

Revista da **SOCERJ**



ÓRGÃO OFICIAL DA

SOCERJ — Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro

- * Mensagem do Presidente*
- * Mensagem do Editor*
- * O médico e o hipertenso: “Mal-estar”
no consultório*
- * O tromboembolismo em pacientes
com lesão apical da cardiopatia
chagásica crônica*
- * Trombose e coronária normais. Relato
de caso - Case report*

Revista da SOCERJ

REVISTA DA SOCERJ

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

Editor da Revista:

Antonio Sérgio Cordeiro da Rocha

Secretária de Redação:

Sueli Santos Santana

Editor Associado:

Jorge Antonio Benedito Sekeff

Conselho Editorial:

Flávio Curi Palheiro

Luiz José Martins Romão Filho

Sérgio Emanuel Kaiser

A Revista da Socerj é o Órgão Oficial da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro. - SOCERJ - distribuída mensalmente à Classe Médica por cortesia dos Laboratórios Biosintética Ltda. A responsabilidade de editoração da presente edição é de Âmbito Editores Ltda., sediada à rua Abílio Soares, 233 - 9º - conj. 91 - CEP 04005 - S. Paulo - SP - Diretor: Acyr José Teixeira - Coordenador Editorial: Walter Mazar - Jornalista responsável: Izildinha Rosa de Souza (MTb 16.769) - Edição de Arte - Produção Gráfica: Roberto E. A. Issa.

É proibida a reprodução total ou parcial de qualquer matéria publicada nesta revista sem autorização por escrito da SOCERJ.

âmbito
editores ltda.

DIRETORIA DA SOCERJ BIÊNIO 1990/92

Presidente:	Salvador Borges Filho
1º Vice-Presidente:	Jamil Silva Soares
2º Vice-Presidente:	Joaquim Henrique S. A. Coutinho
3º Vice-Presidente:	Maria Celeste Suassuna
1º Secretário:	Norival Romão
2º Secretário:	Edison Mattos
1º Tesoureiro:	Heitor Cabral Filho
2º Tesoureiro:	Carlos Alberto Ruchaud
Diretor Científico:	Evando Tinoco Mesquita
Comissão Científica:	Paulo Roberto Dutra da Silva Eduardo Machado Andréa Roberto Malta Carrasco Heraldo José Victer Klerman Wanderley Lopes
Conselho Fiscal:	Geraldo Martins Ramalho Júlio Chachamovitz José Antonio Queiróz Mello
Suplentes:	José Roberto Cavalcanti Jorge Alberto Martins João Carlos Jazbik
Comissão Ensino:	Raul Carlos Pareto Júnior Luiz Augusto Nacife de Almeida Jayme Barros de Freitas Alberto Siqueira Lopes Luiz Augusto de F. Pinheiro



Revista da SOCERJ

VOL. III Nº 3 JULHO, AGOSTO, SETEMBRO DE 1990

Índice

<i>Diretoria da SOCERJ - Biênio 1990/92</i>	61
<i>Mensagem do Presidente</i>	63
<i>Mensagem do Editor</i>	65
<i>Informações da SOCERJ</i>	66
<i>O médico e o hipertenso: "Mal-estar" no consultório</i> <i>Marco Antonio Porto</i>	67
<i>O tromboembolismo em pacientes com lesão apical da</i> <i>cardiopatía chagásica crônica</i> <i>The tromboembolism in patients with apical lesion of the</i> <i>chronic chagas' heart disease</i> <i>Francisco Manes Albanesi Filho e José Barbosa de Medeiros Gomes Filho</i>	72
<i>Trombose e coronárias normais - Relato de Caso</i> <i>Trombosis-myocardial infarction - normal</i> <i>coronary Arteries</i> <i>Raimundo A. de Melo, Ubirajara Lima Filho, Denise Villani C.</i> <i>Castro, Anielo I. Leite Greco.</i>	81

Mensagem do Presidente

A exemplo da nossa Sociedade de Cardiologia, a Revista da *SOCERJ* apresenta-se em nova fase. Nos moldes da Revista da *SOCESP*, ela será publicada e remetida sob o patrocínio dos Laboratórios Biosintética.

Seu conteúdo abrangerá todos os níveis de conhecimento na área cardiológica, desde a atenção primária, às atividades que utilizam a tecnologia de ponta. Haverá, portanto, de servir tanto aos interesses do cardiologista que atue em postos de saúde e ambulatorios, quanto àqueles que militem no ensino ou no mais sofisticado procedimento invasivo.

Veiculará, ainda, informações sobre atividades administrativas da *SOCERJ*, colocando todos os colegas a par do desempenho da sua Sociedade de Cardiologia.

Para que alcancemos nossos objetivos, há a necessidade da participação efetiva de todos os sócios, não apenas como leitores, porém como colaboradores, na produção de trabalhos científicos ou em pronunciamentos através de "cartas à redação" emitindo suas opiniões sobre o desempenho da Revista.

Lembremos sempre, que a *SOCERJ* é o órgão representativo dos Cardiologistas do Estado do Rio de Janeiro e com a participação de todos os sócios ela será forte, coesa e cumprirá seus objetivos.

SALVADOR BORGES FILHO
Presidente

Mensagem do Editor

Prezados colegas

Este é o primeiro volume da revista sob a recém-eleita diretoria da SOCERJ. Nosso presidente, Dr. Salvador Borges Filho, não tem medido esforços na tarefa de reerguer a Cardiologia em nosso Estado. Todos nós, cardiologistas, deveremos estar irmanados nessa luta. Identificamos, atualmente, a tentativa de vulgarizar nossa profissão, de desmoralizar nosso trabalho, de oprimir nosso pensamento, de desrespeitar nossos colegas, de apagar nossa memória, de proletarizar nossa atividade e de vilipendiar nossa inteligência. Como uma força invisível, vinda do âmago da nossa vocação, façamos nossa tarefa que é conseguir, apesar de tudo e de todos, a moralização, a dignificação e a valorização da mais nobre das profissões.

Nesse número, o Dr. Marco Antonio Porto, da UFF, faz uma análise filosófica sobre a hipertensão arterial e realça o importante papel do programa de Atenção Primária à Saúde, no sentido do esclarecimento, prevenção e controle dessa enfermidade. Esperamos que esse trabalho sirva de exemplo e incentivo para que outros grupos se engajem nessa luta.

No segundo artigo, os Drs. Francisco Albanese Filho e José Barbosa Filho, da UERJ, abordam a presença de tromboembolismo em 55 pacientes com lesão apical da cardiopatia chagásica crônica; correlacionam esses episódios com o tipo de lesão apical, ressaltam a associação do tromboembolismo com a presença de ICC (principalmente o tromboembolismo pulmonar) e a alta mortalidade dessa complicação.

No terceiro artigo, o Dr. Raimundo Melo e colaboradores do Hospital Vera Cruz de Belo Horizonte, relatam um caso de trombose coronária (IAM) e coronárias normais. É indiscutível a existência de trombose na fase aguda do evento, o que suscita dúvidas é saber se a anatomia patológica confirmaria a normalidade arterial demonstrada à cinecoronariografia.

Encarecemos aos colegas que enviem seus trabalhos e pesquisas para que sejam publicados nessa revista, afim de torná-la um veículo importante e representativo da atividade científica de nosso Estado e de nosso País.

Agradecemos encarecidamente ao **LABORATÓRIO BIOSINTÉTICA** por ter assumido a responsabilidade de patrocinar toda a publicação e distribuição da revista.

DIRETORIA DA REVISTA

INFORMAÇÕES DA SOCERJ

- 14 a 16 de abril de 1991
XIII Congresso do Departamento de Hemodinâmica da S.B.C.
Hotel Mediterrané - Rio das Pedras - RJ

Informações:

Av. N. S. Copacabana, 680/606
CEP. 22.050 - Rio de Janeiro
Tel.: 255-0021 ou 255-6523

- VIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro
Copacabana Palace Hotel
15 a 18 de maio de 1991

Informações:

Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro
Rua Alcindo Guanabara, 24/1.601 - Cinelândia
CEP. 20.031 - Rio de Janeiro
Tel.: 262-6831 ou 220-7730

- I Encontro Ex-alunos do Prof. A. Carvalho Azevedo
Novembro de 1991
Adesões na SOCERJ
- Comunicamos a criação da Comissão de Cardio-Geriatria da SOCERJ, constituída pelos doutores: Rafael Leite Luna (presidente), Elizabeth V. Freitas, Roberto Lauro Lana e Ronaldo Martin Levigard.

O médico e o hipertenso: "Mal-estar" no consultório

Marco Antonio Porto

Prof. da Universidade Federal Fluminense

A Medicina antiga reconhecia pessoas doentes, mas pouco se preocupava em distinguir diferentes incômodos. Hipócrates deixou-nos magníficos relatos de enfermidades, sem, contudo, rotulá-los com uma designação particular. Thomas Sydenham, na Inglaterra do século XVII, foi o primeiro clínico a diagnosticar claramente moléstias distintas, sugerindo sua correlação com agentes específicos. Apesar de pioneiro em várias práticas importantes — como o uso do quinino na malária, do láudano para aliviar a dor, de preparados à base de ferro para o tratamento de certos distúrbios sanguíneos — sua maior realização foi persuadir seus contemporâneos do conceito da especificidade. No final do século passado, graças ao aperfeiçoamento de uma série de instrumentos, as experiências de Louis Pasteur e Robert Koch (individualizando causas e mecanismos de

transmissão) consolidaram de maneira definitiva a teoria da etiologia específica⁽¹⁾ da doença, um dos pilares da racionalidade clínica do século XX.

Também no século XVII, Giambattista Morgagni iniciou o estudo da anatomia patológica, possibilitando a fundação de outro conceito indispensável à medicina de nossa época: a demonstração inequívoca da correlação entre sintomas clínicos e lesões orgânicas internas⁽²⁾. Assim, segundo Roberto Machado⁽³⁾, a "elaboração da linguagem moderna da medicina se fundamenta na possibilidade de a medicina penetrar no volume corpóreo em busca da lesão orgânica"

Em verdade, grande parte das moléstias que atingiram a humanidade no passado, e que ainda o fazem sobretudo em países como o Brasil, atende satisfatoriamente a estas premissas. Entretanto, as doenças estatisticamente mais prevalentes de nossa

época — os carcinomas e as cardiopatias — constituem fenômenos patológicos que se adequam com dificuldade aos moldes propostos. Isto não significa que os conceitos apresentados não sejam verdadeiros. Sugere, isto sim, que a noção é excessivamente simplista, e que muitos outros elementos devem ser considerados ao se delinear a essência da doença.

A Hipertensão Arterial Primária, doença aparentemente recente na história da espécie humana, encarna à perfeição este papel de "rebeldia" frente aos postulados de Morgagni, Koch e Pasteur. Embora, em décadas recentes, tenham sido esclarecidos diversos traços de sua patogenia, esta moléstia permanece sem etiologia específica determinada e, a menos que sobrevenham complicações, sem lesões orgânicas identificáveis aos exames físico e complementares. Além disso, os altos índices de evasão do tratamento sugerem que as formas habituais de abordagem da doença, e dos próprios pacientes, mostram-se aqui insuficientes.

Quando Page⁽⁴⁾ formulou sua "Teoria do Mosaico" — primeira tentativa de construção de um modelo teórico que incorporasse os diversos mecanismos de regulação da pressão arterial — referia-se apenas a fatores fisiológicos. Entretanto, para a compreensão da natureza multifatorial da Hipertensão Primária, é indispensável considerar-se, com igual ênfase, fatores de origem psicológica e ambiental. Isto é, a Hipertensão não expressa apenas um desajuste no sistema fisiológico de regulação da pressão arterial, mas um desajuste no complexo sistema de adaptação do organismo ao meio que o circunda.

Neste sentido, é interessante re-

cordar as formulações de Selye⁽⁵⁾, referentes aos conceitos de stress e "Doença da Adaptação". Brevemente, pode-se assim resumir os fundamentos de sua teoria:

Em meados do século XIX, o fisiologista francês Claude Bernard afirmou que, para a manutenção da vida, era necessária a proteção do meio interno contra alterações induzidas pelo meio ambiente;

Já em nosso século, o pesquisador americano Walter Cannon introduziu o conceito de homeostase, para designar os mecanismos responsáveis por esta proteção;

Em 1936, Selye notou que animais expostos a grande variedade de agentes adversos, respondiam com liberação não apenas de adrenalina, mas também de hormônios do córtex adrenal. Para o autor, o aspecto mais notável desta reação era sua extrema inespecificidade, ou seja: aparentemente, estímulos adversos de origem variada desencadeavam um mesmo tipo de resposta. Selye concluiu que esta seria uma das reações de adaptação fundamentais dos organismos vertebrados. A seguir, construiu uma teoria que denominou "Síndrome Geral de Adaptação", que procurava sistematizar as reações fisiológicas aos estímulos externos adversos (stress). Como consequência, criou o conceito de "Doenças de Adaptação", isto é, aquelas que, aparentemente, originam-se de reações de adaptação excessivas ou anormais.

Consoante com estas idéias, Reiser⁽⁶⁾ sugeriu que a Hipertensão Primária surgiria do condicionamento resultante das respostas oferecidas às experiências conflitivas da vida de uma pessoa que, por predisposição genética, seriam do tipo cardiovascular (padrão

hipertensivo). Campos⁽⁷⁾ conclui assim: "em termos gerais, dir-se-ia que, ante a sensação de ameaça, o modo privilegiado — ou aprendido — de enfrentá-la foi o somático e, particularmente, o hipertensivo".

Neste sentido, Ribeiro⁽⁸⁾ encontrou níveis pressóricos mais elevados nos trabalhadores das áreas de finanças, metalurgia e jornalismo, estabelecendo nítida correlação com o número de horas trabalhadas. Carvalho⁽⁹⁾ registrou maior prevalência de hipertensão em indivíduos submetidos a maior grau de repressão (soldados e prisioneiros) do que entre a população geral. Costa⁽¹⁰⁾ demonstrou prevalência também mais elevada em trabalhadores do comércio e indústria do que em populações de nível sócio-econômico mais elevado.

Entre outras razões, a importância de se rever as bases do aparecimento e perpetuação do processo hipertensivo está em que a concepção etiológica reflete-se diretamente no modelo assistencial. Foster⁽¹¹⁾ afirma mesmo que as noções etiológicas definem a natureza de todo o sistema médico. Sem concordar inteiramente com tal reducionismo, é inegável que, se a racionalidade anátomo-físio-patológica não se mostra suficiente para explicar a doença, também não o será para fundamentar a assistência ao paciente.

Na década de 50, surgiram as primeiras possibilidades de controle efetivo da pressão arterial, com o advento dos bloqueadores ganglionares, logo seguidos da hidralazina e da reserpina. Os anos 60 trouxeram os diuréticos e, daí em diante, criaram-se opções terapêuticas que possibilitam atuar cada vez mais seletivamente sobre o processo hipertensivo. Entretanto, em anos recentes, um certo "mal

estar" instalou-se no universo da Hipertensão Primária. Por um lado, estudos clínicos amplos e criteriosos apresentaram resultados desconcertantes. O MRC britânico⁽¹²⁾, por exemplo, demonstrou que 40% dos pacientes estudados tiveram sua pressão adequadamente controlada simplesmente com o uso de placebo, durante 5 anos de observação. Também o estudo Australiano⁽¹³⁾ demonstrou que cerca de 1/3 dos hipertensos, acompanhados durante 3 anos atingiram valores de pressão diastólica iguais ou inferiores a 90 mmHg, submetidos ao mesmo tipo de procedimento. Como se justificaria o sucesso de tal "terapêutica"? Seriam, todos estes, apenas hipertensos mal diagnosticados?

Por outro lado, os próprios pacientes têm demonstrado, não só elevado grau de incompreensão frente à doença, como notória insatisfação com o modelo de tratamento a que são submetidos. Segundo Berlinguer⁽²⁾, para o paciente existem, em síntese, quatro dimensões do fenômeno mórbido: *"Uma é estar doente, isto é, apresentar alterações por causa da doença, no corpo e nas suas funções; a outra é sentir-se doente, isto é, perceber tais modificações do próprio organismo; a terceira é identificar a doença, com base nos conhecimentos adquiridos na época e conhecidos do indivíduo; a última é poder estar doente"*. Ora, se considerarmos a relativa escassez e subjetividade dos sintomas da Hipertensão Primária, a falta de cultura sanitária, a dificuldade da maioria da população em interromper sua jornada de trabalho e de ter acesso aos serviços de saúde, não parece estranho que grande parte dos hipertensos não se saiba doente e que, entre os diagnosticados, vários não procurem

auxílio médico. O mais grave, contudo, é que mesmo entre os que o fazem, um significativo percentual não se mostra convicto da necessidade de tratar-se. No Brasil⁽¹⁴⁾, cerca de 50 a 70% dos hipertensos desconhecem sua condição. Entretanto, dentre os diagnosticados, 60% abandonam o tratamento médico e, entre os remanescentes, apenas 30% estão sob controle permanente.

Rocha⁽¹⁵⁾ acompanhou dois grupos de 50 pacientes com hipertensão arterial leve a moderada. Um dos grupos foi controlado por médicos; o outro, por enfermeiras e assistentes sociais. Ao cabo de seis meses, verificou que o segundo grupo logrou melhores resultados quanto à redução das cifras tensionais e na observância ao tratamento. O autor atribui o fato ao melhor relacionamento destes profissionais com os pacientes, mediante atividades coletivas, educativas e amistosas, sem que houvesse necessidade de espera para o atendimento. Além disto, a consulta clínica, nem sempre realizada pelo mesmo médico, acarretou na utilização de medicamentos mais potentes e em maiores doses, o que provavelmente significa dizer: mais despesas e efeitos adversos.

O "mal-estar" que parece ter-se instalado nos consultórios, do qual o trabalho citado é bem ilustrativo, expressa-se por um atendimento impessoal, isto é, uma abordagem que, ao voltar-se exclusivamente para o corpo biológico do hipertenso, ignora o contexto sócio-cultural e a história particular da pessoa. Assim, ainda que o médico permita ao paciente expressar algum grau de sua individualidade, os dados colhidos serão, a seguir, depurados pelo filtro rigoroso do raciocínio clínico, por imperativo conceitual de

um método que apenas logra construir generalidades. Isto é, um método que — segundo Clavreul⁽¹⁶⁾ — se preocupa em mostrar *"menos o que especifica a doença de cada doente, do que, ao contrário, o que identifica a doença de um com a de outro"*.

É interessante notar que esta sensação de estranhamento — ou "mal-estar" — entre o médico e o hipertenso parece ser amenizada em determinadas circunstâncias, com evidentes reflexos positivos sobre o abandono do tratamento. Por exemplo, Widmer e cols.⁽¹⁷⁾ encontraram níveis surpreendentemente elevados de adesão ao tratamento em pacientes do meio rural. Moyer⁽¹⁸⁾, acompanhando 182 pacientes tratados em ambulatório de médicos de família, encontrou apenas 4% de evasão. Também nossa experiência⁽¹⁹⁾, em um posto de saúde localizado em região peri-urbana, demonstrou um percentual de abandono — 13,87% — que se situa bastante aquém das estimativas habituais.

Recentemente, certa mudança começou a ser introduzida nos melhores documentos destinados à Hipertensão Arterial. Por exemplo, o último relatório dos Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure-JNC⁽²⁰⁾ (comissões de peritos que emitem normas internacionalmente aceitas para o tratamento da Hipertensão) faz recomendações que já não se limitam ao médico e seu paciente. Entre outros aspectos, demonstra preocupação com o envolvimento mais amplo de todo o sistema de saúde, e com a real contribuição dos onerosos estudos epidemiológicos que, meramente, aferem a prevalência da Hipertensão Arterial em determinada comunidade. Entretanto, esta indiscutível evolução de enfoque

faz-se ainda dentro de um modelo que concebe a Hipertensão nos moldes propostos pela medicina anátomo-fisiopatológica.

Na verdade, o que parece estar posto em questão é a própria concepção da medicina praticada em nossos dias. Isto é, tornou-se indispensável questionar até que ponto a "cientificidade" de seus procedimentos ignora a estrutura antropológica do ser humano a quem se destina. Para Clavreul⁽¹⁶⁾, *"o nó central da teoria médica está na relação complexa entre o saber médico constituído, de um lado, e a percepção do sofrimento pelo doente, de outro"*. No presente caso, o que se impõe é a construção de um modelo diferenciado de prática de saúde. Um modelo que, a um só tempo, concilie uma compreensão ampliada do processo hipertensivo com uma estratégia de massa, capaz de fazer face às demandas do elevado número de hipertensos.

Neste sentido, pode-se firmar alguns parâmetros iniciais. Em primeiro lugar, a Hipertensão Primária é uma doença de abordagem marcadamente extra-hospitalar. Assim, as Unidades de Atenção Primária, por sua estrutura mais flexível e sua inserção no âmbito da comunidade, constituem o serviço de saúde vocacionado para o atendimento ao hipertenso. Há que dotá-las de recursos humanos e materiais que as habilite a prestar tal assistência. Em segundo lugar, é preciso adotar um procedimento mais agressivo em relação aos casos de abandono do tratamento, com um sistema de "busca ativa" de pacientes, tal como se dá com outras doenças. Earp e cols.⁽²¹⁾ comprovaram a importância das visitas domiciliares para estreitar o vínculo do paciente com a institui-

ção. Ressaltam, ainda, que a pressão social exercida pela visita, a sensação de interesse por parte da equipe de saúde, seriam fatores para maior motivação do hipertenso.

Além disso, merecem especial atenção as atividades coletivas que envolvem os portadores de Hipertensão, os denominados *"grupos de hipertensos"*. Estas abordagens apresentam a oportunidade de se oferecer suporte social aos pacientes, informações básicas e reflexão sobre a doença, troca de vivências, e possibilidade de atuação sobre fatores psicossociais. Entretanto, em um levantamento de *"Abordagens Alternativas da Hipertensão Arterial na Cidade do Rio de Janeiro"* procedeu-se a entrevista em 93 Unidades de Saúde, concluindo-se que em apenas 15 delas havia algum tipo de atendimento diferente da consulta médica (9 Centros de Saúde, 2 PAMs do INAMPS, 3 Hospitais Públicos e 1 Hospital Universitário). As conclusões do estudo mostraram, ainda, que estas atividades têm um caráter *"marginal"* em relação às práticas rotineiras das instituições visitadas, notando-se mesmo certa indiferença por parte dos profissionais que não integravam os programas.

Em quase todos os locais inexistiam dados concretos a respeito do desenvolvimento dos grupos. Mesmo nas unidades em que as informações eram registradas, não havia qualquer sistematização das mesmas, alegadamente por falta de tempo dos componentes da equipe. Por exemplo, o percentual de abandono destes grupos não era conhecido, sendo extremamente variada sua estimativa. A impressão é de que fosse significativo, embora não existissem razões bem definidas que o justificasse; já que a aceitação

inicial por parte dos pacientes era tida como boa. Em suma, em nosso meio, as abordagens alternativas — cuja prática e reflexão poderiam fundamentar as bases de um procedimento diferenciado frente ao hipertenso — ainda se restringem a iniciativas isoladas, sem metodologia que permita uma avaliação mais rigorosa de sua eficácia.

Em *A Doença como Metáfora*, Susan Sontag⁽²²⁾ afirma que *"a noção de que uma enfermidade só pode ser explicada por uma variedade de causas é precisamente característica da maneira de avaliar as doenças, cuja causa não é compreendida"*. Não só isso, mas a própria doença parece ter dificuldade em ser aceita como tal, *"a doença torna-se uma metáfora"*, nos diz Sontag. E acrescenta: *"E são as doenças das quais se acredita terem múltiplas causas (...) que reúnem as maiores possibilidades de serem usadas como metáforas, para o que se considera social ou moralmente errado"*.

No caso da Hipertensão Arterial Primária, uma *"metáfora moderna"*, o que parece estar em questão é, de uma forma geral, o modelo de civilização em que vivemos, por seu alto grau de repressão, competição, injustiça social, por seus caracteres culturais, seu estilo de vida, enfim. Para que este tipo de concepção se expresse no cuidado à saúde do hipertenso, há que se criar um novo paradigma que, sem desconsiderar o inestimável valor da terapêutica medicamentosa, incorpore outras práticas e saberes, possibilitando a ampliação das estratégias de intervenção e do próprio espaço terapêutico, para além da racionalidade clínica ortodoxa e do *"combate singular"* ora travado entre o médico e o hipertenso.

BIBLIOGRAFIA

1. Dixon, B; Além das balas mágicas. São Paulo: EDUSP, 1981.
2. Berlinguer, G; A Doença. São Paulo: CEBES/Hucitec, 1988.
3. Machado, R; Ciência e saber: a trajetória da arqueologia de Michel Foucault. Rio de Janeiro: Graal, 1981.
4. Khosla, MC; Page, IH; Bumpus, FM Interrelations between various blood pressure regulatory systems and the mosaic theory of hypertension. *Biochem Pharmacol*, 28(19):2867, 1949.
5. Selye, H; *Thye Physiology and Pathology of Exposure to Stress*. Montreal: ACTA, Inc. Medical Publishers, 1950.
6. Reiser, MF; Rosenbaum, M; Ferris, EB Psychology mechanisms in malignant hypertension. *Psychosom Med*, 13(147):57, 1951.
7. Campos, EP; *Abordagens Psicológicas da Hipertensão Arterial - Levantamento e Estudo Crítico*. Tese de Mestrado, Pontifícia Universidade Católica. Rio de Janeiro, 1986.
8. Ribeiro, AB; *Hipertensão Arterial*. São Paulo: Ed. Marques Saraiva, 1988.
9. Carvalho, JJM; Silva, NAS; Oliveira, JM Argueles, E; Silva, JAF. Pressão Arterial e grupos sociais. *Estudo Epidemiológico*. *Arq. bras. cardiol.*, 40(2):115, 1983.
10. Costa, E; *A Hipertensão Arterial como problema de massa no Brasil: caracteres epidemiológicos e fatores de risco*. *Ciência e Cultura*, 35: 1642, 1983.
11. Foster, G; *Diseases etiologies in no-western systems*. *Am Anthropol* 78:773, 1976.
12. MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 291:97, 1985.
13. REPORT BY MANAGEMENT COMMITTEE of Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. Untreated mild hypertension. *Lancet* 1:185, 1982.
14. Normas técnicas para o Programa Nacional de Educação e Controle da Hipertensão - Comitê Assessor da Divisão nacional de Doenças Crônico-Degenerativas (DNDCD) da Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde (SNPES) do Ministério da Saúde, 1988.
15. Rocha, JC; *Avaliação tardia da eficiência de grupo paramédico no controle de pacientes portadores de Hipertensão Arterial Essencial Benigna Leve à Moderada*. XI Congresso Brasileiro de Nefrologia, Guarapari, 1982.
16. Clavreul, J; *A Ordem Médica*. São Paulo: Brasiliense, 1983.
17. Widmer, RB; Cadoret, RJ; Troughton, E Compliance characteristics of 291 hypertensive patients from rural mid-west area. *J Fam Pract*, 17(4):619, 1983.
18. Moyer, GL; *Control of hypertension in a family practice model office*. *J Fam Practice*, 13(7):975, 1981.
19. Porto, MAT; *Hipertensão Arterial: Desafio à Assistência Extra-Hospitalar*. Tese de Mestrado. Universidade Federal Fluminense, Niterói, 1989.
20. THE 1988 REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. *Arch Intern Med*. 148:1023, 1988.
21. Earp, JAL; Ory, MGT; Strogatz, DS The effects of family involvement and practitioner home visits on the control of hypertension. *Am J Public Health*, 70(10):1146, 1982.
22. Sontag, S; *A Doença como Metáfora* Rio de Janeiro: Edições Graal, 1984.

INFORME-SE

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

O tromboembolismo em pacientes com lesão apical da cardiopatia chagásica crônica

cardiopatia chagásica crônica, lesal apical, tromboembolismo.

The tromboembolism in patients with apical lesion of the chronic chagas' heart disease

chronic chagas' heart disease, apical lesion, tromboembolism.

Trabalho do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário 'Pedro Ernesto' da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Francisco Manes Albanesi Filho
José Barbosa de Medeiros Gomes Filho

Resumo

Foi estudada a presença de tromboembolismo (TRE) em pacientes com lesão apical da cardiopatia chagásica crônica, diagnosticada pela cineventriculografia esquerda.

Eram 32 mulheres e 23 homens, com idades variando entre 22 e 69 anos, todos com sintomas cardiovasculares, 20 com insuficiência miocárdi-

ca (10 com insuficiência ventricular esquerda e 10 com insuficiência cardíaca congestiva), 35 com área cardíaca normal na radiografia de tórax e 20 com cardiomegalia (leve em 8, moderada em 6 e acentuada em 6). A morfologia da lesão apical mostrou os seguintes aspectos: mamilo em 23 (41,82%), dedo de luva em 18 (32,73%) e semilunar em 14 (25,45%). Em 8, foram detectados trombos intra-

ventriculares e em 10 (18,18%), foram encontradas associações com outras áreas discinéticas.

Foram diagnosticados clinicamente 17 episódios de TRE acometendo 14 pacientes (25,45%), sendo 8 mulheres e 6 homens, com idades entre 30 e 62 anos, sendo mais freqüente a partir dos 40 anos (71,43%). A morfologia da lesão da ponta foi em 8 do tipo semilunar e 6 mamilar. O TRE foi em 9 para os pulmões, 7 para o encéfalo e 1 para artéria ilíaca direita. Em 8 pacientes estava associado ao uso de marcapasso cardíaco, implantado em 6 por bloqueio A-V total, em 1 por disfunção do nó-sinusal e em 1 por parada sinusal. Em 4 casos (28,57%), foram detectados trombos intraventriculares, em 3 associado a tromboembolismo encefálico. Onze pacientes faleceram. A *causa mortis* mais freqüente foi a insuficiência cardíaca em 8 seguido do acidente vascular encefálico em 3, em período de acompanhamento de 19 a 176 meses. Nos casos com tromboembolismo pulmonar, 4 faziam uso de marcapasso cardíaco e todos estavam em insuficiência cardíaca. Entre os sobreviventes, todos tiveram tromboembolismo encefálico.

Summary

The thromboembolism in patients with apical lesion of the chronic Chagas' heart disease diagnosed by left cineventriculography are present in this study.

The series comprises 32 females and 23 males between the ages of 22 and 69 years, all presenting cardiovascular symptoms, 20 in cardiac failure (10 with left ventricular failure and 10 in congestive heart failure).

Heart size was normal in 35 instances and 20 showed cardiomegaly on chest X-ray examinations (slight in 8, moderate in 6 and marked in 6). The following morphological aspects of the apical lesions were observed: mammillary-23 (41,82%); digital-18 (32,73%) and semilunar-14 (25,45%). In 8 cases (14,54%) intraventricular thrombi were detected and 10 these were associated discinetic areas.

Seventeen episodes of thromboembolism occurred in 14 (25,45%) patients including 7 to the brain, 9 to the lung and 1 to the artery, mostly in patients with heart failure. Eight were women and 6 were men, varying between 30 and 62 years of age, the morphological aspects of the apical lesion were semilunar in 8 and mammillary in 6. Cardiac pacemakers were implanted in 8 cases due to complete A-V block in 6, to sinus node dysfunction in 1, and to sinus arrest in 1. In 4 cases (28,57%) intraventricular thrombi were detected, in 3 occasioned thromboembolism to the brain. Thrombo-embolic phenomena occurred in the 11 nonsurvivors. The most frequent cause of death was heart failure in 8 followed by cerebro-vascular attacks in 3, after a follow-up period of 19 to 176 months. In 8 cases with thromboembolism to the lung, 4 were implanted cardiac pacemakers and all presenting cardiac failure. Among all the survivors thromboembolism occurred to the brain.

Comentários

A cardiopatia chagásica crônica se manifesta clinicamente por arritmia, tromboembolismo e insuficiência cardíaca, podendo em todas estas formas estar associada ao envolvimento apical do ventrículo esquerdo¹⁻³.

O acometimento da ponta, inicialmente descrito em 1916 por Carlos Chagas⁴, foi melhor detalhado em 1938 por Pereja e col⁵, sendo sua incidência variável, oscilando entre 30%⁶ e 86,9%⁷ em achados de necrópsia e entre 40%⁸ e 77,4%⁹ em avaliação cineventriculográfica.

Uma grande atenção é dada pelos clínicos no acompanhamento dos chagásicos quanto ao desenvolvimento de falência miocárdica e de arritmias, porém, pouca vigilância é conferida ao desencadeamento de fenômenos tromboembólicos. Devemos realçar que o tromboembolismo pode ser a primeira manifestação da doença, mesmo em pacientes sem cardiopatia aparente conforme demonstrou Marins e col¹⁰ ou então estar associada a insuficiência cardíaca¹¹.

O propósito deste trabalho é o de relacionar a incidência de fenômenos tromboembólicos diagnosticados clinicamente em pacientes com cardiopatia chagásica crônica com lesão apical, de estudar sua participação na evolução destes pacientes e de despertar sua possibilidade de ocorrência em pacientes seguidos em área não endêmica da doença.

Casuística e Método

Foram estudados 55 pacientes portadores de lesão apical do ventrículo esquerdo na cardiopatia chagásica crônica, acompanhados em área não endêmica da doença, diagnosticados pela cineventriculografia esquerda, visando detectar clinicamente a presença de fenômeno tromboembólico neste tipo de lesão e o seu significado prognóstico.

Eram 32 mulheres e 23 homens, com idades variando de 22 a 69 anos (x = 48,8), com história epidemiológi-

ca e reações sorológicas positivas para a doença de Chagas (reação de Guerreiro-Machado, hemaglutinação e imunofluorescência direta), todos sintomáticos para o aparelho cardiovascular, sendo os sintomas mais frequentes: palpitações (100%), tonteiras (72,72%), dor precordial (18,18%) e síncope (14,54%). A insuficiência miocárdica foi observada em 20 pacientes (36,36% — 10 com insuficiência ventricular esquerda e 10 com insuficiência cardíaca congestiva). A radiografia de tórax era normal em 35 casos (63,64%) e em 20 (36,36%) mostrou cardiomegalia (leve em 8, moderada em 6 e acentuada em 6).

O eletrocardiograma era normal em 5 casos (9,09%). O ritmo sinusal foi encontrado em 39 casos (70,91%), nos demais observamos: bradicardia sinusal em 3 (5,45%), fibrilação atrial em 2 (3,64%) e bloqueio atrioventricular total em 11 (20%). Em todos os casos foram encontrados extra-sístoles ventriculares e/ou supraventriculares. Na avaliação do sistema de condução, 38 pacientes (69,09%) apresentavam bloqueios, sendo em 19 (34,54%) devido à associação do bloqueio de ramo direito (BRD) com o divisional esquerdo anterior (BDEA), vindo a seguir: BRD em 14 (25,46%); BDEA em 4 (7,27%) e o bloqueio completo do ramo esquerdo em 1 (1,82%). Em 8 casos (14,54%) foi observada área inativa da parede anterior, em 4 (7,27%) alteração da repolarização ventricular e em 1 caso (1,82%) isquemia sub-epicárdica da parede anterior.

Em 18 pacientes (32,72%) foi indicado terapia com estimulação cardíaca, tendo sido implantados marcapassos cardíacos definitivos em virtude de: bloqueio atrioventricular total em 11, disfunção do nó-sinusal em 6 e parada sinusal em 1.

Todos os pacientes foram submetidos a cineventriculografia esquerda em posição oblíqua anterior direita (O-AD) entre 15° a 30°, tendo sido utilizado como critérios para caracterizar a lesão da ponta os propostos por Ferreira e col⁽¹²⁾ modificados por Albanesi F.^o e Gomes F.^o⁽⁹⁾, tendo sido possível demonstrar os seguintes aspectos da lesão apical: mamilo em 23 casos (41,82%); dedo de luva em 18 casos (32,73%) e semilunar em 14 casos (25,45%).

Em 10 pacientes (18,18%) foi observada outra área discinética, de localização anterolateral em 9 e póstero-inferior em 1. Em 8 casos (14,54%) foi vista imagem negativa na cineventriculografia esquerda compatível com trombo acometendo a ponta.

A cinecoronariografia seletiva foi realizada em todos os pacientes, utilizando-se a técnica de Sones e Shirey⁽¹³⁾ com a finalidade de afastar o acometimento coronário que poderia ser responsável pelo envolvimento do vórtex.

Após o diagnóstico da lesão de ponta, os pacientes foram seguidos clinicamente e avaliados quanto ao desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos e/ou pulmonar. Este tempo de acompanhamento variou de 19 a 192 meses ($\bar{x}$ = 70,2), tendo os pacientes sido vistos em 12/87, quando foram avaliados quanto ao desenvolvimento de tromboembolismo ou quando da ocorrência do óbito.

Resultados

Durante o tempo de realização do estudo foram detectados clinicamente 17 episódios de tromboembolismo, que ocorreram em 14 pacientes (25,45%), em período de acompanhamento entre 19 e 176 meses (Tabelas

I e II).

O tromboembolismo acometeu 8 mulheres e 6 homens, sem significância quanto ao sexo, com idades entre 30 e 62 anos, sendo mais freqüente a partir dos 40 anos (71,43%), acometendo 9 brancos e 5 não brancos, portanto sem diferença quanto à cor, envolvendo um maior número de nativos do estado de Minas Gerais (5) e Bahia (3) (Tabela I).

O eletrocardiograma revelou bloqueio do ramo direito isolado em 5 e associado ao bloqueio divisional esquerdo anterior em 2, bloqueio divisional esquerdo anterior isolado em 2 e sobrecarga ventricular esquerda em 4. Um paciente estava em fibrilação atrial, outro apresentou episódio de taquicardia-bradicardia e outro períodos de parada sinusal (Tabela I). Todos apresentavam no eletrocardiograma extrassístolia ventricular. A radiografia de tórax mostrou área cardíaca normal em 4, e cardiomegalia nos restantes (leve 1, moderada 4, acentuada 5) (Tabela I).

Como doença associada, 2 eram portadores de hipertensão arterial sistêmica de grau leve, 1 doença pulmonar obstrutiva crônica, 1 diabetes melitus e tuberculose pulmonar (Tabela I).

Em 8 pacientes foram indicados o implante de marcapasso cardíaco definitivo em decorrência de: bloqueio atrioventricular total em 6, disfunção de nó sinusal em 1 e parada sinusal em 1 (Tabela I).

O tipo morfológico da lesão apical foi em 8 (57,14%) o semilunar e em 6 (42,86%) o mamilar, não tendo sido observado nenhum caso com a forma em dedo de luva (Tabela II).

O ventriculograma esquerdo além da lesão de ponta não possuía outras características em 5 pacientes, em 7 era hipocinético e em 2 associado a outras zonas discinéticas (1 anterior

TABELA I - Características epidemiológicas, eletrocardiográficas, radiológicas e de doenças associadas entre os portadores de cardiopatia chagásica crônica com lesão apical que apresentaram tromboembolismo.

Nº	IDENT	S	C	I	N	ECG	ET	RX TORAX CARDIOMEGALIA	MP	DOENÇA ASSOCIADA
1	MLS	F	B	44	AL	BRD; TAQ-BRAD	+	AUSENTE	DNS	HA
2	MSS	F	B	57	BA	NORMAL	+	AUSENTE	-	-
3	LMF	F	NB	58	ES	FA + SVE	+	+++	-	-
4	IBS	F	B	59	MG	SVE	+	+++	BAVT	-
5	ERD	M	B	42	MG	BRD; PARADA SINUSAL	+	+++	P.SIN.	-
6	MSS	F	NB	40	BA	BDEA	+	++	-	-
7	AK	M	B	60	SP	BRD	+	AUSENTE	-	DPOC
8	MGF	F	B	30	PB	BRD	+	AUSENTE	BAVT	-
9	SFS	M	B	60	PE	BRD	+	+	-	DM + TP
10	MSC	F	B	40	MG	SVE	+	++	BAVT	-
11	JIC	M	B	58	MG	BDEA	+	++	-	-
12	AIS	M	NB	62	MG	SVE	+	+++	BAVT	-
13	JC	F	NB	37	CE	BRD + BDEA	+	++	BAVT	HA
14	GCA	M	NB	44	BA	BRD + BDES	+	+++	BAVT	-

IDENT - Identificação; S - sexo; C - cor; I - idade; N - naturalidade; MG - Minas Gerais; Ba - Bahia; AL - Alagoas; CE - Ceará; ES - Espírito Santo; PB - Paraíba; PE - Pernambuco; SP - São Paulo; ECG - Eletrocardiograma; BRD - Bloqueio ramo direito; BDEA - Bloqueio divisional esquerdo anterior; SVE - sobrecarga ventricular esquerda; FA - fibrilação atrial; ET - extra-sístole; MP - marcapasso cardíaco; BAVT - bloqueio atrioventricular total; DNS - disfunção nó sinusal; P.Sin - parada sinusal; HA - hipertensão arterial; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; DM - diabetes Mellitus; PT - Tuberculose pulmonar.

e 1 posterior) (Tabela II). Em 4 pacientes (28,57%) foram detectadas imagens negativas na ventriculografia compatível com trombo (Tabela II).

O tromboembolismo foi mais frequente para o pulmão em 8 pacientes (9 episódios), vindo a seguir o encefálico em 7 e o arterial (artéria ilíaca direita) em 1 (Tabela II). Em relação ao número de episódios reconhecidos, ele foi o único em 12 pacientes (85,72%), sendo 6 para o encefalo e 6 para o pulmão, em 1 paciente

(7,14%) com episódios distintos de embolia pulmonar e múltiplo em 1 paciente (7,14%), que apresentou acidente vascular encefálico em 10/75, obstrução arterial, aguda em 4/85 e embolia pulmonar em 5/86 (Tabela II).

Dos 14 pacientes que foram observados fenômenos tromboembólicos, 3 (21,43%) estão vivos e 11 (78,57%) evoluíram para o óbito. A ocorrência de tromboembolismo foi mais frequente no grupo de pacientes com insuficiência cardíaca, tendo sido encontra-

da esta associação em 11 pacientes (78,57%), sendo que 10 destes (90,9%) evoluíram para óbito (Tabela II).

Entre os 3 sobreviventes, tivemos o acidente vascular encefálico, sendo no paciente nº 1 associado à hipertensão arterial, porém, o envolvimento do sistema nervoso foi de caráter embólico, súbito, com liquor em água de rocha e confirmado pela tomografia computadorizada, tendo evoluído com hemiplegia esquerda, estando atualmente com discreta seqüela no mem-

TABELA II - Características ventriculográfica e evolutiva entre os portadores de cardiopatia chagásica crônica com lesão apical que apresentaram tromboembolismo.

Nº	IDENT	TIPO LESÃO PONTA	VENTRICULOGRAFIA ESQUERDA	TROMBO	TROMBOEMBOLISMO TIPO	DATA	TEMPO/ACOM. (MESES)	ESTADO ATUAL
1	MLS	SL	NORMAL	+	AVE	01/86	100	VIVO
2	MSS	SL	NORMAL	+	AVE	12/85	83	VIVO
3	LMF	ML	HIPOCINÉTICO	-	EP	05/84	108	ÓBITO 06/84 ICC
4	IBS	SL	HIPOCINÉTICO	-	AVE	10/75	176	ÓBITO 04/87 ICC
					EA	04/85		
					EP	05/86		
5	ERD	SL	DISC.ANT.	-	EP	08/81	84	ÓBITO 09/81 ICC
6	MSS	SL	HIPOCINÉTICO	-	EP	02/77	50	ÓBITO 06/78 ICC
					EP	08/77		
7	AK	SL	NORMAL	-	EP	04/85	70	ÓBITO 04/85 ICC
8	MGF	SL	NORMAL	-	AVE	01/86	81	ÓBITO 02/86 AVE
9	SFS	SL	NORMAL	-	AVE	12/84	146	VIVO
10	MSC	ML	HIPOCINÉTICO	+	EP	07/83	41	ÓBITO 07/83 ICC
11	JIC	ML	HIPOCINÉTICO		EP	01/82	26	ÓBITO 01/82 ICC
12	AIS	ML	HIPOCINÉTICO	+	AVE	02/80	31	ÓBITO 02/80 AVE
13	JC	ML	DISC.POST.	-	AVE	08/82	63	ÓBITO 08/82 AVE
14	GCA	ML	HIPOCINÉTICO	-	EP	05/81	19	ÓBITO 05/81 ICC

IDENT - Identificação; SL - semilunar; ML - mamilar; Disc. - discinêia; Ant. - anterior; Post. - posterior; AVE - acidente vascular encefálico; EP - embolia pulmonar; EA - embolia arterial; ICC - insuficiência cardíaca congestiva.

bro superior. Numa outra paciente, a denº 2 o acidente foi do tipo transitório e não relacionado à doença cardíaca nem à hipertensão arterial, evoluindo sem seqüelas. Finalmente, o paciente nº 9 que apresentou hemiplegia esquerda, tendo evoluído, com recuperação quase completa da plegia; é portador de disfunção miocárdica leve além de diabetes melitus. O tempo de observação destes sobreviventes ao tromboembolismo encefálico é de 27.6 meses

(23 a 36), não tendo sido detectada no período nenhuma complicação adicional ao sistema nervoso central.

Dos pacientes com tromboembolismo que faleceram, a causa mortis em 8 foi devida à insuficiência cardíaca e em 3 ao acidente vascular encefálico, devendo ser mencionado que entre estes últimos, 2 estavam também associados à falência miocárdica (Tabela II).

Entre os 6 pacientes com lesão ma-

milar todos estavam em insuficiência cardíaca, 5 tinham ventrículos hipocinéticos e 1 apresentava área de discinesia ventricular. Todos os pacientes com este tipo morfológico de lesão da ponta evoluíram para o óbito. Já entre os 8 com lesão semilunar, 5 estavam em insuficiência cardíaca, 2 tinham hipocinesia difusa e 1 outro área discinética, estando neste grupo os 3 sobreviventes (Tabela II).

Somente em 7/14 pacientes (50%)

com tromboembolismo, podemos argüir a participação da lesão apical na gênese do fenômeno embólico, correspondendo aos pacientes que apresentaram acidente vascular encefálico e oclusão arterial. Em 3 (21,43%), esta relação é a única explicável, pois estes pacientes não se encontravam em insuficiência miocárdica e 2/3 apresentavam imagens de trombo detectável na cineventriculografia.

Dos 4 casos onde foram detectados trombos intraventriculares, 3 (casos n.ºs 1, 2 e 12) apresentaram acidente vascular encefálico.

Entre os pacientes que tiveram tromboembolismo pulmonar (3 pacientes e 9 episódios) todos estavam em insuficiência cardíaca congestiva quando da ocorrência do quadro embólico, 7/8 tinham cardiomegalia de grau moderado a acentuado e apenas 1/8 possuía área cardíaca normal, apesar de ter desenvolvido insuficiência cardíaca direita (portador de doença pulmonar obstrutiva crônica). Em 4 pacientes encontramos também a presença de eletrodo endocavitário em cavidade ventricular direita para estimulação cardíaca, que poderia contribuir para o tromboembolismo pulmonar. Em um paciente observamos a associação com a fibrilação atrial (caso n.º 3), porém, esta ocorreu também em paciente com insuficiência cardíaca.

* Comentários

A trombose cardíaca é freqüente na cardiopatia chagásica crônica, sendo sua incidência em achados de necrópsia entre 27,3%¹⁴ e 76%¹⁵. Inicialmente, acreditava-se que esta variação pudesse ser devida à presença de insuficiência cardíaca, porém em 1983 com o trabalho de Oliveira e col¹⁴ esta dúvida foi desfeita, pois es-

tes autores considerando apenas pacientes com falência miocárdica encontraram trombose cardíaca em 36,3%. Talvez, esta variação seja devida às diferenças regionais das manifestações da doença de Chagas¹⁶.

A incidência da trombose nas câmaras cardíacas é mais freqüente no ventrículo esquerdo 18,4%¹⁷ a 85,7%¹⁸, vindo a seguir o átrio direito 14,4%¹⁷ a 69,1%¹⁹, ventrículo direito 2,4%¹⁹ a 71,4%¹⁸ e no átrio esquerdo 3,7%¹⁷ a 14,2%¹⁸. Os trombos ventriculares se localizam predominantemente na região do ápex e os atriais nos apêndices auriculares^{16, 17}.

A trombose da ponta pode ser detectada mesmo na ausência de lesão vorticilar, conforme demonstraram Fernandes e col²⁰ que entre 148 necrópsias de chagásicos crônicos encontraram 36 casos (24,57%) de trombose apical, tendo observado em 2/22 (9%) dos portadores de lesão mínima (mamilo), 26/54 (48%) dos portadores de lesão apical mais extensa e em 8/72 (11%) dos que não possuíam envolvimento de ponta.

A redução na velocidade de renovação do sangue, nas lesões apicais mais extensas e volumosas, permite maior período de contato entre o endotélio e os componentes sanguíneos, aumentando a chance de trombose, além de submeter o endotélio local à hipóxia que predispõem também a trombogênese^{20, 21}. O processo inflamatório (miocardite) pode envolver o endocárdio, constituindo fator importante na gênese dos trombos intracavitários, pois a interação entre os sistemas de complemento e das cininas é acionada no período inicial da atividade inflamatória, contribuindo de alguma forma para a formação do trombo^{22, 23}.

Em trabalho que realizamos com Ferreira Jr. e col²⁴ estudamos a ativida-

de procoagulante das células mononucleares do sangue periférico, através de estímulo das células sanguíneas com concanavalina A ou linfocina. Verificamos que os pacientes com cardiopatia chagásica crônica apresentavam atividade diminuída (408 ± 244 m UTpt) ($p < 0.05$) ou com grupo com cardiomiopatia de outra etiologia que não a chagásica (602 ± 346 m UTpt) ($p < 0.1$), sugerindo que os monócitos dos chagásicos crônicos apresentam deficiência na geração de procoagulantes induzidos pela concanavalina A.

Na avaliação da presença de fenômenos tromboembólicos e trombose cardíaca em chagásicos crônicos Oliveira e col¹⁴ entre 1.345 necrópsias não encontraram nenhuma alteração em 750 (66%) e os restantes 595 (44%) apresentavam uma ou mais alterações: 245 (18,21%) fenômeno tromboembólico sem trombose cardíaca; 185 (13,75%) somente trombose cardíaca e 165 (12,26%) com tromboembolismo e trombose cardíaca. Em nossa casuística encontramos 4 (7,27%) pacientes com fenômenos tromboembólicos e trombose cardíaca; 4 (7,27%) com somente trombose cardíaca e 10 (18,18%) com tromboembolismo e sem trombose cardíaca. Guardando as proporções que envolvem o diagnóstico de trombo pela cineventriculografia, os nossos achados se equivalem aos de Oliveira e col¹⁴ quanto ao percentual entre os pacientes com tromboembolismo sem trombose cardíaca detectável (18,18% contra 18,21%). No entanto, nosso percentual é bem menor no grupo somente com trombose cardíaca (7,27% versus 13,75%) e no grupo com tromboembolismo e trombose cardíaca (7,27% contra 12,26%).

A cineventriculografia esquerda não

é um método de grande sensibilidade para detectar trombos intercardíacos, pois o material de contraste empregado pode ficar interposto entre o trombo e a parede da câmara cardíaca impossibilitando revelar a sua presença²⁵.

O encontro de trombos murais ao nível da ponta, diagnosticado pela cineventriculografia esquerda é muito variável, neste estudo abrangendo somente pacientes com lesão apical foi de 14,54%, maior do que relatado por Albanesi F.^o e Gomes F.^o 4,8% e Garzon e col²⁶ — 9,8% em população de chagásicos independente de terem ou não lesão apical. Entretanto, nosso percentual obtido pela ventriculografia é inferior ao de necrópsia obtido por Oliveira e col¹⁷, de 28%.

Entre 13 pacientes com lesão apical submetidos à aneurismectomia, 8 (61,54%) tinham apresentado tromboembolismo e em 4 foram detectados trombos na ventriculografia esquerda, porém, durante o ato cirúrgico foram encontrados 6 pacientes com trombos murais, demonstrando em 2 casos a dificuldade de detectar o trombo intraventricular²⁷. Este grau de dificuldades em revelar trombo intracavitário não é somente da cardiopatia chagásica, Simpson e col²⁸ também observaram em 58 pacientes com aneurisma ventricular isquêmico e submetidos à cirurgia, que dos 38, onde foram vistos trombos intraventriculares, somente 10 (26%) tinham sido diagnosticados pela ventriculografia.

Oliveira²⁹ observou a possibilidade da ocorrência de um trombo preencher totalmente a superfície da lesão apical, podendo sofrer organização e hialinização, e construir a lesão fibrótica apical. Neste caso, a ventriculografia não irá evidenciar a lesão apical, que estará tamponada pelo trombo.

Observamos que o tromboembolismo

estava associado ou às lesões de ponta mais extensa como a semilunar — 8/14 (57,14%) ou à insuficiência cardíaca — 11/14 (78,57%). Entre os seis pacientes (42,86%) com lesão mamilar (menos extensa) e tromboembolismo, todos estavam em insuficiência cardíaca. Estes dados nos permitem inferir maior potencialidade de ocorrências embólicas em pacientes com lesões mais extensas ou em insuficiência contrátil, estando de acordo com os achados de necrópsia descritas por Fernandes e col²⁰.

Entre os pacientes com a associação da lesão apical e outra área de discinesia ventricular, esperávamos encontrar maior incidência de embolias. Entretanto, entre os 10 pacientes (18,18%) que apresentavam esta associação foi possível demonstrar tromboembolismo em apenas 2, um com apenas discinesia anterior e mamilo e outro com discinesia posterior e semilunar. Em nenhum paciente com discinesia anterior e dedo de luva (5 pacientes) foi possível surpreender tromboembolismo.

O acometimento do sistema nervoso central foi descrito por Nussenzveig e col³⁰, que entre 8 casos de acidente vascular encefálico de início brusco sob forma de icto e sem pródromo em chagásicos crônicos, aventaram a natureza embólica a trombose ventricular associada, ou não, à lesão apical. Neiva e Andrade³¹ em 10 casos de necrópsia, observaram em 8 a associação de acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca e nos dois restantes o de ter precedido o quadro de insuficiência miocárdica. Em 8/10 foram detectados trombos murais no ventrículo esquerdo. Estes trabalhos vieram demonstrar a possibilidade do desgarramento dos trombos

murais acarretando tromboembolismo sistêmico e nos casos onde não foram observados trombos murais na necrópsia, que os trombos de formação recente poderiam se desprender totalmente das câmaras esquerdas e ocluir um vaso. Carvalho e col⁷ acham que os trombos oriundos da ponta são friáveis e facilmente destacáveis, podendo acarretar complicações embólicas.

Entre 12 chagásicos que apresentaram acidente vascular encefálico do tipo isquêmico, Silva e col³² demonstraram em 10 a existência de lesão apical, sendo que em 4 foram encontrados trombos que foram removidos cirurgicamente. Das 328 necrópsias realizadas por Sobral Neto³³ foram encontradas 27 (8,23%) de tromboembolismo encefálico, sendo que, destes 25 (92,59%) apresentavam lesão apical. Tivemos uma paciente com lesão apical e trombo intraventricular, com eletrocardiograma e radiografia de tórax normais, que apresentou acidente vascular encefálico transitório. Marins e col¹⁰ chamam atenção para o valor do estudo ventriculográfico em chagásicos sem cardiopatia aparente, referindo caso de paciente com exames complementares cardíacos normais que apresentou o acidente vascular encefálico como primeira manifestação da doença cardíaca.

O envolvimento pulmonar é a manifestação tromboembólica mais frequente no chagásico. Sua incidência varia de 28,5%³⁴ a 57,1%¹⁸. Esse acometimento pode acarretar infartos pulmonares mais frequentes nos lobos basais³⁵. Entre 15 pacientes com embolia pulmonar e em insuficiência cardíaca, Rocha e Andrade³⁵ encontram 13 (86,67%) com trombo em câmaras cardíacas direita, sendo mais observa-

do no átrio.

Sabemos que pacientes com insuficiência miocárdica severa em fase congestiva, por inatividade física em repouso prolongado no leito, podem apresentar flebotromboses ou tromboflebitides e estas serem as fontes emboligênicas.

Comparando a incidência de embolia pulmonar entre cardiopatas, observou-se que ela é mais freqüente entre chagásicos (53,1%) do que entre os portadores de disfunção miocárdica por outras etiologias (27%)³⁵. E que é mais freqüente em associação com trombose em câmaras direitas, ocorrendo em 86,6% nos chagásicos e 60% nos não chagásicos. Viram que nos casos sem trombose nas cavidades direitas, os não chagásicos desenvolviam mais embolia pulmonar — 26,08% do que os chagásicos — 13,34%³⁵.

Nos chagásicos, a embolia pulmonar é mais freqüente entre portadores de insuficiência cardíaca descompensada, precedendo, na maioria, de poucos dias o óbito³⁵. Em nosso estudo confirmamos estes achados, somente notando uma diferença em relação ao tempo decorrido entre o tromboembolismo detectado e o óbito, pois em 25% dos casos o tempo médio foi de 10,5 meses.

Oliveira e col¹⁴ atribuem que apesar da incidência elevada de trombos no átrio direito, o seu desprendimento para a pequena circulação não é freqüente devido ao fato de toda superfície do trombo não ficar exposta na mesma grandeza à ação do fluxo sanguíneo. Entretanto, Carvalho³⁵ e Andrade e Sadigursky³⁷ acreditam que a maioria dos casos de embolia pulmonar decorram de desprendimento de trombos intracardíacos. Nos casos onde não encontramos trombos, teríamos

a possibilidade de sua fragmentação que ganhariam a pequena circulação, produzindo áreas de infarto e não deixando vestígios nas câmaras direitas.

A embolia renal é achado freqüente em necrópsias de chagásicos com incidência entre 17,98%³³ e 57,1%¹⁸. Sua caracterização clínica é difícil, pois os sintomas como dor lombar e hematúria, podem não ser bem caracterizados, e estarem presentes em uma série extensa de doenças.

O envolvimento do baço pode provocar dor no hipocondrio esquerdo, porém sua caracterização é pouco freqüente, sendo sua incidência entre 7,62%³³ e 28,5%¹⁸.

O acometimento da artéria femoral é variável entre 1,21%³³ e 14,2%¹⁸.

Em nosso estudo não foi possível caracterizar clinicamente o envolvimento renal e esplênico, sendo possível observar um caso acometendo a artéria ilíaca e confirmado pela cirurgia em paciente com múltiplos embolismos.

Muito se discute quanto ao potencial de um aneurisma ventricular apresentar trombo e este ser responsável pelo quadro embólico. Entre 58 pacientes com aneurisma do ventrículo esquerdo de origem isquêmica, submetidos a aneurismectomia, Simpson e col²⁸ encontraram em 66% casos trombos nos aneurismas, porém só observaram embolização sistêmica em 3%, demonstrando ser alta a presença de trombose mural e rara a embolização nos aneurismas ventriculares. Este achado está em acordo com o referido por Cabin e Roberts²⁵, que entre 28 necrópsias de pacientes com aneurismas ventriculares isquêmicos encontraram em 39% trombo e 4% com sintomas compatíveis com embolização sistêmica.

Os pacientes portadores de infarto do miocárdio extenso sem zona aneu-

rismática e os com cardiomiopatia dilatada que apresentam mais trombos intraventriculares do que os com aneurismas isquêmicos²¹. Este fato é atribuído à ação do fluxo sanguíneo em atritar constantemente quase todas as faces do trombo, exceto a base, além do movimento contrátil do miocárdio, facilitando sua fragmentação e conseqüente embolização. Em contraste com o trombo que, ocupando o interior do aneurisma, fica somente exposto ao fluxo sanguíneo em sua superfície, porém como a zona aneurismática não tem atividade contrátil, não ocorre risco de fragmentação e embolização²⁵.

Como a lesão apical na cardiopatia chagásica crônica é similar aos aneurismas verdadeiros, podemos extrapolar que os trombos que ocupam o interior das lesões terão menor probabilidade de fragmentar e embolizar.

A real participação da lesão apical na gênese do tromboembolismo foi observada em 7/14 (50%) pacientes que tiveram fenômenos embólicos, correspondendo aos casos que apresentaram embolias sistêmicas (acidente vascular encefálico e oclusão arterial). Em 3 deles, a lesão da ponta era a única que podia explicar tal achado, principalmente quando em 2 casos foram detectados também trombos intraventriculares pela angiocardiorrafia. Os demais estavam associados à insuficiência cardíaca, em que pese em um ter sido observado também trombo mural. Como não realizamos estudo angiográfico das câmaras direitas, não foi possível correlacionar a presença de trombos direitos e embolização pulmonar.

REFERÊNCIAS

1. Laranja FS, Dias E, Nóbrega G, Miranda A - Chagas' disease. A clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation*, 1956;

- 14 : 1.035 - 1.060.
2. Pamponet NML, Albanesi F^o FM, Benchimol CB, Benchimol AB - Aspectos clínicos e hemodinâmicos da lesão apical na miocardiopatia chagásica crônica. *Arq. Bras. Cardiol*, 1982; 39 (Supl 1) : 93.
 3. Albanesi F^o FM - Aspectos clínico, morfológico e evolutivo da lesão apical do ventrículo esquerdo na cardiopatia chagásica crônica (Tese Livre Docência). Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 1988 : 135.
 4. Chagas C - Processos patogênicos da tripanosomíase americana. *Mem Osw Cruz*, 1916; 8 : 5 - 37.
 5. Pereja JM, Amargós A, Estable JJ, Berrutti PF - Forma cardíaca de la tripanosomiasis cruzi. *Arch Urug Cardiol*, 1938; 2 : 119 - 133.
 6. Moia B, Rosebaum MB, Hojman D - Aneurismas ventriculares en la miocarditis crônica chagásica. *Rev Argent Cardiol*, 1955; 22 : 113 - 150.
 7. Carvalhal S, Campos F^o CM, Portugal O, Ramos O, Paladino N, Uvo D, Younes A, Gebara M - Alterações do complexo QRS nas derivações precordiais e seu substrato anatômico em pacientes portadores de miocardite chagásica crônica. *Rev Paulista Med*, 1954; 45 : 161 - 168.
 8. Granzotti JA, Marin Neto JA, Galo JR L, Manço JC, Rassi A, Amorim DS - Contribuição ao estudo do aneurisma da ponta na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol*, 1974; 27 : 477 - 487.
 9. Albanesi F^o FM, Gomes F^o JBM - Acometimento da ponta do ventrículo esquerdo na cardiopatia chagásica crônica. Aspectos clínicos e ventriculográficos. *Arq Bras Cardiol*, 1989; 52 : 115 - 120.
 10. Marins N, Silva CT, Motta VP, Mattos JV, Arcaldi N, Sobral LC - O valor do estudo hemodinâmico em chagásicos sem cardiopatia aparente. *Arq Bras Cardiol*, 1979; 32 (Supl 1): 45.
 11. Knobel E, Lopes AC, Andrade JR A, Korn D, Sustovich DR, Buffalo E, Suzuki JS, Lamounier E - Trombose ventricular esquerda na ausência de aneurisma em miocardiopatia chagásica. Relato de um caso submetido a tratamento cirúrgico - *Arq Bras Cardiol*, 1978; 31 (Supl 2) : 188.
 12. Ferreira CS, Lopes ER, Chapadeiro E, Souza WF, Rocha A - Ventriculografia "post-mortem" na cardiopatia chagásica crônica. Relação anatômica e radiológica. *Arq Bras Cardiol*, 1981; 36 : 165 - 170.
 13. Sones JR EM, Shirey EK - Cine coronary arteriography. *Mod Conc Cardiovasc Dis*, 1962; 31 : 735 - 738.
 14. Oliveira JSM, Araujo RRC, Navarro MA, Muccillo G - Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' disease. *Am J Cardiol*, 1983; 52 : 147 - 151.
 15. Andrade ZA, Andrade SG - Patologia In: Brener 2, Andrade 2 ed. *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Rio de Janeiro Guanabara Koogan, 1979 : 224.
 16. Miranda LF, Marcilio IV, Andrade RM, Miziara HL - Cardiopatia chagásica crônica. Revisão clínica e anatomo-patológica em 60 casos. *Arq Bras Cardiol*, 1979; 32 (Supl 1) : 45.
 17. Oliveira JSM, Melo de Oliveira JA, Frederique JR V, Lima F^o DC - Apical aneurysm of Chagas' heart disease. *Br Heart J*, 1981; 46 : 432 - 437.
 18. Romano Jr D, Silva AQ, Cunha GP, Oliveira PF - Tromboembolismo na doença de Chagas. *Rev Med Paraná*, 1956; 25 : 263 - 276.
 19. Mignone C - Alguns aspectos de anatomia patológica da cardite chagásica crônica (Tese Titular) São Paulo: Universidade de São Paulo, 1958: 20.
 20. Fernandes SO, Oliveira MSA, Teixeira VPA, Almeida HO - Trombose endocárdica e tipo de lesão vorticilar esquerda em chagásicos crônicos. *Arq Bras Cardiol*, 1987; 48 : 17 - 19.
 21. Castagnino HE, Cicco JA, Fauth M, Thompson AC - Miocardiopatia embolígena na enfermidade de Chagas. *Medicina (B. Aires)*, 1978; 38 : 35 - 39.
 22. Guimarães JA - Conceitos atuais sobre a interação dos sistemas calcêreina - cinina, coagulação, renina-angiotensina, complemento e fibrinólise. *Ciência e Cultura*, 1981; 33: 1456 - 1459.
 23. Anderson R - Mediator of inflammation and tissue damage. *South Africa Med*, 1982; 62 : 365 - 369.
 24. Ferreira JR OC, Albanesi F^o FM, Barcinski MA - Monocyte procoagulant activity induced by concanavalin A is decreased in a population of chronic chagasic patients. *Brazilian J Med Biol Rs*. 1986; 19 : 699 - 706.
 25. Cabin HS, Roberto WC - Left ventricular aneurysm, intraneurymal thrombus and systemic embolus in coronary heart disease. *Chest*, 1980; 77 : 586 - 590.
 26. Garzon SAC, Lorga AM, Jacob JLB, Greco OT, Nicolau JC, Bellini AJ, Ribeiro RA, Moreira L, Braille DM, Bilaqui A - A cineangiografia do ventrículo esquerdo na doença de Chagas crônica - Parte I. Apreciação morfológica do VE e correlação com ECG e RX em 479 indivíduos. In *Anais do I Congresso Internacional sobre Doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Sociedade de Medicina e Cirurgia, 1979 : 104.
 27. Pinke RF, Silva PHB, Silva CL, Firmino LF, Tavares IP, Marins NBC, Veiga IP, Torquato C, Scianni CC, Portela F^o R, Ribeiro HE, Martinelli JG, Campos GP, Franceschini JA - Aneurismectomia do ventrículo esquerdo em chagásicos. *Arq. Bras. Cardiol*. 1971; 33 (Supl 1) : 308.
 28. Simpson MT, Oberman A, Kouchoukos NT, Rogers W - Prevalence of mural thrombi and systemic embolization with left ventricular aneurysm - *Chest*. 1980; 77 : 463 - 469.
 29. Oliveira JSMK - Tromboses cardíacas e tromboembolismo In: Cançado R, Chuster M eds *Cardiopatia chagásica Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas*, 1985; 54.
 30. Nussenzweig I, Wajchemberg BL, Macruz R, França Netto AS, Timoner J, Serro Azul LG - Acidentes vasculares cerebrais embólicos na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Neuro Psiqu*. 1953; 11 : 386 - 402.
 31. Neiva AR, Andrade ZA - Embolia cerebral em portadores de miocardite crônica chagásica. *Hospital*, 1962; 61: 373 - 379.
 32. Silva BA, Marins N, Kagami SK, Silva CT, Motta VP, Barbosa PH - Acidentes cerebrovasculares tromboembólicos e miocardiopatia chagásica. *Arq. Bras Cardiol*, 1979; 32 (Supl 1) : 45.
 33. Sobral Neto J, Duarte LCA, Bresani JF, Mattos JV, Miziara HL, Marins N - Tromboembolismo na cardiopatia chagásica crônica: estudo anatomo-patológico. *Arq Bras Cardiol*, 1977; 30 (Supl 2) : 209.
 34. Santos AP - O fenômeno tromboembólico na miocardiopatia chagásica crônica - *Arq Bras Cardiol*, 1977; 30 (Supl 2): 201.
 35. Rocha HP, Andrade ZA - Fenômenos tromboembólicos pulmonares em pacientes portadores de miocardite crônica chagásica. *Arq Bras Med*, 1955; 45 : 355 - 364.
 36. Carvalho JAM - Tromboembolismo na doença de Chagas em Pernambuco - Consideração em torno da incidência em material necroscópico. *Rev Bras Malari Doen Trop*, 1963; 15: 611 - 616.
 37. Andrade ZA, Sadigursky M - Tromboembolismo em chagásico sem insuficiência cardíaca. *Gaz Med Bahia*, 1971; 1 : 59 - 64.

Trombose e coronárias normais - relato de caso

Thrombosis and normal coronary arteries - a case report

Raimundo A. de Melo, Ubirajara Lima Filho, Denise Villani C. Castro, Anielo I. Leite Greco

Thrombosis - Myocardial Infarction - Normal Coronary Arteries

Departamento de Hemodinâmica e Serviço de Cardiologia do Hospital 'Vera Cruz' - Belo Horizonte, MG

Resumo

Os autores relatam o caso de um paciente de 49 anos, tabagista, sem outros fatores de risco para doença coronariana e sem história pregressa de angina pectoris, que apresentou infarto agudo do miocárdio em região infero-lateral. Teve um curso hospitalar sem complicações de relevo exceto por esporádicos e fugazes episódios de precordialgias no dia anterior ao da alta, razão pela qual foi submetido a estudo cineangiocoronariográfico. Este demonstrou imagem angiográfica de um trombo no ramo CX da coronária esquerda. Nova cineangio realizada 15 dias após o primeiro exame mostrou desaparecimento do trombo e aparência angiográfica de coronárias normais.

Os autores tecem comentários a respeito da inter-relação entre parede arterial, influências motoras, mediadores hormonais e celulares, além de outros aspectos para explicar a ocorrência de trombose coronariana com coronárias normais.

Summary

The authors herewith present the case of a 49 years old white male patient, cigarette smoker, but with no other risk factor for coronary heart disease, and with no previous manifestation of angina, who presented to our service with an acute myocardial infarction in infero-lateral location. He had an uneventful hospital stay until just before discharge when he had few episodes of chest pain and was

submitted to coronary arteriography, which revealed image of a thrombus in the main portion of the his circumflex artery. New coronary arteriography done 15 days thereafter showed complete resolution of that image and normal looking coronary aspect.

The authors comment on the mechanisms involved to explain the occurrence of thrombosis in normal looking coronary arteries, reminding the inter-relation between arterial wall, vasomotor influences, humoral and cellular mediators.

Trombose coronariana como causa de Infarto agudo do miocárdio é conhecida desde 1912^{1,2}. O denominador comum seria uma lesão da placa aterosclerótica, que exporia colágeno e debris ateroscleróticos a elementos circulantes do sangue tais como plaquetas e catecolaminas. As primeiras liberariam substâncias vasoconstritoras e trombogênicas como tromboxane A₂, leucotrienos, histaminas e serotonina. Estas substâncias, em princípio, superariam os efeitos das vasodilatadoras e antitrombóticas como prostaciclina, fator de relaxamento dependente do endotélio e ativador do plasminogênio. O resultado final seria a formação de trombo local³.

A ocorrência de infarto agudo do miocárdio em pacientes portadores de coronárias normais pelo estudo angiográfico tem sido freqüentemente objeto de publicações^{4, 5, 6}. Arnett e Roberts⁷ estimaram que estes casos constituem, aproximadamente, 1% dos pacientes com infarto do miocárdio documentado. Várias são as hipóteses propostas para explicar este evento: dissociação anormal da oxihemoglobina^{8, 9}, coronárias anômalas^{10, 11}, erro na interpretação da angiografia^{4, 12},

trombose coronariana com lise ou recanalização⁴, doença dos pequenos vasos, embolismo coronariano¹³, e espasmo coronariano^{14, 15, 16}.

O objetivo da presente comunicação é relatar um caso de Infarto com coronárias normais, onde documentou-se a presença de trombose coronariana em estudo precoce, com desaparecimento do trombo e coronárias normais em estudo posterior.

Relato de caso

Trata-se de paciente do sexo masculino, 49 anos, tabagista, sem outros fatores de risco, assintomático até meados de dezembro de 1988, quando apresentou quadro clínico, eletrocardiográfico e enzimático de infarto agudo do miocárdio em região infero-postero-lateral (fig. 1). Com abordagem conservadora na fase aguda, evoluiu em grupo I de Forrester. Por ocasião da alta hospitalar, devido episódios anginosos esporádicos, foi submetido a estudo cinecoronariográfico que reve-

lou: VE com hipocinesia infero-lateral (figs. 2 e 3), e coronária esquerda dominante mostrando artéria circunflexa semi-ocluida no terço proximal com imagem de duplo contorno sugestiva de trombo intracoronariano (fig. 4). Demais ramos coronarianos totalmente isentos de anormalidades.

O paciente foi, então, heparinizado, com a perspectiva de uma futura angioplastia da lesão supostamente associada ao trombo. Entretanto, em um novo cateterismo, realizado 15 dias após o primeiro estudo, verificou-se que a artéria anteriormente ocluída por trombose encontrava-se totalmente isenta de lesões (fig. 5). O VE mantinha a mesma alteração previamente encontrada. O paciente tornou-se assintomático e assim permanece até 10 meses após o evento, inclusive com teste ergométrico negativo.

Comentários

Rosenblatt e Selzer⁶, em 1977, chamaram atenção para o fato de o trom-

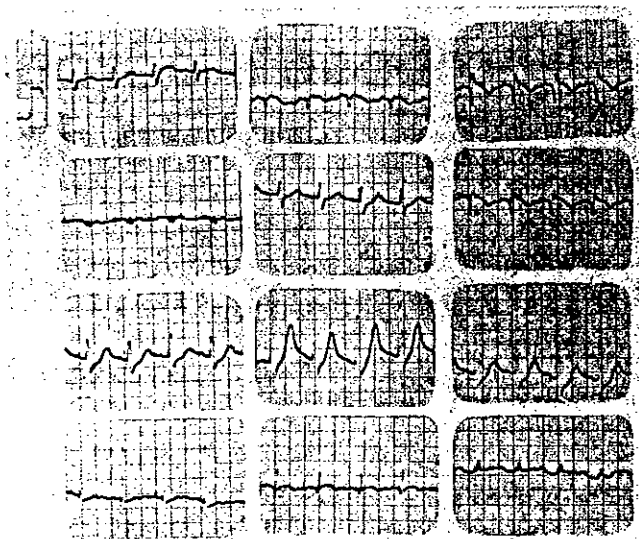


Figura 1: ECG - Mostra IAM em parede infero-ôstero-lateral.



Figuras 2 e 3: Mostra ventriculografia-VE em sístole e diástole.

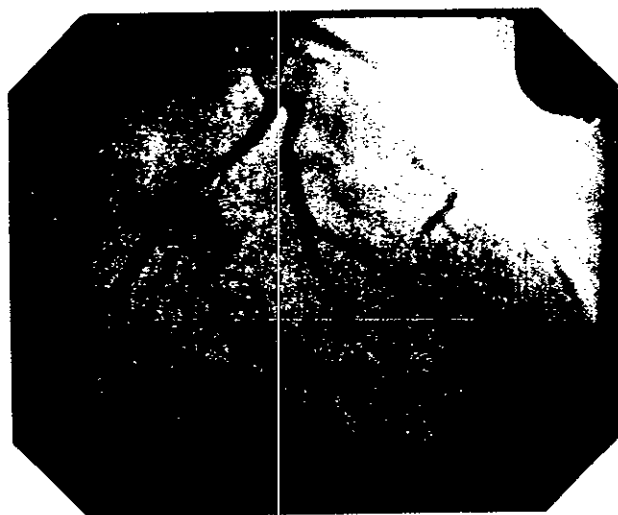


Figura 4: Cineangiogramia coronária. Mostra imagem sugestiva de trombo no terço proximal da Cx.



Figura 5: Cineangiogramia coronária (15 dias após a primeira). Coronária isenta de lesões.

boembolismo coronariano ser a hipótese mais atraente para explicar Infarto com coronárias normais. Neste caso, haveria recanalização ou lise do trombo, o que explicaria o achado posterior de coronárias normais na cine.

A patogênese de trombose coronariana é complexa¹⁷, envolvendo a interação dinâmica entre a parede arterial aterosclerótica, influências vasomo-

toras, mediadoras humorais e celulares, e a cascata de coagulação do sangue.

No presente caso, a despeito da aparência normal dos vasos coronarianos epicárdicos, não podemos afirmar com segurança a inexistência de lesão aterosclerótica da parede arterial, devido a problemas já reconhecidos de li-

mitação técnica da arteriografia coronariana dependentes do equipamento, clareza dos filmes, número de projeções, etc. Tem sido também reconhecido por diferentes patologistas⁷ que doença coronariana significativa pode estar presente e não ser detectada pela melhor arteriografia coronária^{4,6}. Lesão endotelial mínima, invisível pela cineangio, pode iniciar agregação pla-

quetária e espasmo vascular, que, por sua vez, podem induzir a formação de trombo. Após a lise completa do trombo, ou alívio do espasmo, encontra-se um vaso com aparência angiográfica normal.

Uma alta incidência de tabagismo entre pacientes com infarto e coronárias normais tem sido descrita em estudos prévios⁵. Sete de 9 pacientes relatados por Lindsay e Pichard, eram fumantes e um outro era ex-fumante. Tem sido demonstrados distúrbios da função plaquetária e alterações da interação plaqueta-parede arterial em fumantes¹. Isto sugere um papel patogênico do hábito de fumar no desenvolvimento de espasmo coronariano

agudo ou trombose em locais da parede arterial lesada mesmo minimamente.

A inter-relação entre trombose e espasmo coronariano tem sido demonstrada³. Oclusão coronariana total pode ocorrer em consequência a espasmo prolongado, levando a trombose intraluminal. O próprio espasmo causaria injúria endotelial, que em consequência favoreceria a formação de agregados plaquetários.

No caso citado especificamente não foram observadas evidências clínicas já descritas¹⁹ de angina espástica, nem anterior ou posterior ao IM. Teste de ergonovina não foi realizado por não oferecer resultados satisfatórios^{20, 21}, na maioria das vezes, e não traria ne-

nhuma nova contribuição no presente caso.

Lise espontânea foi, provavelmente, o mecanismo da resolução do trombo visualizado no primeiro angiograma, já que apesar de heparinização adequada, não existe comprovada ação trombolítica da heparina nestas doses²².

Vários são os trabalhos indicando trombose coronariana como o fator etiológico mais provável na gênese do infarto com coronárias normais, porém, este caso tem a particularidade da visualização e posterior resolução de um trombo intracoronariano em coronária angiograficamente normal.

REFERÊNCIA

- Henick, J.B.: Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 59: 2015, 1912.
- Henick, J.B.: Thrombosis of the coronary arteries. *JAMA* 72: 387, 1919.
- Feldman, C.L.: Coronary thrombosis, coronary spasm and coronary atherosclerosis and speculation on the link between unstable angina and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 59: 1.189, 1987.
- Lindsay, J.; Dunyer, S.; Punja, V.: Angiographic demonstration of coronary occlusion during acute M I and subsequent angiographic normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 51: 1.227, 1982.
- Lindsay, J.; Pichard, A.: Acute myocardial infarction with normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 54: 902, 1984.
- Rosenblatt, A.; Selzer, A.: The nature and clinical features of myocardial infarction with normal coronary arteriograms. *Circulation.* 55: 578, 1977.
- Arnett, E.N.; Roberts, W.C.: Acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. An unproven combination. *Circulation.* 23: 395, 1976.
- Vokonas, P.S.; Cohn, P.F.; Klein, M.D.; Layer, M.B.; Gorlin, R.: Hemoglobin affinity for oxygen in the anginal syndrome with normal coronary arteriogram. *Am J Cardiol.* 26: 664, 1970.
- Eliot, R.S.; Bratt, G.: The paradox of myocardial ischemia and necrosis in young woman with normal coronary arteriograms: Relation to abnormal hemoglobin oxygen dissociation. *Am J Cardiol.* 23: 633, 1969.
- Bruschke, A.V.; Bwynell, K.J.J.; Block, A.; Van Herper, G.: Acute myocardial infarction without obstructive coronary artery disease demonstrated by selective cinearteriography. *Br Heart J.* 33: 585, 1971.
- Kimbris, D.; Segal, B.L.; Munin, M.; Katz, M.; Linkoff, W.: Myocardial infarction in patients with normal patent coronary arteries as visualized by cinearteriography. *Am J Cardiol.* 29: 724, 1972.
- Erlabacher, J.A.: Transmural myocardial infarction with normal coronary arteries. *Am Heart J.* 98: 421, 1979.
- O'Reilly, R.J.; Spellberg, R.D.: Rapid resolution of coronary arterial emboli. Myocardial infarction and subsequent normal coronary arteriograms. *Ann Intern Med.* 81: 348, 1974.
- Oliva, P.B.; Brecknridge, J.C.: Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction. *Circulation.* 56: 366, 1977.
- Gersh, B.J.; Bassendine, M.F.; Forman, R.; Walls, R.S.; Beck, W.: Coronary artery spasm and myocardial infarction in the absence of angiographically demonstrable obstructive coronary disease. *Mayo Clin Proc.* 56: 700, 1981.
- Johnson, A.D.; Defweiler, J.H.: Coronary spasm, variant angina and recurrent myocardial infarction with normal coronary arteriography. *N Engl J Med.* 297: 916, 1977.
- Himbert, J.; Bourdaries, J.P.; Iris, L.; Leneigre, J.: Thrombosis arterielles coronaries apparentment primitives. *Bull Men Soc Med Hosp Paris.* 114: 367, 1973.
- Saffitz, J.E.; Schmartz, C.J.: Coronary atherosclerosis and thrombosis underlying acute myocardial infarction. *Cardiol Clin.* 5 (1): 21, 1987.
- Selzer, A.; Langston, M.F.; Ruggeroli, C.; Cohn, K.: Clinical syndrome of variant angina with normal coronary arteriogram. *N Engl J Med.* 295: O 1343, 1976.
- Betriu, A.; Pare, J.C.; Sanz, G.A.; casals, F.; Magrina, J.; Castoner, A.; Navarro Lopes, F.: Myocardial infarction with normal coronary arteries: a prospective clinical angiographic study. *Am J Cardiol.* 48: 28, 1982.
- Heupler, F.A.; Proudft, W.L.; Ragari, M.; Shirey, E.K.; Greensheet, R.; Sheldon, W.C.: Ergonovine Maleate provocative test for coronary arterial spasm. *Am J Cardiol.* 41: 631, 1978.
- Goodman and Gilman's: The Pharmacological basis of therapeutics. 7a. ed. New York, Macmillan Publishing Co, 1975. P 1340.

É PRECISO SER RÁPIDO NA CRISE

(NIFEDIPINA)

oxcord 10 mg 20 mg

AÇÃO IMEDIATA

- Eficácia comprovada no controle das crises anginosas
- Tranquilidade durante o tratamento, pois reduz a frequência das crises, mesmo a longo prazo.
- Facilidade de administração por via sublingual.

POSOLOGIA

Crise anginosa - crise hipertensiva - 1 microcomprimido de 10 ou 20 mg por via sublingual. Esta dose pode ser repetida, se necessário, observando-se entre uma administração e outra um intervalo mínimo de 2 horas.

Hipertensão Arterial Crônica - 1 microcomprimido de 10 ou 20 mg, 3 vezes ao dia por via oral.

APRESENTAÇÕES

OXCORD® 10mg - CAIXA COM 30 MICROCOMPRIMIDOS

OXCORD® 20mg - CAIXA COM 20 MICROCOMPRIMIDOS



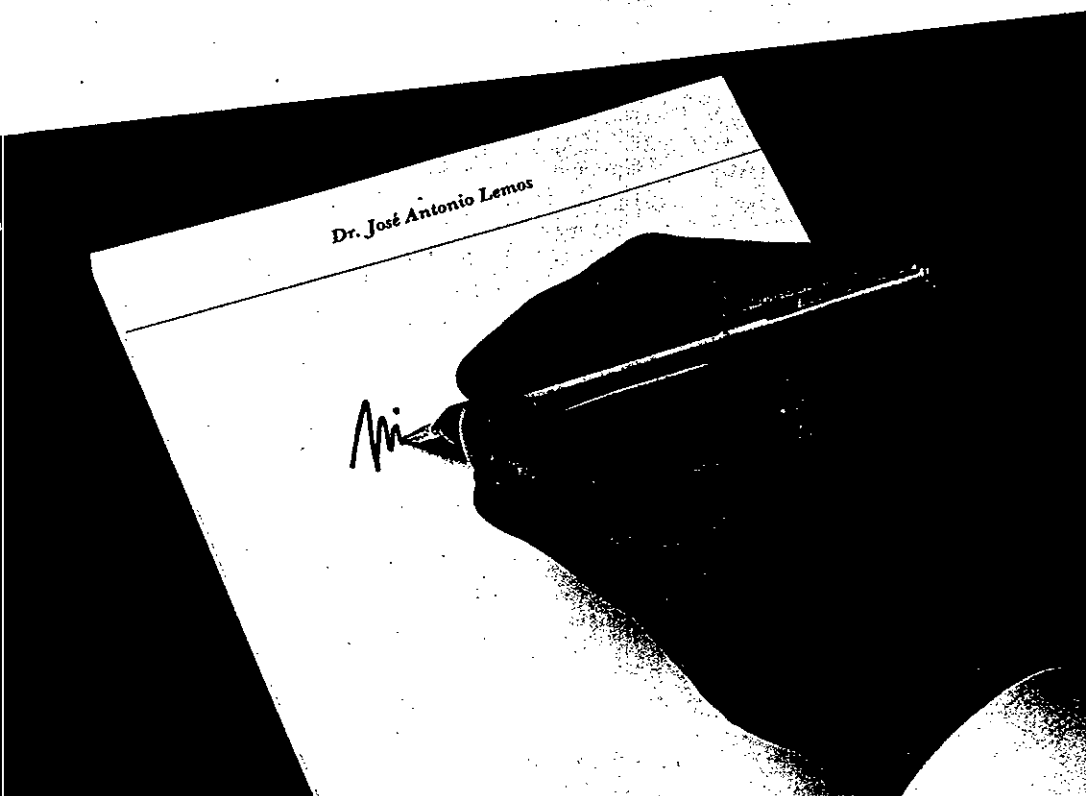
biosintética
Brasileira por Excelência



nitrencord 10mg 20mg

(nitrendipina)

combina com o hipertenso



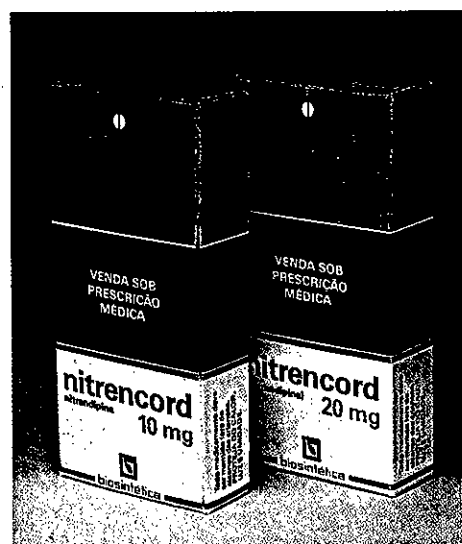
- 1º Cálcio antagonista específico para hipertensão em dose única diária
- 20mg - especialmente indicado para monoterapia
- 10mg - para tratamento associado com outros antihipertensivos

Composição: Cada comprimido contém 10 ou 20mg de Nitrendipina.
Indicação: Hipertensão arterial sistêmica.
Contra-Indicações: Gravidez e período de lactação.
Reações Adversas: Cefaléia, flush, sensação de calor e edema periférico. Ocorre predominantemente no início do tratamento, são leves e transitórios como consequência do importante efeito vasodilatador da Nitrendipina.

Posologia:

- No tratamento em monoterapia recomenda-se iniciar com 20mg pela manhã.
- No tratamento associado com outros anti-hipertensivos recomenda-se iniciar com 10mg pela manhã.

Apresentações: Caixas com 30 comprimidos de 10 ou 20mg.



(2agpco3)



ANGIPRESS
Atenolol
25 mg, 50 mg e 100 mg
Comprimidos

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

USO ADULTO - VIA ORAL

COMPOSIÇÕES

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

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

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

Farmacocinética

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

SUPERDOSE

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS-1213.0024
Resp.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
CNPJ nº 53.162.095/0001-88
Indústria Brasileira



(2agdco3)



ANGIPRESS-CD

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

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido 25/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 50/12,5 mg contém:

Atenolol	
50,0 mg	
Clortalidona	
12,5 mg	
Excipiente q.s.p.	1
comprimido	
(Carbonato de Magnésio, Amido de Milho, Laurilsulfato de Sódio, Gelatina, Estearato de Magnésio, Amarelo Ariavit, Vermelho Ariavit, Croscarmellose 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, ANGIPIRESS-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 6ª e 12ª hora, após administração oral. Liga-se em cerca de 93% às proteínas plasmáticas. Sua biodisponibilidade absoluta é estimada entre 64 e 90%. A biodisponibilidade de CORDAREX não é alterada pela alimentação.

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

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

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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

USO PEDIÁTRICO

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CORDAREX 2,5 mg
Besilato de Amlodipina

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORDAREX 5 mg
Besilato de Amlodipina

Comprimidos
Biosintética

Contém 10 ou 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

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

CORDAREX 10 mg
Besilato de Amlodipina
Biosintética
Comprimidos

Contém 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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



(4crsco1)



CORUS
Losartam
25 mg e 50 mg
Comprimidos

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: O produto está indicado para o tratamento da hipertensão arterial.
Cuidados de armazenamento: Este produto deve ser conservado ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade.
Prazo de validade: desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, CORUS apresenta prazo de validade de 36 meses. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.
Gravidez e lactação: Losartam está contra-indicado para uso durante a gravidez e lactação. Informar sempre seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento. Quando a gravidez for detectada, o uso de losartam deve ser descontinuado o mais breve possível.
Cuidados de Administração: Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Reações adversas: Podem ocorrer as seguintes reações adversas: mal estar, fraqueza, dor abdominal, edema, dor no peito, náusea, faringite, diarreia, dor de cabeça, tontura, insônia, câibras, congestão nasal. Durante estudos clínicos, estes fenômenos, em geral, foram leves, não levando à interrupção do tratamento.

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

CORUS 25 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos.

USO ADULTO

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORUS 50 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

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

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

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



(4crhco1)



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

USO ADULTO

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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

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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Corus-H 50mg / 12,5 mg

Losartam/Hidroclorotiazida

Comprimidos

Biosintética

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar longe do calor excessivo e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS - 1213.0195

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - S.P.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2dsgca1)



DISGREN®
TRIFLUSAL

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

USO ADULTO

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Gravidez

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

Incompatibilidades

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

SUPERDOSE

No caso de intoxicação acidental, que só pode ocorrer no caso de ingestão de doses muito elevadas, podem aparecer sintomas de excitação ou de depressão do S.N.C., alterações do sistema cárdio-circulatório e respiratório e desequilíbrio eletrolítico.

Hemorragias digestivas e diarreia: o tratamento consiste na administração de uma suspensão aquosa de carvão ativo. Lavagem gástrica após o esvaziamento do estômago.

Manter o equilíbrio eletrolítico. Instalar tratamento sintomático.

DISGREN®

Triflusal

USO ADULTO

Contém: 20 cápsulas

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

Cada cápsula contém:

Triflusal.....300mg

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2eprco1)



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

USO ADULTO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

interrupção do diurético.

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

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

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

Achados laboratoriais

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

EUPRESSIN 5mg
Maleato de Enalapril
Comprimidos
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

EUPRESSIN 10mg
Maleato de Enalapril
Comprimidos
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

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

Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800-151036



(cód. 2ephco1)



EUPRESSIN-H

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

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

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

COMPOSIÇÃO

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

Farmacodinâmica

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

Hipertensão Arterial

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

Terapia Diurética Anterior

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

Posologia na Insuficiência Renal

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Laboratórios Biosintética Ltda

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





MINOR 20 mg - Comprimidos

Lovastatina

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 20 mg. Embalagem com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

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

|USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODOS DE AÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Opacidades Lenticulares

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

USO PEDIÁTRICO

A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas.

USO EM IDOSOS

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

Achados laboratoriais: raramente foram relatados aumentos importantes e persistentes

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

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

SUPERDOSE

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

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

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

Microdepósitos de córnea; alterações de visão:

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

Fotossensibilidade

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

Anormalidades Tireoideanas

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

Distúrbios Eletrolíticos

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

ADVERTÊNCIA

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

Exacerbação de Arritmias

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

Alterações Hepáticas

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Digitálicos

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

Anticoagulantes

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

EFEITOS COLATERAIS

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

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

POSOLOGIA

Comprimidos

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

Ampolas

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(cod. Nifelat)



NIFELAT

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

USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Cápsulas 10/25 mg - Caixas com 28 unidades.

Cápsulas 20/50 mg - Caixas com 28 unidades.

COMPOSIÇÃO

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

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

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

A associação do Atenolol e Nifedipina produz efeitos antianginosos superiores aos

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

INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial e/ou insuficiência coronariana.

CONTRA-INDICAÇÕES

Bloqueio aurículo-ventricular de 2º e 3º graus, bloqueio sinoatrial, síndrome do nóculo sinusal, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, choque cardiogênico, infarto recente do miocárdio, bradicardia acentuada, hipotensão acentuada, asma brônquica e período de gravidez. Não deve ser administrado: em pacientes usando amiodarona, nem junto com verapamil. Pacientes com hipersensibilidade conhecida aos princípios ativos.

PRECAUÇÕES

O uso de **NIFELAT** não é recomendado ou deve ser feito com muita cautela em pacientes com angina pectoris severa e/ou estenose importante dos três vasos coronários.
Em pacientes portadores de doenças respiratórias obstrutiva um eventual broncoespasmo ocorrido com o emprego de **NIFELAT** pode ser rapidamente eliminado com broncodilatadores habituais como salbutamol, fenoterol ou isoprenalina.
Devido à ação hipotensora do medicamento a capacidade de reação pode variar individualmente, fato que deve ser considerado ao dirigir veículos ou operar máquinas, em especial no início do tratamento.
Não administrar doses superiores a 75 mg de Atenolol em casos de insuficiência renal com clearance de creatinina inferior a 50 ml/min.
Não existe ainda suficiente experiência sobre o uso da associação Nifedipina e Atenolol em pacientes com insuficiência renal severa.
Deve ser introduzido somente após compensação em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.
O tratamento não deve ser descontinuado abruptamente. Em caso de cirurgia, concomitante com o tratamento com **NIFELAT**, deve-se tomar cuidado com agentes anestésicos, tais como: éter, ciclopropano e tricloroetileno.
Se ocorrer dominância vagal a atropina (injeção de 1 a 2 mg por via intravenosa) pode corrigi-la.

USO NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Como ocorre com qualquer droga, **NIFELAT** não deve ser administrado na gravidez, a não ser que o seu uso seja essencial. Não há evidência de teratogenicidade em estudos em animais. Deve-se avaliar os possíveis riscos contra os benefícios, quando a droga for usada por mulheres grávidas ou que possam engravidar. É possível sua excreção no leite materno, portanto não é recomendado seu uso por mães que amamentam.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pode ocorrer potencialização da ação hipoglicêmica da insulina e antidiabéticos orais, e mascaramento de sintomas hipoglicêmicos.
Com o uso concomitante de reserpina, alfa metildopa, clonidina, guanetidina pode ocorrer acentuada redução tensional e da frequência cardíaca. Se **NIFELAT** e clonidina forem administrados concomitantemente, a clonidina não deve ser descontinuada antes que o uso de **NIFELAT** tenha sido interrompido por vários dias.
NIFELAT deve ser administrado com cautela em pacientes que fazem uso de digitálicos e/ou diuréticos, pois tanto os digitálicos como o Atenolol diminuem a condução AV. Quando a Nifedipina é administrada com digoxina ocorre aumento dos níveis de digoxina, podendo ocorrer exacerbação de efeito.
Quando Atenolol é administrado com vasoconstritores (p.e.: adrenalina, anfetamina, fenilefrina) pode ocorrer hipertensão severa.
O uso de beta-bloqueadores e relaxantes musculares (p.e.: meprobamato, fenilpropilcarbamato, cloroxazona) pode gerar potenciação do atenolol.
Os sais de alumínio (p.e.: hidróxido de alumínio), a colestiramina e o colestipol podem diminuir a absorção dos beta-bloqueadores.
Certas drogas como a fenitoína, a rifampicina e o fenobarbital, bem como o fumo, induzem as enzimas de biotransformação hepática e podem reduzir as concentrações

plasmáticas de antagonistas beta-adrenérgicos que são metabolizados intensamente. Os beta-bloqueadores podem reduzir a depuração da lidocaína. O uso concomitante de verapamil e beta-bloqueadores pode levar a significativa bradicardia ou bloqueio AV. Pode provocar assistolia. A principal razão disto é o efeito aditivo dessas drogas sobre os nodos sinusal ou AV. A amiodarona aumenta a probabilidade de bradicardia, parada sinusal e bloqueio AV quando beta-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de Ca^{2+} são administrados concomitantemente. Aumenta, também, as concentrações plasmáticas e efeitos da nifedipina.

O verapamil e o diltiazem podem intensificar a bradicardia sinusal e/ou provocar bloqueio e insuficiência cardíaca quando administrados junto com beta-bloqueadores. A cimetidina e a hidralazina podem aumentar a biodisponibilidade do atenolol.

Quando a Nifedipina é administrada junto com cimetidina ou ranitidina ocorre potencialização do efeito (o pico plasmático da nifedipina aumenta, talvez devido a inibição do citocromo P-450 hepático pela cimetidina).

Nifedipina administrada com anticoagulantes cumarínicos, pode aumentar o tempo de protrombrina.

O uso concomitante de **NIFELAT** com outros agentes β -bloqueadores pode provocar hipotensão severa e/ou aumento de volume líquido, exacerbação de angina.

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0047

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira (made in Brazil)





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, croscarmellose 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