulas 20/50 mg - Caixas com 28 unidades.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 10/25 mg contém:
Nifedipina (microcomprimido na forma retard) 10 mg
Atenolol 25 mg
Excipiente q.s.p. 1 cápsula

Cada cápsula de 20/50 mg contém:
Nifedipina (microcomprimido na forma retard) 20 mg
Atenolol 50 mg
Excipiente q.s.p. 1 cápsula

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- . Proteja o medicamento do calor, da luz e da umidade.
- . Prazo de validade: vide cartucho. Não tome este medicamento ou qualquer outro após a data de vencimento.
- . **NIFELAT** contém duas substâncias que atuam em conjunto baixando a pressão elevada e reduzindo os sintomas de angina de peito. **NIFELAT** age durante 24 horas após ser ingerido.
- . Caso ocorra gravidez durante o tratamento com este medicamento informe seu médico.
- . Siga corretamente a forma de usar recomendada pelo médico. Não interrompa ou associe outros remédios para baixar a pressão sem orientação médica.
- . Se durante o tratamento aparecerem reações desagradáveis como sensação de pressão na cabeça, náuseas, rubor e/ou sensação de calor na face, informe seu médico. Estes sintomas em geral desaparecem após 72 horas.

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

A Nifedipina, composto dihidropiridínico, é o mais potente antagonista do cálcio e seu mecanismo de ação baseia-se no bloqueio da passagem do cálcio dos espaços extracelulares para as fibras do miocárdio e dos músculos vasculares com conseqüente diminuição da contratilidade. Como efeito dessa ação ocorre a vasodilatação da rede coronariana com maior oferta de oxigênio ao miocárdio, bem como diminuição da resistência vascular periférica, devido à vasodilatação sistêmica, baixa da pressão arterial, aumento de débito cardíaco e ligeiro aumento da frequência cardíaca. O Atenolol é um beta-bloqueador cardiosseletivo beta 1, que não possui atividade simpaticomimética nem atividade estabilizadora de membrana. Sua longa meia-vida plasmática permite a terapêutica em dose única diária na maioria dos pacientes. Estudos clínicos indicaram que o Atenolol é totalmente compatível com outros agentes anti-hipertensivos como antagonistas do cálcio e diuréticos.

A associação do Atenolol e Nifedipina produz efeitos antianginosos superiores aos

verificados com cada agente isolado. O aumento reflexo da frequência cardíaca provocado pela Nifedipina é contrabalanceado pelo Atenolol e ocorre idêntico efeito quanto ao aumento do tonus do sistema nervoso simpático. De outro lado, a tendência dos beta-bloqueadores em aumentar a resistência vascular coronariana é atenuada pela manifestação induzida pela Nifedipina.

INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial e/ou insuficiência coronariana.

CONTRA-INDICAÇÕES

Bloqueio aurículo-ventricular de 2º e 3º graus, bloqueio sinoatrial, síndrome do 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



NITRENCORD 10 e 20 mg - comprimidos

NITRENDIPINA

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 10 mg: caixas com 30 comprimidos.
Comprimidos 20 mg: caixas com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido **NITRENCORD** 10 mg contém:
Nitrendipina 10 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido **NITRENCORD** 20 mg contém:
Nitrendipina 20 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- . Este medicamento destina-se ao tratamento da hipertensão arterial.
- . Conserve o medicamento sempre em lugar seco e escuro.
- . **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**
- . Informe ao médico se durante o tratamento houver ocorrência de gravidez.
- . Use este medicamento sempre sob prescrição médica e informe-o caso apareçam reações desagradáveis. Seja cuidadoso ao dirigir ou operar máquinas.
- . **NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

NITRENCORD tem como princípio ativo a nitrendipina, derivado diidropiridínico, com potente ação inibidora do influxo de cálcio nas membranas de células musculares lisas dos vasos periféricos, razão de sua importante atividade anti-hipertensiva e vasodilatadora. Cerca de 80% da dose oral são absorvidos. Atinge concentração plasmática máxima dentro de uma a duas horas.

Manifesta efeito máximo dentro de quatro horas.
Liga-se fortemente (98%) às proteínas plasmáticas. Apresenta meia-vida entre 12 e 24 horas.
Concentração plasmática e meia-vida de eliminação aumentam nos pacientes com doença hepática.
Sofre biotransformação hepática extensa, por desidrogenação a análogo da piridina, cisão dos grupos éster por hidrólise a ácidos carboxílicos e hidroxilação dos grupos metílicos com conjugação subsequente na bile.
Aproximadamente 11% de uma dose são excretados pela urina e 77% pelas fezes como metabólitos polares inativos, 96 horas após administração da dose oral; menos de 0,1% é eliminado na forma inalterada pela urina.
Depuração 81 a 87 l/h.

INDICAÇÕES

NITRENCORD está indicado no tratamento da hipertensão arterial, devido à sua importante atividade vasodilatadora, e conseqüente redução da resistência arterial periférica. Na insuficiência coronariana aguda e crônica, na angina e no pós-infarto do miocárdio.

CONTRA-INDICAÇÕES

NITRENCORD é contra-indicado durante a gravidez e no período de lactação. Em indivíduos com hipersensibilidade à nitrendipina. Em crianças.

PRECAUÇÕES

Em pacientes com hiperatividade adrenérgica, a administração de doses elevadas de **NITRENCORD** deverá ser associada a um tratamento beta-bloqueador. A interrupção do tratamento leva ao aumento da pressão arterial a níveis anormalmente elevados. A ingestão concomitante de bebidas alcoólicas pode comprometer a capacidade de reação. Em virtude das reações individuais possíveis, convém chamar a atenção dos condutores e operadores de máquinas no início do tratamento, ou de indivíduos idosos que ingiram simultaneamente álcool, bem como dos portadores de insuficiência hepática e daqueles já tratados com anti-hipertensivos. Deve-se reduzir a dose nos idosos, na insuficiência hepática e nos hipertensos já tratados com outros anti-hipertensivos. Não se recomenda o uso pediátrico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito anti-hipertensivo da nitrendipina pode ser potencializado por outras drogas anti-hipertensivas, por exemplo, beta-bloqueadores. Tratamento com glicosídeos cardíacos pode ser iniciado e permanecer durante a administração de nitrendipina, embora em alguns casos tenha sido observada a concentração sérica do glicosídeo aumentada. É, portanto, conveniente observar a ocorrência de sintomas de uma superdosagem de digoxina. O efeito anti-hipertensivo de nitrendipina pode ser potencializado também pela administração de outros antagonistas do cálcio. A cimetidina pode aumentar a biodisponibilidade da nitrendipina.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ocorrem predominantemente no início do tratamento e geralmente são leves e transitórias (cedem sem a necessidade de interrupção do tratamento). Cefaléia, flush e sensação de calor podem ocasionalmente ocorrer em consequência do importante efeito vasodilatador da nitrendipina. É também responsável pelo edema dos membros inferiores, decorrente da dilatação dos vasos, e não de uma descompensação cardíaca ou insuficiência renal. Em casos isolados, foram observadas náuseas, tontura, cansaço, reações cutâneas e palpitações. Dores torácicas (sob certas circunstâncias tipo anginosa) podem desenvolver-se em casos extremamente raros, 15 a 30 minutos após a administração de nitrendipina e impõem a suspensão do tratamento. Em tratamento prolongados poderão surgir cefaléias e ligeiras palpitações que cedem sem a necessidade de interrupção do tratamento. Em doses elevadas **NITRENCORD** pode originar um aumento da frequência e débito cardíaco. A interrupção abrupta do tratamento pode causar o efeito rebote.

POSOLOGIA

A dosagem deve ser orientada de acordo com a gravidade da doença em cada caso individual. Recomenda-se iniciar o tratamento com 10 ou 20 mg pela manhã, após o jejum. Se o efeito anti-hipertensivo não for satisfatório, a dose poderá ser aumentada para até 40mg, divididos em duas tomadas, pela manhã e à noite. Aumentos maiores da dose são perfeitamente possíveis, embora, em vista dos efeitos colaterais que possam ocorrer (no caso de ingestão de doses excessivamente altas), seja preferível associar a nitrendipina com outras drogas anti-hipertensivas, como beta-bloqueadores. As contra-indicações relativas a estas substâncias devem ser lembradas. Entre 2 e 4 semanas é freqüentemente possível reduzir a dosagem. Em casos de reações adversas severas, preconiza-se a administração lenta, sob vigilância. **Crianças:** não há até o momento experiência pediátrica com **NITRENCORD** e, por este motivo, não se recomenda a sua administração a crianças. **Idosos:** as dosagens podem ser reduzidas, especialmente em pacientes com função renal comprometida. Pacientes idosos podem responder a doses de 5 a 10 mg. Insuficiência renal: recomenda-se que a dose seja ajustada nos casos de grave insuficiência renal.

SUPERDOSAGEM

Considerando ser este um novo medicamento, a sintomatologia em caso de superdosagem ainda não é conhecida. Diante dos riscos de intoxicações, tais como hipotensão severa acompanhada de taquicardia, as medidas recomendadas são as seguintes: lavagem

gástrica e acompanhamento em unidade de tratamento intensivo; em caso de intoxicação aguda, uma perfusão de gluconato de cálcio parece indicada.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICAS

MS-1213.0043
Resp.Téc.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF SP-3544
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.
Laboratórios Biosintética Ltda.
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CGC nº 53.162.095/0001-06|
Indústria Brasileira



(20xrc01)



OXCORD RETARD

Nifedipina
20 mg
Comprimidos revestidos
Uso adulto

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 20 mg. Embalagens com 30 e 60 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de OXCORD Retard 20 mg contém:
Nifedipina 20 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Excipientes: amido, lactose, eudragit, encompress, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio e estearato de magnésio e polycoat)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

OXCORD RETARD NÃO DEVE SER SUBSTITUÍDO PELO PRODUTO OXCORD SEM QUE HAJA ESTRITA RECOMENDAÇÃO MÉDICA.

Ação esperada do medicamento : Oxcord retard está indicado para o tratamento da hipertensão arterial, na doença arterial coronariana e para a angina crônica estável.
Cuidados de armazenamento : Conservar ao abrigo do calor excessivo (até 25C), da umidade e da luz.
Prazo de validade : 3 anos. Não use o medicamento se o seu prazo de validade estiver vencido, o que pode ser verificado na embalagem externa do produto.
Gravidez e lactação : Oxcord retard **não** deve ser utilizado durante a gravidez e na lactação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez, ou se estiver amamentando na vigência do tratamento ou após o seu término.
Cuidados de administração : Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Interrupção do tratamento : Geralmente, não há cuidados especiais para a interrupção do tratamento, porém, recomenda-se a redução gradual das doses. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Reações adversas : Embora ocasionais, podem ocorrer no início do tratamento: cefaléia, rubor facial, sensações de pressão na cabeça e/ou calor no rosto, edema nos membros, náuseas, vertigens e mal-estar gástrico que geralmente, desaparecem com o transcorrer do tratamento ou que desaparecem com a interrupção deste. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Contra-indicações e Precauções : Conhecida alergia a nifedipina, infarto agudo do miocárdio, problemas valvulares cardíacos, angina progressiva e angina pós-infarto, queda significativa da pressão, durante a gravidez e lactação.
No início do tratamento ou durante a mudança de doses pode ocorrer redução da capacidade de dirigir ou de operar máquinas.

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

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Mecanismo de ação:
OXCORD (nifedipina), é um derivado diidropiridínico, que inibe o influxo do íon cálcio através da membrana celular, nas células musculares lisas vasculares e no músculo cardíaco (também chamado de bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista de cálcio).
A liberação da substância ativa no organismo de forma prolongada permite a manutenção de níveis constantes de sua atividade, com administrações a intervalos de até 12 horas. O mecanismo pelo qual a nifedipina reduz a pressão arterial, envolve a vasodilatação arterial periférica e conseqüentemente a redução na resistência vascular periférica, cujo aumento é a causa fundamental

da hipertensão. A nifedipina dilata as artérias e arteríolas coronarianas tanto nas regiões normais como nas isquêmicas, e é um inibidor potente do espasmo coronariano espontâneo ou induzido por ergonovina, atuando, portanto, tanto na melhora da distribuição do oxigênio (vasoespasmo), como na redução de sua utilização (controle da hipertensão).

A nifedipina é rápida e completamente absorvida após administração oral. A concentração plasmática máxima é alcançada após 1,5 à 4,2 h, após a ingestão, com a formulação de liberação lenta (retard). A ingestão concomitante de alimentos retarda, mas não reduz a absorção.

A nifedipina é metabolizada no fígado para metabólitos inativos solúveis em água, dos quais aproximadamente 80% são eliminados pela via renal. Apenas traços (menos de 0,1% da dose de nifedipina) podem ser detectados na urina, na forma inalterada (não metabolizada).

Portanto, a farmacocinética da nifedipina não é significativamente influenciada pelo comprometimento renal, não existem relatos de alterações significativas na farmacocinética da nifedipina nos pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial. Porém, uma vez que a biotransformação hepática está diretamente envolvida no processo, a farmacocinética da nifedipina pode estar alterada em pacientes com insuficiência hepática crônica.

INDICAÇÕES

Oxcord retard está indicado para o tratamento da hipertensão arterial e na doença arterial coronariana para a angina crônica estável.

CONTRA-INDICAÇÃO

Conhecida hipersensibilidade a nifedipina, hipotensão excessiva, durante a gravidez e lactação.

PRECAUÇÕES

A nifedipina deve ser administrada com cuidado em pacientes com infarto agudo do miocárdio, angina progressiva e angina pós-infarto, em pacientes acometidos de doença arterial coronariana obstrutiva severa pois têm desenvolvido de forma bem documentada aumento na frequência cardíaca, duração e/ou severidade da angina ou do infarto na introdução do tratamento com nifedipina ou quando se aumenta a dosagem. O mecanismo deste efeito ainda não está bem estabelecido. Na estenose aórtica significativa o uso de nifedipina; como qualquer vasodilatador arterial; deve ser evitado e pode levar a quadros de insuficiência cardíaca.

Embora o "efeito rebote" não tenha sido relatado com a suspensão abrupta da nifedipina, é recomendada a redução gradual da sua dose. \

O seu uso em diabéticos pode requerer maior controle da glicemia, devido a um possível efeito hiperglicemiante do produto. O início do tratamento, a mudança de doses ou a ingestão simultânea de bebidas alcoólicas podem reduzir a capacidade de dirigir ou de controlar máquinas (vide reações adversas).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito anti-hipertensivo da nifedipina pode ser potencializado por outras drogas anti-hipertensivas. A administração da nifedipina em associação com beta-bloqueadores deve ser cuidadosa, pois pode ocasionar hipotensão arterial excessiva e até mesmo insuficiência cardíaca congestiva em casos isolados.

O efeito anti-hipertensivo da nifedipina pode ser potencializado pela administração de cimetidina e de forma não significativa pela ranitidina, este efeito está relacionado com o nível sérico aumentado da nifedipina devido a inibição do citocromo P450 pela cimetidina. O citocromo P 450 é provavelmente o responsável pelo metabolismo de 1ª passagem da nifedipina.

Associação de nifedipina com digoxina pode levar a aumento dos níveis plasmáticos da digoxina, e a associação com quinidina está associada a uma queda nos níveis plasmáticos da quinidina. Portanto a adição ou a interrupção da nifedipina ao tratamento com quinidina e/ou digoxina podem exigir o ajuste de suas doses e a monitorização de seus efeitos.

REAÇÕES ADVERSAS

Quando presentes, sua incidência é maior no início do tratamento e em geral são leves e transitórias; tais como cefaléia, rubor facial e sensação de calor. Com menor incidência, outras reações foram descritas de forma transitória ou que regrediram com a interrupção do tratamento, tais como: náuseas e diarreia, tonturas, cansaço, reações dérmicas (prurido, urticária, rash cutâneo e dermatite esfoliativa), parestesia, hipotensão grave, taquicardias, palpitações, ginecomastia, hiperplasia gengival, alterações da função hepática (traduzidas por coléstase intra-hepática e aumento das transaminases), mialgia e tremor das extremidades.

Edema dos membros inferiores podem se desenvolver como resultado da vasodilatação predominante dos vasos arteriais.

Reações à droga que variam em intensidade, de indivíduo à indivíduo , podem reduzir a capacidade de dirigir ou de controlar máquinas, sobretudo no início do tratamento, quando forem necessários ajustes na doses ou com a ingestão simultânea de bebidas alcoólicas.

POSOLOGIA

A dose deve ser ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente. Porém, recomenda-se iniciar o tratamento com um comprimido de 20 mg/dia a cada 12 horas. Se doses diárias mais elevadas forem necessárias, pode-se aumentar a dose diária de Oxcord retard para até 3 comprimidos de 20mg/ dia tomados em intervalos de 8 horas.

SUPERDOSE

Geralmente a superdose com nifedipina leva a hipotensão pronunciada, necessitando de suporte cardiovascular ativo que inclui a monitorização da função cardiovascular e respiratória, elevação dos membros inferiores, infusão cautelosa de cálcio, agentes pressóricos e fluidos. Como a nifedipina apresenta uma alta ligação protéica, a dialise não parece ter muito benefício, entretanto a plasmaferese pode ser útil.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0016
Resp.Téc.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF/SP 3544
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Laboratórios Biosintética Ltda.

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



nicotinell TTS®

S(-)-nicotina

TERAPIA AUXILIAR NO ABANDONO DO TABAGISMO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Sistema terapêutico e transdérmico: Nicotinell TTS 10, Nicotinell TTS 20, Nicotinell TTS 30. Caixas com 20 sistemas.

COMPOSIÇÃO

Os sistemas terapêuticos de Nicotinell TTS 10, 20 e 30, contém, respectivamente, 17,5mg, 35mg e 52,5mg de S(-)-nicotina e liberam 7mg, 14mg e 21mg de substância ativa em 24 horas.

USO ADULTO

MODO DE AÇÃO

Farmacodinâmica: A S(-)-nicotina age primeiramente nos receptores colinérgicos do tipo nicotínico do sistema nervoso periférico e do central. Para muitos efeitos, baixas doses de S(-)-nicotina tem uma ação estimulante e elevadas doses, um efeito depressor. A administração intermitente de S(-)-nicotina afeta as vias neuro-hormonais e resulta na liberação de acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, vasopressina, beta-endorfinas, hormônio de crescimento, cortisol e ACTH. Esses neurorreguladores podem estar envolvidos em alguns comportamentos relatados e nos efeitos subjetivos do ato de fumar. O desempenho melhorado de alguns parâmetros, tais como tamborilar os dedos, foi demonstrado após administração de nicotina em fumantes abstinentes durante a noite. As ações da nicotina no homem são complexas, dependem da dose, da taxa de liberação, do tônus autonômico prevalente, de variação individual e da exposição prévia (tolerância). Os efeitos cardiovasculares da S(-)-nicotina são devidos ao estímulo do sistema nervoso simpático, periférico e central. Por exemplo: concentrações de nicotina encontradas durante o ato de fumar causam aumento da frequência cardíaca, da pressão sistólica e diastólica e causam também vasoconstrição cutânea. A tolerância parcial ou total a alguns efeitos da nicotina é desenvolvida rapidamente: uma segunda infusão, após 60 ou 120 minutos, resulta em menor aceleração da frequência cardíaca e em menores efeitos subjetivos do que a infusão inicial, apesar das elevadas concentrações venosas de nicotina. Ao se administrar a segunda infusão, após 120 minutos, a resposta é a mesma do que aquela obtida após a infusão inicial. A aplicação de Nicotinell TTS (20 cm²) a fumantes abstinentes durante a noite, resultou em pequenos aumentos na média da frequência cardíaca (até 6 batimentos/minuto), pequenos aumentos na pressão sanguínea sistólica e diminuição no volume de ejeção. As alterações na frequência cardíaca e no volume de ejeção estiveram presentes até 10 dias após a aplicação repetida, tendo sugerido que não houve desenvolvimento de tolerância completa aos efeitos da nicotina. Os efeitos foram menores em magnitude do que os produzidos pela fumaça do cigarro, enquanto que não se observaram alterações na temperatura da pele ou no fluxo sanguíneo, quando comparados com o controle de placebo. Durante a retirada do fumo, foram observados sintomas tais como ansia, irritabilidade, frustração, agressividade, agitação, tensão, ansiedade, sensação de fome, aumento de peso, dificuldade de concentração e distúrbios do sono. Durante ensaios clínicos controlados duplo-cegos contra placebo, a reposição de nicotina com Nicotinell TTS nas primeiras semanas ou meses após se parar de fumar aumentou as chances de êxito na abstinência, com ou sem técnicas de suporte. Há também uma forte tendência na redução dos sintomas de abstinência.

Farmacocinética: A nicotina é rapidamente absorvida através da pele e passa para a circulação sistêmica. O perfil de absorção, após uma aplicação única de Nicotinell TTS em fumantes saudáveis abstinentes (pessoas submetidas a terapia para parar de fumar com o sistema), mostra um retardo inicial de 1 a 2 horas, seguido de um aumento progressivo nas concentrações plasmáticas, sendo o platô atingido cerca de 8 a 10 horas após a aplicação. Depois da remoção do sistema, as concentrações plasmáticas declinam mais lentamente do que poderia ser previsto pela meia-vida de eliminação de 2 horas para este fármaco, pós infusão intravenosa. Cerca de 10% da quantidade total de nicotina que atinge a circulação é liberada da pele após remoção do sistema de 30 cm². A área sob a curva (AUC 0 a 24 h) variou na proporção de liberada por Nicotinell TTS, que por sua vez, depende do tamanho do sistema. Em comparação com a infusão I.V., 76,8% da nicotina liberada tornam-se sistematicamente disponíveis. Com a aplicação repetida de Nicotinell TTS 20 e 30 cm², as médias mínimas e máximas das concentrações plasmáticas no "stady state" foram 7,1 ng/ml e 12,0 ng/ml para o sistema de 20 cm² e 10,3 ng/ml e 17,7 ng/ml para o sistema de 30 cm². Estas concentrações plasmáticas estavam dentro do intervalo observado durante o ato de fumar moderado. Análises do conteúdo do fármaco residual no sistema usado por 24 horas indicam que a liberação total do fármaco na circulação varia individualmente. Entretanto, a variabilidade intra-individual na quantidade de nicotina liberada é pequena, indicando elevado nível de consistência no desempenho do sistema durante a aplicação diária de Nicotinell TTS. A S(-)-nicotina é amplamente distribuída pelo corpo, com um volume de distribuição de aproximadamente 180 litros. O fármaco atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta e é também encontrada no leite materno. A ligação da

nicotina às proteínas plasmáticas é desprezível, sendo menor que 5%. O clearance plasmático total da nicotina varia de 0,92 a 2,43 litros/min. A eliminação ocorre principalmente pelo metabolismo por via hepática e os principais metabólitos são cotinina e nicotina-1'-N-óxido. A cotinina é metabolizada numa extensão mais ampla; entretanto, alguns metabólitos da nicotina não foram identificados até o presente. Somente pequenas quantidades de nicotina são eliminadas sob a forma inalterada pela via renal. Há uma considerável variabilidade individual na distribuição, no metabolismo e na biodisponibilidade da nicotina dos cigarros, das cápsulas e gomas. Nenhum dos principais metabólitos é considerado como sendo farmacologicamente ativo. A excreção renal da nicotina é pH dependente, sendo desprezível sob condições alcalinas.

INDICAÇÕES

Tratamento da dependência a nicotina, como um auxiliar no abandono do cigarro.

CONTRA-INDICAÇÕES

Não-fumantes, crianças ou fumantes ocasionais (ver "Advertências"), Mulheres grávidas ou que estejam amamentando (ver "Gravidez e lactação"). Infarto agudo do miocárdio, angina pectoris instável ou agravada, arritmias cardíacas graves, acidente cerebrovascular recente, dermatoses que podem complicar a terapia com o sistema e hipersensibilidade conhecida à nicotina.

PREUCAÇÕES

Os pacientes em tratamento devem parar de fumar completamente durante a terapia com Nicotinell TTS, pois podem apresentar reações adversas se continuarem fumando durante o uso do sistema. Em vista dos efeitos farmacológicos da S(-)-nicotina e, desde que não há experiência em pacientes com hipertensão, angina pectoris estável, insuficiência cerebrovascular, doenças arteriais periféricas oclusivas, insuficiência cardíaca, hipertireoidismo, diabetes mellitus, insuficiência hepática ou renal e úlcera péptica, Nicotinell TTS somente deve ser usado nesses casos após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios. Esses pacientes deverão ser encorajados a parar de fumar sem Nicotinell TTS, se possível. Nicotinell TTS deverá ser considerado somente se isso for impossível. Em geral, o risco esperado do uso de Nicotinell TTS pode ser menor que o risco de continuar fumando. Em casos graves ou persistentes de reações de pele, pode ser aconselhável descontinuar o tratamento. Reações alérgicas: nos ensaios clínicos com nicotina transdérmica, poucos pacientes relataram sensibilização por contato. Pacientes que desenvolveram tal sensibilização devem ser alertados sob a possibilidade de ocorrência de reação grave, quando da exposição a outros produtos que contenham nicotina ou ao fumarem.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

O ato de fumar tem efeitos indesejáveis na gravidez humana e sabe-se que a nicotina isoladamente tem efeito adverso na gravidez animal. Este produto é contra-indicado em mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há informações disponíveis sobre interações entre Nicotinell TTS e outros medicamentos. A abstenção ao fumo, com ou sem reposição da nicotina, pode alterar a resposta individual de medicamentos concomitantes e pode requerer ajuste de dose. O tabagismo aumenta o metabolismo, através de indução enzimática, e assim diminui as concentrações sanguíneas de alguns fármacos, tais como: antipirina, cafeína, estrógenos, desmetildiazepam, imipramine, lidocaína, oxazepam, pentazocina, fenacetina, teofilina e warfarina. A abstenção do fumo pode resultar em elevadas concentrações desses fármacos. Outros efeitos relacionados ao fumo incluem reduzida eficácia analgésica de propoxifeno, reduzida resposta diurética à furosemida e alteração da resposta farmacológica ao propranolol, assim como alterações dos índices de cicatrização de úlcera com antagonistas H2. O ato de fumar e a nicotina podem aumentar os níveis circulantes de cortisol e catecolaminas. Doses de nifedipina, agonistas adrenérgicos ou agentes bloqueadores adrenérgicos podem necessitar de ajustes.

REAÇÕES ADVERSAS

A princípio Nicotinell TTS pode causar reações adversas similares àquelas associadas à nicotina através do ato de fumar. Uma vez que as concentrações plasmáticas máximas de nicotina, que são produzidas por Nicotinell TTS, são menores e flutuam menos do que aquelas produzidas pelo ato de fumar, pode-se esperar que as reações adversas que ocorrerem durante o tratamento com Nicotinell TTS sejam menos marcantes. Alguns dos sintomas listados abaixo são difíceis de se diferenciar dos reconhecidos sintomas de abstinência do fumo, quando a comparação é feita com o placebo. O placebo utilizado continha cerca de 13% de nicotina de uma mistura de Nicotinell TTS, com cor e odor combinados para ensaio cego. O principal efeito indesejável de Nicotinell TTS é a reação de pele no local de aplicação. Isso conduziu à descontinuação prematura de Nicotinell TTS em cerca de 6% dos participantes do ensaio clínico. Reações de pele consistiram em eritema ou prurido no local de aplicação. Também foram observados edema, sensação de queimação, bolhas "rash" ou sensação de compressão no local de aplicação. A maioria dessas reações foi leve. Muitas dessas reações de pele desapareceram em 48 horas mas, casos mais sérios de eritema e infiltração duraram de 1 a 3 semanas. O início das reações da pele importantes ocorreu entre a 3ª a 8ª semana após o início da terapia. Em casos isolados, as reações de pele estenderam-se

para além dos locais de aplicação. Foram reportados casos isolados de urticária, edema angioneurótico e dispnéia. Os seguintes efeitos adversos e sintomas de abstinência foram os mais comumente relatados em 3 ensaios clínicos duplo-cegos, sem relação de associação causal com o estudo do fármaco:

	Nicotinell TTS (n = 401)	Placebo (n = 391)
Reação no local da aplicação	34,9%	17,6%
Cefaléia	29,7%	29,2%
Sintomas semelhantes a resfriado e gripe	12,0%	8,4%
Dismenorréia	6,6%	8,8%
Insônia	6,5%	5,4%
Náusea	6,2%	4,6%
Mialgia	6,0%	4,1%
Vertigem	6,0%	5,9%

As seguintes reações adversas também foram observadas, sem relação de associação causal com Nicotinell TTS, em incidência < 6%: incidência maior ou igual a 2% e maior que o placebo (pelo menos 0,5%); dor abdominal, dispepsia, alergia, disfunção motora, tosse, sonho anormal, artrite. Incidência maior ou igual a 2% e similar ou menor que placebo: ansiedade, labilidade emocional, irritabilidade, constipação, diarréia, dor de dente, artralgia, dor nas costas, faringite, rinite, sinusite, sintomas do trato respiratório superior. Incidência entre 1 e 2% : sonolência, concentração prejudicada, vômito, dor no tórax, fadiga, dor, alterações na pressão sanguínea, bronquite, erupção, erupção herpética, dor de ouvido. Incidência menor ou igual a 1% (somente eventos considerados pelos investigadores como sendo possivelmente relacionados ao estudo do fármaco estão incluídos nesta lista, mas a incidência de um modo geral foi menor ou igual a 1%, independente de relação com o estudo do fármaco): ondas de calor, edema local, aumento de peso, extra sístoles, hipertensão, palpitação, úlcera gástrica, secura da boca, flatulência, gengivite, disfagia, fezes anormais, distúrbios da tireóide, flacidez da glândula linfática, alteração do paladar, visão anormal, dispnéia, cistite, parestesia, memória prejudicada, contração muscular, confusão, agitação, aumento do apetite, câimbras nas pernas, enxaqueca, prurido, aumento de sudorese, urticária, acne. Perfil similar também foi observado em ensaios clínicos prévios.

ADVERTÊNCIAS

A nicotina é um fármaco tóxico, e doses de miligramas são potencialmente fatais, se absorvidas rapidamente. O tratamento com Nicotinell TTS deverá ser descontinuado se ocorrerem sintomas de superdose de nicotina. A intoxicação leve produz náuseas, vômito, dor abdominal, diarréia, cefaléia, sudorese e palidez. Doses de nicotina, que são toleradas por fumantes adultos durante o tratamento, podem produzir sintomas graves de intoxicação em crianças pequenas, podendo até ser fatais. Antes e depois do uso, Nicotinell TTS contém uma quantidade significativa de nicotina. Os usuários devem ser avisados de que os sistemas, tanto o novo como o usado, devem ser manipulados de acordo com as instruções de uso e nunca deixados onde possam ser inadvertidamente manipulados ou consumidos por crianças.

POSOLOGIA

Pacientes em tratamento devem parar de fumar completamente durante a terapia com Nicotinell TTS. Para fumantes que consomem mais de 20 cigarros ao dia recomenda-se que o tratamento seja iniciado com Nicotinell TTS 30 cm² uma vez ao dia, aplicado na pele limpa e não pilosa do tronco ou na porção superior dos braços. Fumantes que consomem menos que isso devem iniciar o tratamento com Nicotinell TTS 20 cm². Os tamanhos de 30, 20 e 10 cm² são disponíveis para permitir-se a retirada gradual da nicotina, utilizando-se períodos de tratamento de 3 a 4 semanas. O tamanho pode ser ajustado de acordo com a resposta individual, podendo ser mantida ou aumentada a dose, se não se conseguir a abstinência ou se ocorrerem sintomas de abstinência. A dose não pode ser ajustada cortando-se o sistema. Não foram avaliados períodos de tratamento total maiores do que 3 meses e doses acima de 30 cm². O sistema é acondicionado em envelope de alumínio à prova de crianças. Este deve ser cortado com tesoura na linha tracejada para que seja retirado o sistema de Nicotinell TTS. Após a remoção da película metálica, Nicotinell TTS deve ser imediatamente aplicado sobre uma área limpa e seca da pele intacta do tronco ou da porção superior dos braços. O sistema deve ser pressionado na posição por 10 a 20 segundos com a palma da mão. Deve ser escolhido um local diferente de aplicação a cada dia. A mesma área somente deverá ser utilizada após um intervalo de vários dias. A segurança e a eficácia do sistema em indivíduos abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas. A experiência de uso do Nicotinell TTS em fumantes com idade superior a 65 anos é limitada. Nicotinell TTS não parece apresentar problemas de segurança nesse grupo etário.

SUPERDOSE

A toxicidade da nicotina não pode ser diretamente comparada ao ato de fumar, pois a fumaça do cigarro contém substâncias tóxicas adicionais (por exemplo, monóxido de

carbono e alcatrão). Fumantes crônicos podem tolerar doses de nicotina que em não-fumantes poderiam ser mais tóxicas, graças ao desenvolvimento de tolerância. A aplicação de vários sistemas de Nicotinell TTS pode resultar em intoxicação grave. A absorção mais lenta, após uma exposição cutânea à nicotina, favorece o desenvolvimento da tolerância aos efeitos tóxicos. Não se pode esperar a liberação sistêmica rápida da nicotina de Nicotinell TTS, como na mastigação e na deglutição, em função da liberação lenta da nicotina do sistema e também por causa do metabolismo de "primeira-passagem". Efeitos tóxicos agudos: Sinais e sintomas de superdose podem ser iguais à intoxicação aguda de nicotina. Em não-fumantes, estes incluem palidez, sudorese, náusea, salivação, vômito, cólicas, diarreia, cefaléia, vertigem, distúrbios de visão e audição, tremor, confusão mental, fraqueza muscular, convulsões, prostração, ausência de reação neurológica e insuficiência respiratória. Doses letais podem produzir convulsão e até morte, como resultado de paralisia respiratória periférica ou central, ou menos freqüentemente, de insuficiência cardíaca. A dose oral letal aguda em adultos não-fumantes é de aproximadamente 60mg. Conduta: Se o paciente apresentar sinais de superdose, Nicotinell TTS deve ser removido imediatamente. A superfície da pele pode ser lavada com água (não se deve usar sabão) e seca. A pele continuará a liberar a nicotina na corrente sanguínea por várias horas após a remoção do sistema, possivelmente por causa de um "dépot" de nicotina. Outras medidas de tratamento para intoxicação aguda por nicotina incluem respiração artificial, nos casos de paralisia respiratória, manutenção da temperatura corporal normal, tratamento da hipotensão e colapso cardiovascular.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

NICOTINELL TTS é marca registrada NOVARTIS AG - Basileia / Suíça .
NICOTINELL TTS é produzido pela NOVARTIS BIOCIENTÍAS S.A. e comercializado por LABORATÓRIOS BIOSINTÉTICA LTDA.

Laboratórios Biosintética Ltda.
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CGC nº 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira (made in Brazil)





Revenda de produtos KODAK, para a área de
Document Imaging
Representantes KoFILE
Soluções em Microfilmagem e Digitalização

A nossa solução se aplica a documentos de uma forma
geral. já aplicada nas áreas:

Médica

Ensino

Financeira

Comercial



Qualquer dúvida na utilização
Deste produto favor contactar-nos

Telefone: 556-2149

556-3671

557-3815

E-mai: femaderj@iis.com.br

Imborges@femade.com.br

Solicite uma visita para demonstração