

**REVISTA DA  
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA  
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**



**SOCERJ**

**EDITOR**

PAULO GINEFRA

**SECRETARIA DE REDAÇÃO**

SUELI SANTOS SANTANA

**CONSELHO EDITORIAL**

ASTOLFO SERRA  
CLAUDIO GIL SOARES DE ARAUJO  
DANY DAVID KRUCZAN  
EVANDRO TINO CO MESQUITA  
MARCIA BUENO CASTIER  
MARTHA MARIA SOARES SAAVEDRA  
PAULO MOURA  
ROBERTO BASSAN

A **Revista da SOCERJ** é editada trimestralmente pela Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, Rua Alcindo Guanabara, 24, Sala 1.601, Cinelândia, CEP. 20031-120, Rio de Janeiro, RJ, Tel.: (021) 262-6831 ou 220-7730 e distribuída à classe médica por **cortesia dos Laboratórios Biosintética Ltda.**

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - SOCERJ

PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL / PUBLISHED QUARTERLY

Dados de Catalogação

REVISTA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
RIO DE JANEIRO - RJ, BRASIL. V.1 - 1988

1988, 1: 1, 2

1989, 2: 1, 2, 3, 4

1990, 3: 1, 2, 3, 4

1991, 4: 1, 2, 3, 4

1992, 5: 1, 2, 3, 4

IMPRESSA NO BRASIL / PRINTED IN BRAZIL

Tiragem: 9.000 exemplares

REVISTA DA SOCERJ - (REV. SOCERJ)

# ÍNDICE

EDITORIAL — (99)

## ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO - Update Articles

- VALVOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA POR BALÃO. — (101)

### **Percutaneous mitral balloon valvuloplasty**

Ivana Picone Borges, Edison Sandoval Peixoto.

Abordagem sobre a técnica, indicações, resultados e complicações da valvoplastia mitral por balão na estenose mitral grave, demonstrando sua eficácia no alívio dos sintomas.

- ABORDAGEM E TRATAMENTO CLÍNICO DA ANGINA ESTÁVEL. — (111)

### **An approach on clinical treatment of chronic stable angina pectoris.**

Roberto Bassan

Revisão sobre o quadro clínico da angina de peito estável, indicação dos métodos diagnósticos atuais e emprego de novas drogas no seu tratamento.

## ARTIGOS ORIGINAIS - Original Articles

- MANIFESTAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS NA ENDOCARDITE INFECCIOSA.

ASPECTO PROGNÓSTICO. — (115)

### **Tromboembolic manifestations in infective endocarditis.**

#### **Prognostic aspect.**

Rogério Lorena de Oliveira, Francisco Manes Albanesi Filho, Ayrton Pires Brandão, Alexandre Adler Pereira

Pacientes com endocardite infecciosa complicada com eventos tromboembólicos sépticos, têm um índice de mortalidade duas vezes maior que os casos de endocardite que não embolizam.

- AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES EM ADVOGADOS DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO. — (120)

### **Evaluation of cardiovascular risk factor in Lawyers in the States of Rio de Janeiro.**

Lauro S. M. Martins Pereira, Olga F. de Souza, Paulo de Tarso de R. Carvalho, Zaine Maria S. Musse, Francisco Guilhon, Jorge L.R. Ferreira, Loredana Montavano, Ivar R. Jaldin

Estudo epidemiológico sobre fatores de risco de doenças cardiovasculares em 380 advogados, demonstrando sua alta incidência.

- ESTUDO FARMACOLÓGICO - Pharmacological Study

EFEITOS DA CROMACALINA, UM ATIVADOR DOS CANAIS DE POTÁSSIO NA VEIA SAFENA HUMANA. — (125)

### **Effects of cromakalim, a potassium channels activator on human saphenous vein.**

Roberto Soares de Moura, Waldir Jazbik

Estudo realizado em veias safenas humanas "in vitro", demonstra que a cromacalina relaxa a veia e esse efeito, decorrente da ativação de canais de potássio, pode ser benéfico no tratamento da angina de peito.

NOTICIÁRIO — (131)

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO — (132)

# SOCIEDADE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

## DIRETORIA

**Presidente:** Francisco Manes Albanesi Filho

**1º Vice-Presidente:** Stans Murad Neto

**2º Vice-Presidente:** Edson Peralva Barbirato

**3º Vice-Presidente:** Félix Elias Barros Chalitta

**1º Secretário:** Salvador Serra

**2º Secretário:** Cláudia C. Escosteguy

**1º Tesoureiro:** Pedro Di Marco da Cruz

**2º Tesoureiro:** Luiz Antonio de A. Campos

**Presidente da Comissão Científica:** Sérgio E. Kaiser

**Presidente Com. Medic. Preventiva e Social:** Jorge Gomes

**Editor da Revista da SOCERJ:** Paulo Ginefra

**Conselho Editorial:** Astolfo Serra

Claudio Gil Soares de Araújo

Dany David Kruczan

Eduardo Bastos

Evandro Tinoco Mesquita

Márcia Castier

Martha Maria Savedra

Paulo Moura

Roberto Bassan

**Conselho Fiscal:** Antonio Carlos Worms Till

Odilon Nogueira Barbosa

Renato Cortes Lacerda

**Suplentes:** Esmeralci Ferreira

Maria de Lourdes Montedônio Santos

Ricardo Maia Coelho

**Comissão Científica:** João de Deus e Brito

Jocelino Peregrino Soares

Jorge A. B. Sekeff

José E. Assad

Luiz Augusto de F. Pinheiro

Luiz Maurino Abreu

Marcelo W. Montero

Paulo Dutra

**Com. Med. Preventiva e Social:** Agnor Suzuki

Altin" Eva Paula Ribeiro

Jorge Alberto S. Martins

Jorge José Abunahman

Ronaldo Martin Levigard

Sebastião Evaldo V. Rosario

Walter Labanca Arantes

Washington A. Maciel

## EDITORIAL

O nº 3 da nossa Revista (Julho-Agosto-Setembro), o primeiro da gestão da nova Diretoria da SOCERJ, apresentou algumas imperfeições na apresentação de seu índice e nas referências bibliográficas, pelo que nos desculpamos com nossos leitores. Em relação a estas, nem todos os autores dos trabalhos publicados tiveram acesso às novas normas estabelecidas e por esta razão as normas voltam a ser publicadas na última página desta edição.

Recomendamos aos nossos colaboradores que sigam estritamente as instruções para publicação de seus trabalhos, para evitar possível devolução por parte do Conselho Editorial.

Neste número, dois trabalhos de atualização sobre emprego de balão na valvoplastia mitral e sobre angina de peito estável, trazem excelente colaboração sobre métodos mais recentes para tratamento destas duas entidades. Os três trabalhos originais contribuem com interessantes aspectos das pesquisas realizadas nos tromboembolismos sépticos das endocardites infecciosas, a alta incidência de fatores de risco cardiovascular em Advogados e os efeitos de um ativador dos canais de potássio na veia humana, preconizando seu possível emprego no tratamento da angina de peito.

A Direção da Revista da SOCERJ tem recebido vários trabalhos para seus números 1 e 2 (de Janeiro a Junho de 1993) o que revela o grande interesse de nossos colegas em publicar seus trabalhos de pesquisas, teses e monografias, contribuindo assim, pelo prestígio da Cardiologia em nosso Estado, o que constitui um dos nossos principais objetivos.

PAULO GINEFRA  
Editor



# VALVOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA POR BALÃO

Ivana Picone Borges, Edison C. Sandoval Peixoto

RIO DE JANEIRO

## RESUMO

Trabalho de revisão, apresentado como monografia, sobre a técnica, indicações, resultados e complicações da valvoplastia mitral por balão na estenose mitral grave. A técnica foi iniciada por Inoue em 1982 e vem evoluindo progressivamente até os dias atuais, usando-se os mais variados balões de dilatação como o Único, Duplo, Inoue, Bifoil, Baixo Perfil. O ecocardiograma tem uma participação importante na indicação da valvoplastia, através do critério de pontuação criado por Block e Palacios, que gradua de 0 a 4 cada um dos seguintes itens: mobilidade valvar mitral, espessamento valvar mitral, espessamento subvalvar mitral, calcificação, sendo 0 a falta de acometimento e 4 o comprometimento mais grave. Aqueles que apresentam 8 pontos, mostram resultados satisfatórios. A presença de trombo atrial esquerdo é contra indicação absoluta para o procedimento. A regurgitação mitral moderada a grave, a doença coronária grave e doença aórtica valvar grave são contra indicações relativas. Atualmente tem-se realizado o procedimento em grávidas com sucesso e praticamente isenta de riscos para o feto e mãe. O sucesso é definido como área valvar mitral 1,5 cm<sup>2</sup> no final da valvoplastia. Os resultados imediatos são bons e dependem de algumas variáveis como o tipo do balão usado, a graduação de pontos pelo ecocardiograma pré-valvoplastia, regurgitação mitral prévia. Em 2 anos os resultados também são satisfatórios, estando a maioria dos pacientes em classe funcional I ou II (NYMA), podendo haver reestenose em 25% casos com graduação ecocardiográfica pré-valvoplastia > 8 pontos. As complicações são incomuns e incluem a perfuração ventricular esquerda, insuficiência mitral grave, tamponamento cardíaco, tromboembolismo sistêmico, shunt E - D atrial. Conclui-se que o procedimento é seguro e eficaz no alívio de sintomas de grande número de pacientes portadores de estenose mitral.

Palavras-Chave: estenose mitral, valvoplastia percutânea, técnicas por balão.

## SUMMARY: PERCUTANEOUS MITRAL BALLOON VALVULOPLASTY

The authors did a revision of the technics, indication, results and complications of percutaneous mitral balloon valvuloplasty in severe mitral stenosis. Introduced by Inoue in 1982 it had been improved until now, using several types of balloons: single, double, Inoue, Bifoil and low profile balloon.

The ecocardiographic score introduced by Block and Palacios is important in the indications of the procedure. Mitral valve mobility, mitral valve thickness, mitral subvalvular thickness and calcification are classified from 0 to 4 each one. Patients with 8 points presented good results. Left atrial thrombus is an absolute contraindication to the procedure. Moderate to severe mitral regurgitation, severe coronary disease and severe aortic valve disease are relative contraindications to mitral balloon valvuloplasty. Actually it has been realized in pregnant women with good results and little risk for both mother and fetus. The success is defined as mitral valve area 1,5cm<sup>2</sup> after the procedure. Early results are in general satisfactory and depend on the type of the balloons, pre-valvuloplasty ecocardiographic score and previous mitral regurgitation. Two years results remain satisfactory, with the majority of patients in NYHA functional class I or II. The reestenosis is possible and it occurs in 25% of the patients with pre-valvuloplasty ecocardiographic score > 8 points. Complications are uncommon and they are: left ventricular perforation, severe mitral insufficiency, cardiac tamponade, systemic thromboembolism and left to right atrial shunt. It was concluded that the procedure is safe and efficient in symptoms relief in a large number of patients with mitral valve stenosis.

Key-Words: mitral stenosis, percutaneous valvuloplasty, balloon technic.

---

TRABALHO APRESENTADO COMO MONOGRAFIA AO CONCLUIR O CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO DE CARDIOLOGIA PELA DRA. IVANA PICONE BORGES, NA UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE.

Endereço para Correspondência:

Dra. Ivana Picone Borges

Rua dos Ipês, 235 - Itacoatiara - Cep. 24340 - Niterói - Rio de Janeiro, RJ.

Recebido: 28/09/92

Aceito: 20/10/92

## I - INTRODUÇÃO

A valvuloplastia mitral percutânea por balão, é cada vez mais, a primeira escolha de tratamento para estenose mitral grave, sintomática, que não apresenta grande acometimento do aparelho subvalvar mitral ou grande calcificação dos folhetos da valva mitral.

Em 10 anos, o método apresentou um grande desenvolvimento técnico, demonstrou sua eficiência, e a persistência dos resultados obtidos, passando a anteceder a comissurotomia mitral cirúrgica nos tipos de pacientes citados no parágrafo anterior.

Ainda é possível, em pacientes com maior acometimento valvar mitral (Calcificação e comprometimento subvalvar mitral) anteceder a troca valvar, embora nestes casos, o resultado seja, habitualmente, menos satisfatório com possibilidade de maiores complicações.

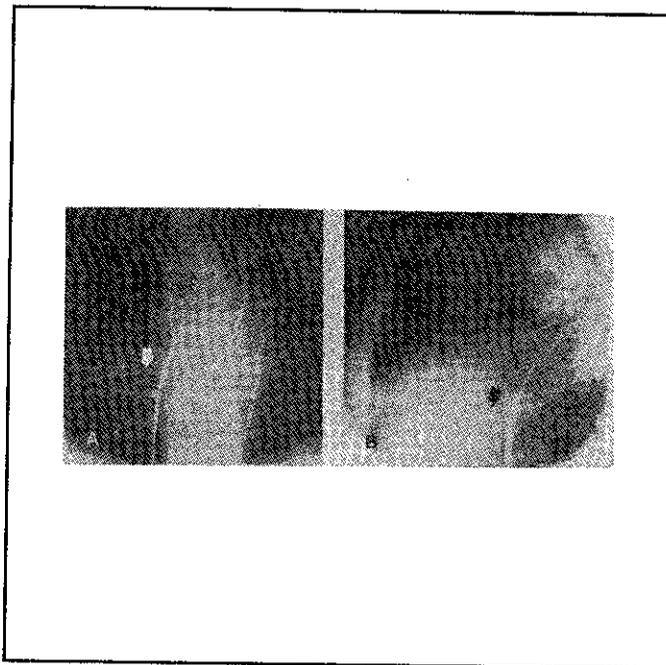
## II - HISTÓRICO

Em 1982, Inoue iniciou a técnica de dilatação da valva mitral percutânea por balão (Comunicação pessoal 1989), publicando sua primeira experiência em 1984<sup>(1)</sup> Lock e col<sup>(2)</sup>, no ano de 1985 aplicam a técnica a crianças. Al Zaibag e col<sup>(3)</sup>, em 1986 passam a usar a técnica do Duplo Balão por via transeptal, para obtenção de maior área valvar mitral após o procedimento, Reifart e col<sup>(4)</sup> em 1985 mostraram a possibilidade de dilatar a valva mitral (VM) calcificada através de estudo experimental e, em 1986 Mackay e col<sup>(5)</sup> e Palacios e col<sup>(6)</sup> colocaram-na em prática. Babic e col<sup>(7)</sup>, descreveram outra técnica de dilatação da VM, onde o fio guia e o cateter balão são introduzidos retrogradamente pela aorta. Entre nós Mossman e col<sup>(8)</sup>, e Buckler e col<sup>(9)</sup> em 1987 descreveram uma nova técnica por via retrógrada. Ainda entre nós, Peixoto<sup>(10)</sup> descreveu em 1987, a dilatação da VM por via transeptal com único Balão e, em 1988, Peixoto<sup>(11)</sup> descreveu a mesma técnica usando o Duplo Balão para dilatação da VM. Mais uma vez, entre nós, Magione e col<sup>(12)</sup>, em 1989, realiza e descreve a valvoplastia mitral percutânea usando o Duplo Balão em grávidas que estavam em classe funcional IV (New York Heart Association), e mostrou que o procedimento é seguro e eficaz.

## III - TÉCNICA

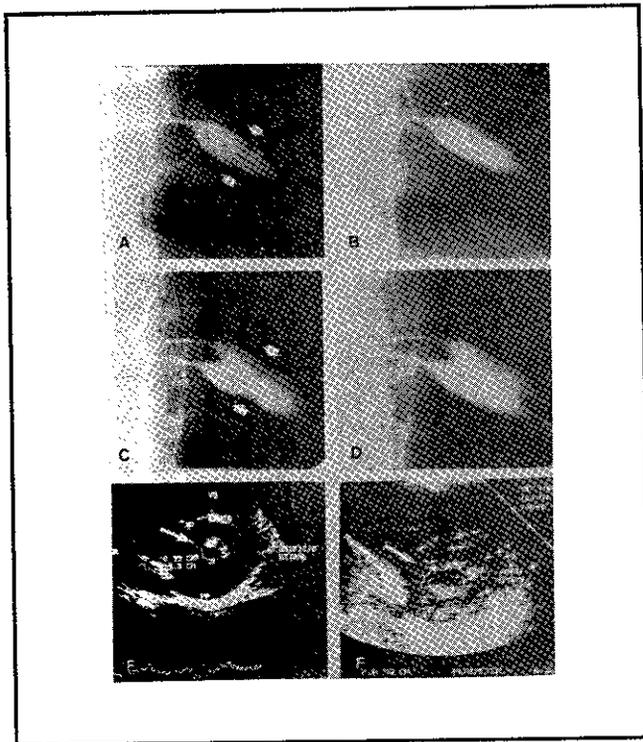
A Valvoplastia mitral percutânea por balão (VMPB) inicia-se com a punção da artéria e veia femural esquerda e colocação de uma bainha 7F em cada uma. Posteriormente é colocado um cateter tipo Cournard ou Swan Ganz na artéria pulmonar, e um cateter tipo Bourassa ou Pig Tail sobre a valva aórtica, sendo este último utilizado como ponto de referência durante a punção transeptal. A seguir, é puncionada a veia femural direita por onde se introduz o fio guia até a veia cava superior.

**A - Punção Septal** - Após a introdução do fio guia pela veia femural direita até a veia cava superior, introduzia-se no passado, sobre fio guia, o cateter de Brockenbrough e, hoje a Bainha de Mullins com o dilatador de Mullins. A seguir retira-se o fio guia, e introduz-se a agulha de punção com seu estilete até quase à ponta do Cateter ou da Bainha, e recua-se o conjunto até o átrio direito. Ao se atingir o átrio direito, a seta direcional da agulha de punção deve ser posicionada a 45° com o plano da mesa orientada posteriormente, e, durante a descida é puncionado o septo interatrial no local da fossa oval. Durante todo o procedimento o conjunto permanece ligado ao sistema de pressão. Ao entrar pressão de átrio esquerdo, colhe-se sangue para gasometria e é testado com contrastes para se confirmar que o conjunto está no átrio esquerdo. Após atingido o átrio esquerdo, progredia-se no passado o cateter de Brockenbrough e, hoje a Bainha de Mullins até o mesmo, e a agulha de punção é retirada. Neste momento aplica-se 10.000 U de heparina. (Figura 1).

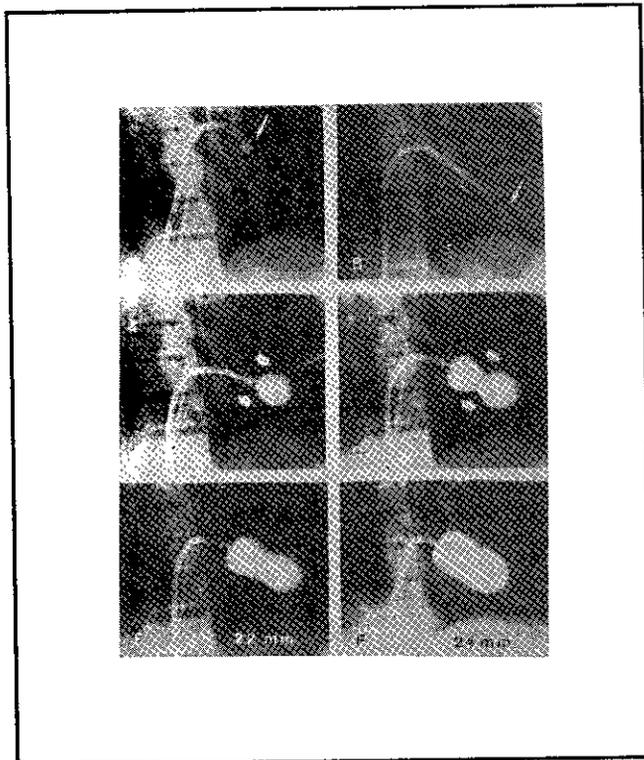
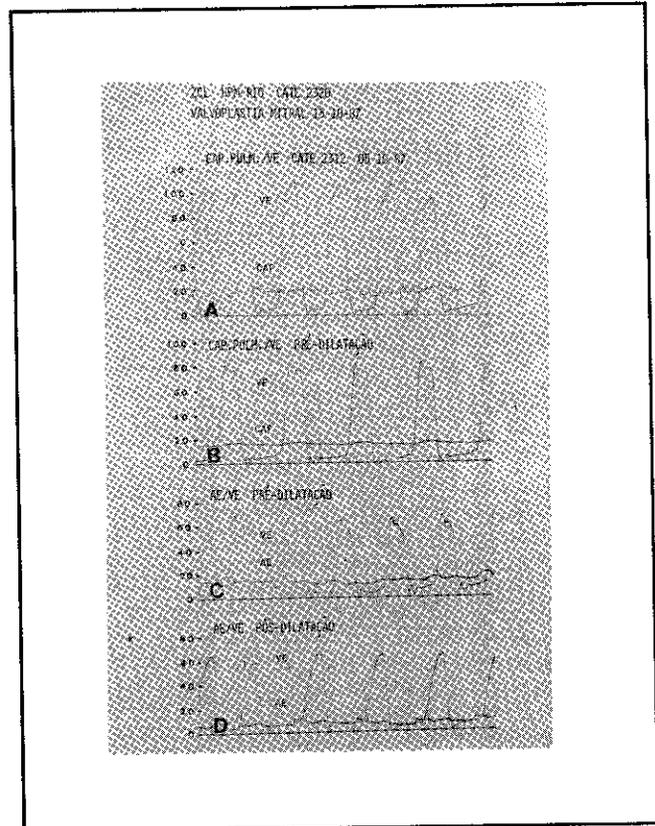


**B - Dilatação do Septo Interatrial e Passagem Átrio Esquerdo/Ventrículo Esquerdo (AE/VE)** - Após a retirada da agulha de punção e do Dilatador de Mullins, é introduzido o balão tipo Baerman até o ventrículo esquerdo (VE) através da Bainha de Mullins. Em seguida, é colocado um ou dois fios guia de troca de 260 cm na aorta ou VE e, posteriormente é dilatado o septo inter atrial (SIA) com balões que variam de 6 a 8 mm em média.

**C - Dilatação da Valva Mitral** - Após a colocação do(s) fio(s) guia de troca na aorta ou VE, é feita a dilatação da veia femural direita com Dilatador 12 ou 14F para que possa ser introduzido o(s) balão(ões) de valvoplastia. O(s) balão(ões) devem ser insuflados uma ou mais vezes se necessário quando estão bem posicionados, e o tempo que permanecerem insuflados não deve ultrapassar 20 segundos. (Figura 2 e 3).



regurgitação mitral (RM). O recuo de átrio esquerdo (AE) para átrio direito (AD) deve ser realizado com registro de pressão. Não é comum a formação de shunt AE/AO de significado após punção e dilatação do SIA. (Figura 4).



Imediatamente após a VMPB, convém serem repetidas as medidas hemodinâmicas, principalmente o registro de pressão simultânea de átrio esquerdo e ventrículo esquerdo a fim de se aferir o gradiente pressório AE/VE. Deverá ser realizada ventriculografia esquerda em projeção oblíqua anterior direita para que possa ser observada uma possível

#### IV - EVOLUÇÃO DO MÉTODO

Quando usada inicialmente nos Estados Unidos a técnica de valvoplastia mitral com único balão, foram obtidos resultados pouco satisfatórios com áreas valvares mitrais entre 1,0 e 1,5 cm<sup>2</sup>. A técnica usando o duplo balão foi introduzida e mostrava resultados melhores com áreas valvares mitrais entre 1,5 e 2,0 cm<sup>2</sup>, apesar de mais trabalhosa, pois necessitava da passagem de 2 cateteres através do SIA com maior incidência de defeito do septo atrial (DSA). Segundo Chen e Col<sup>(13)</sup>, os resultados iniciais do estudo de "follow-up" a longo prazo confirmam que a dilatação da VM por via transeptal é efetiva e segura, sendo uma alternativa de tratamento não cirúrgico. O autor também conclui que a técnica usando o único balão é tão ou mais efetiva que o duplo balão de dilatação. Waller e col<sup>(14)</sup> estudaram as bases anatômicas e morfológicas para dilatação por balão da estenose mitral e mostraram que o mecanismo de sucesso da valvoplastia é a abertura das comissuras, tanto com o único como com o duplo balão, mas, a área VM no final da dilatação usando o duplo balão era comparativamente maior que a área VM usando o único balão. Entretanto, quando se usa o balão único da técnica de Inoue ou os balões de baixo perfil "Balt" de 25 ou 20 mm, conseguem-se resultados semelhantes ao duplo balão<sup>(15)</sup>.

O estudo de Patel e col<sup>(16)</sup> teve como objetivo mostrar a eficácia do uso dos balões Bifoil e Trifoil na dilatação da VM em 53 pacientes com estenose mitral. Houve insucesso em 3 pacientes. A área VM aumentou de 0,7 para 2,1 cm<sup>2</sup> em média. Em 22 pacientes houve aumento ou aparecimento de RM, e, um paciente morreu após cirurgia de emergência de troca valvar mitral por RM grave. O autor conclui que a dilatação valvar mitral usando único balão Bifoil ou Trifoil é efetiva como tratamento da estenose mitral e, que RM discreta é uma complicação comum deste procedimento. O balão de Inoue tem se mostrado eficaz e seguro sem aumento no número de complicações na VMPB. Nishimura e col<sup>(17)</sup>, realizam um estudo com 12 pacientes portadores de estenose mitral, usando o Balão de Inoue para a dilatação mitral, e mostraram que há diminuição da incidência de complicações associadas ao procedimento. O "design" deste balão produz manipulação mais fácil e estabilidade do mesmo através da VM durante a dilatação, e não houve complicações durante o procedimento, incluindo o não aumento de RM ou aparecimento de DSA de significado. No estudo de Feldman e col<sup>(18)</sup>, é usado o balão de Inoue para VMPB em 25 pacientes portadores de estenose mitral, havendo aumento da área VM de 0,9±0,2 para 1,6±0,5 cm<sup>2</sup> após a dilatação (p<0,001). Stefanad e col<sup>(19)</sup>, descreveram suas experiências com a técnica de dilatação VM via retrograda em 10 pacientes com estenose mitral, havendo aumento na área VM de significado e diminuição do gradiente em todos os pacientes sem complicações importantes durante e após o procedimento, concluindo que a técnica é útil como tratamento não cirúrgico para estenose mitral e pode ser uma alternativa à técnica transeptal.

## V - VALOR DO ECOCARDIOGRAMA

Após o procedimento pode ser realizada a medida da área da VM pelo ecocardiograma através de planimetria ou doppler, que será de valor adicional ao estudo das curvas de pressão.

A ecocardiografia pode ser útil em prever os resultados iniciais da valvoplastia mitral<sup>(20)</sup>. Cinco variáveis ecocardiográficas incluem a mobilidade da VM, espessamento da VM, comprometimento subvalvar, calcificação comissural e dos folhetos e dimensão de átrio esquerdo. Os pacientes são separados em 3 subgrupos: discreto, moderado e grave comprometimento, sendo que nos subgrupos com discreto e moderado comprometimento são atingidos os melhores resultados.

O ecocardiograma transesofágico<sup>(21)</sup> vem sendo utilizado para detectar trombos atriais esquerdos em candidatos a VMPB, e se mostra superior ao ecocardiograma transtorácico na sua detecção. Os trombos em AE têm risco potencial de embolização sistêmica por deslocamento durante o procedimento. O ecocardiograma transesofágico<sup>(22)</sup> ainda poderá ser usado durante o procedimento, com o paciente anestesiado, possibilitando monitorização contínua bem como servindo de guia ao procedimento, diminuído inclusive, a exposição ao RX, e

detectando precocemente complicações, como derrame pericárdico antes mesmo de manifestações hemodinâmicas. Nakatani e col<sup>(23)</sup> mostraram que a medida da área valvar mitral pelo doppler era semelhante à medida hemodinâmica e usou a doppler ecocardiografia para medir a área valvar mitral antes, após 24 horas, 1 semana e 1 mês do procedimento e mostrou que a estimativa da área valvar mitral imediatamente após a valvoplastia pode superestimar a eficácia, a longo tempo, do procedimento.

Parro e col<sup>(24)</sup>, em seu estudo, usou a color doppler ecocardiografia em 36 pacientes que foram submetidos à valvoplastia mitral com sucesso por estenose mitral pura, e comparou com os resultados obtidos pelo cateterismo, comprovando que são semelhantes tanto na estenose mitral discreta, moderada e grave antes e após a valvoplastia. O color doppler também foi útil para identificar insuficiência mitral pré e pós procedimento, e se mostrou superior à oximetria na detecção de defeito do septo atrial iatrogênico. Os defeitos pequenos fecharam espontaneamente em 6 meses, ao contrário dos grandes defeitos.

O preditor mais importante do resultado imediato, e a longo prazo da VMPB são as características morfológicas da VM. O sistema ecocardiográfico de pontuação da VM gradua cada um de 0 a 4, sendo 0 a falta de comprometimento, e 4 o comprometimento mais grave. São eles: rigidez dos folhetos, espessamento dos folhetos, calcificação valvar e doença subvalvar<sup>(25, 26)</sup>.

Os pacientes com pontuação ecocardiográfica igual ou menor que 8 apresentam maior probabilidade de bom resultado com VMPB do que aqueles com pontuação ecocardiográfica maior que 8 (91% versus 60%; p<0,01)<sup>(27)</sup>.

### Pontuação Ecocardiográfica na Estenose Mitral<sup>(28)</sup>

#### -Mobilidade

- 1= Valva amplamente móvel, somente com restrição das pontas dos folhetos.
- 2= Porção média e base do folhetos apresentam mobilidade normal.
- 3= Valva continua a mover-se para frente na diástole, principalmente na base.
- 4= Movimento anterior inexistente ou mínimo dos folhetos na diástole.

#### -Espessamento Subvalvar

- 1= Espessamento mínimo logo abaixo dos folhetos mitrais.
- 2= Espessamento das estruturas da cordoalha estendendo-se até um terço do comprometimento da cordoalha.
- 3= Espessamento estendendo-se até o terço distal da cordoalha.
- 4= Extensos espessamentos e encurtamentos de todas as estruturas da cordoalha estendendo-se para baixo nos músculos papilares.

#### -Espessamento

- 1= Folhetos praticamente sem espessamento (4-5 mm).
- 2= Porção média dos folhetos normal, considerável

espessamento das margens (5-8 mm).

3= Espessamento estendendo-se por todo o folheto (5-8 mm).

4= Considerável espessamento de todo tecido do folheto (> 8-10 mm)

#### -Calcificação

1 = Uma única área de aumento do brilho ecocardiográfico.

2=Áreas interrompidas de brilho confinadas às margens do folheto.

3 = Brilho estendendo-se à porção média dos folhetos.

4 = Brilho excessivo da maior parte do folheto.

## VI - INDICAÇÕES

- **Urgência** - Raramente a VMPB é um procedimento de emergência, ou seja, salvador. Estes pacientes estariam em edema agudo de pulmão refratário ao tratamento clínico.

- **Eletiva** - Neste caso se encontra a grande maioria dos pacientes portadores de estenose mitral com indicação de VMPB.

São pacientes sintomáticos com estenose mitral significativa, a considerar <sup>(29)</sup>:

1 - Pacientes que apresentam pontuação ecocardiográfica menor ou igual a 8, sem acometimento do aparelho subvalvar, ou calcificações da válvula mitral. A calcificação importante dos folhetos mitrais é uma indicação para tratamento cirúrgico. Os pacientes com pontuação ecocardiográfica maior que 10 são maus candidatos à VMPB.

2 - Pacientes sem regurgitação mitral, ou pelo menos de grau leve. Nos pacientes com refluxo mitral de 2+, está indicada a cirurgia, pois estes pacientes se beneficiam mais da cirurgia.

3 - Pacientes sem fibrilação atrial ou história de tromboembolismo. Nestes casos deve ser feita anticoagulação com cumarínico 2 a 3 meses antes do procedimento.

4 - Ausência de trombo intracavitário - a presença de trombo atrial esquerdo, constitui contra indicação absoluta para VMPB. O trombo do ventrículo esquerdo, proveniente de infarto do miocárdio ou de uma miocardiopatia, também constitui contra indicação para VMPB.

5 - Ausência de doença coronária grave ou doença valvar aórtica associada. Na presença dessas, estará indicado a cirurgia, a menos que o risco cirúrgico seja muito elevado.

6 - Alto risco cirúrgico. A VMPB pode ser um procedimento paliativo razoável, nos pacientes que apresentam elevado risco cirúrgico.

Lefrève e col<sup>(30)</sup>, realizaram um estudo em pacientes portadores de estenose mitral grave, que foram submetidos a VMPB, por apresentarem alto risco cirúrgico para a cirurgia de troca valvar tendo por base idade maior 70 anos, classe funcional IV (NYHA), fração ejeção 35%, hipertensão arterial pulmonar grave, necessidade de bypasss associado ou cirurgia valvar adicional ou doença pulmonar severa. O

autor conclui que estes pacientes poderão experimentar a VMPB, com uma porcentagem de aproximadamente 20% de insucesso hemodinâmico ou técnico.

É particularmente importante considerar a VMPB no tratamento dos pacientes submetidos à comissurotomia mitral cirúrgica prévia, devido as elevadas morbidez e mortalidade associadas às repetição da cirurgia valvar mitral e ao fato de que muitos pacientes podem terminar em substituição valvar mitral..

7 - Gravidez - Durante a gravidez, a estenose mitral é muito mal tolerada, principalmente, por volta do 6º mês de gestação quando o volume sanguíneo, débito cardíaco, frequência cardíaca estarão muito elevados. Nos casos extremos de edema agudo de pulmão refratário ao tratamento clínico, a VMPB, tem seu papel "salvador" e importante, por ser praticamente desprovido de complicações para o filho e a mãe, visto que a cirurgia materna possui uma alta mortalidade fetal <sup>(12,31)</sup>.

## VII - RESULTADOS IMEDIATOS

A valvoplastia mitral percutânea por balão (VMPB) aumenta a área valvar mitral e resulta em melhora hemodinâmica na maioria dos pacientes portadores de estenose mitral. Na maioria dos relatos publicados, a VMPB aumentou a área mitral de menos de 1 cm<sup>2</sup> para pelo menos 2cm<sup>2</sup>. <sup>(27,32,33)</sup> Em 357 pacientes submetidos à VMPB no Massachusetts General Hospital, o gradiente valvar mitral foi significativamente reduzido, o débito cardíaco e área da VM foram aumentados. A pressão arterial pulmonar média, a pressão atrial esquerda média e a resistência vascular pulmonar diminuíram significativamente <sup>(27)</sup>. Os pacientes monitorizados continuamente por cateteres de Swan-Ganz após a VMPB, apresentaram resistências vasculares pulmonares em queda contínua durante as 24 horas após a VMPB. <sup>(34)</sup>

Um bom resultado foi definido como área valvar mitral após a VMPB  $\geq 1,5\text{cm}^2$ , obtido em 77% de 357 pacientes, 15% apresentou área valvar mitral entre 1 e 1,5 cm, e, somente 8% apresentou área valvar mitral após VMPB  $\geq 1,0\text{cm}^2$ . <sup>(29)</sup>

A pontuação ecocardiográfica, a presença de fibrilação atrial, a presença de refluxo mitral e o tamanho do balão são independentes do aumento da área valvar mitral após VMPB. Os preditores univariáveis incluem a presença de cálcio fluoroscopicamente visível, a idade avançada, as classes funcionais NYHA mais altas, e a história de comissurotomia mitral cirúrgica prévia.

### - Pontuação Ecocardiográfica da Valva Mitral

O preditor mais importante do resultado imediato e a longo prazo da VMPB são as características morfológicas da VM. O sistema ecocardiográfico de pontuação gradua cada um de 0 a 4: rigidez dos folhetos, espessamento dos folhetos, calcificação valvar e doença subvalvar, sendo 0 a falta de

comprometimento e 4 o comprometimento mais grave<sup>(28,25)</sup>. Uma pontuação ecocardiográfica de pelo menos 8 apresenta um elevado valor preditivo de bom prognóstico<sup>(27)</sup>. Entre os quatro componentes da pontuação ecocardiográfica, o espessamento dos folhetos apresenta a melhor correlação com o aumento da área VM<sup>(35)</sup>.

## - Calcificação Valvar Mitral

O aumento da área valvar mitral após a VMPB está inversamente relacionado à presença e à gravidade da calcificação valvar mitral detectada pela fluoroscopia.

Kaplan e col<sup>(36)</sup>, demonstraram, em interessante trabalho com valvas mitrales estenóticas retiradas intactas durante o ato cirúrgico para troca valvar mitral, que, a abertura das valvas fazia-se pelas comissuras (mesmo nas valvas calcificadas não se desprendia cálcio) e que a área VM aumentava com sucessivas dilatações com o mesmo balão e com valores sucessivamente maiores. Sadee e col<sup>(37)</sup> em seu estudo experimental, também com valvas estenóticas retiradas intactas durante o ato cirúrgico de troca mitral, mostrou que havia diferença significativa quanto à forma de abertura final, quando se dilatava valva mitral estenótica com extenso envolvimento do aparelho subvalvar, pois o risco de ruptura da lascínea pelo balão de dilatação e a consequente insuficiência mitral aguda, é muito maior.

A calcificação valvar mitral e acometimento subvalvar mitral são fatores preditivos para resultados insatisfatórios<sup>(38,39)</sup>.

## - Idade

Existe inter-relação inversa entre a idade e o aumento da área valvar mitral após a VMPB. Em pacientes idosos, a estenose mitral é mais grave e mais frequentemente associada à fibrilação atrial, folhetos calcificados e pontuações ecocardiográficas elevadas. Entretanto, se considerarmos a morbidez e a mortalidade da cirurgia valvar mitral nesse grupo etário, a VMPB ainda pode representar um papel importante no tratamento destes pacientes<sup>(40,41,42)</sup>.

## - Presença de Insuficiência Mitral Prévia

A presença de refluxo mitral (RM) discreto ou moderado da VMPB é um preditor independente de um resultado desfavorável. Os pacientes portadores de regurgitação mitral discreta se beneficiam com a VMPB comparados àqueles que não apresentam RM<sup>(29)</sup>.

## - Comissurotomia Mitral Cirúrgica (CMC) Prévia

O resultado imediato da VMPB é menos favorável nos pacientes submetidos à CMC prévia, mas a VMPB ainda pode proporcionar alívio na maioria desses pacientes<sup>(43)</sup>. A área VM pós VMPB em 71 pacientes submetidos à comissurotomia cirúrgica mitral em comparação à 286 pacientes que não foram submetidos à CMC apresentou diferença significativa ( $1,8 \pm 0,1$  versus  $2,1 \pm 0,1$  cm<sup>2</sup>,  $p = 0,03$ ) na área VM<sup>(27)</sup>.

## - Ritmo Sinusal

Os pacientes que se encontram em ritmo sinusal apresentam melhores resultados imediatos, ao contrário daqueles com fibrilação atrial<sup>(27)</sup>.

## - Tamanho do Balão

A área valvar mitral após a VMPB está diretamente relacionada ao tamanho dos balões de valvoplastia. Os balões de valvotomia devem ser suficientemente grandes para proporcionar um bom resultado, mas não tão grandes a ponto de causar insuficiência. A incidência de insuficiência mitral é menor quando se corrige a área efetiva de dilatação do balão para a área de superfície corporal, ficando  $\leq 4,0$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup><sup>(29)</sup>.

Em nosso meio, Peixoto e col<sup>(15)</sup> apresentou bons resultados, em seu estudo com 25 pacientes portadores de estenose mitral submetidos à VMPB, pela técnica com único e duplo balão e mostrou que a técnica é efetiva aumentando a área valvar mitral  $0,9 \pm 0,1$  cm<sup>2</sup> em média. Patel e col, em seu estudo<sup>(16)</sup> com 53 pacientes portadores de estenose mitral, que foram submetidos a VMPB com balões bifoil e trifoil, obteve bons resultados com aumento da área valvar mitral de 0,7 para 2,1 cm<sup>2</sup> em média e concluiu ser a técnica efetiva nestes pacientes. Casele e col<sup>(44)</sup> também obtiveram bons resultados usando a técnica com duplo balão.

Vários autores publicaram seus trabalhos mostrando que a técnica é efetiva como tratamento da estenose mitral, e apresenta pequeno índice de complicações que será discutido adiante.

## VIII - EVOLUÇÃO CLÍNICA

A melhora do estado clínico da maioria dos pacientes persiste por mais de 2 anos<sup>(27,29)</sup>. Os estudos hemodinâmicos confirmam esta melhora<sup>(27,29,45)</sup>.

**Reestenose** - Palácios e col<sup>(29)</sup> agruparam os pacientes de acordo com as suas pontuações ecocardiográficas, 25% daqueles com pontuações  $\geq 8$  apresentam reestenose (definida como diminuição  $\geq 50\%$  na melhora da área valvar mitral pela VMPB), ao contrário daqueles com pontuação ecocardiográfica menor que 8, que não apresentaram reestenose. Shrivastava e col<sup>(46)</sup> estudaram o índice de reestenose mitral em 40 pacientes que foram submetidos à VMPB. Foi realizado cateterismo cardíaco em 3-6 meses

após CMPB em 13 pacientes, mostrando que havia 1 caso de reestenose. Outro cateterismo foi realizado 9-18 meses após a VMPB em 8 pacientes com 2 casos de reestenose. No estudo de Benit e col<sup>(47)</sup> em 22 adultos portadores de estenose mitral, que foram submetidos à VMPB, foi encontrado 1 caso de reestenose. Sadaniantz e col<sup>(48)</sup> descreveram um caso de reestenose mitral, defeito do septo atrial e insuficiência ventricular direita, em pacientes previamente portador de estenose mitral submetido a VMPB. Os autores relacionam este caso a uma nova variante da Síndrome Clássica de Lutembacher.

**Sobrevida** - Palácios e Block relatam que Kirklin,<sup>(29)</sup> no estudo cooperativo com a Universidade do Alabama, a taxa de sobrevida no primeiro e no segundo ano de 170 pacientes consecutivos submetidos à VMPB no Massachusetts General Hospital foram de 99,6 e 90%, respectivamente. A sobrevida sem necessidade de substituição valvar mitral aos 2 anos foi 84%.

**Classe funcional** - (segundo a New York Heart Association - NYHA) - A maioria dos pacientes nos diversos estudos, se mantém em classe funcional I ou II, num seguimento de aproximadamente 2 anos. No estudo cooperativo com a Universidade de Alabama, 80% dos pacientes sobreviventes estavam em classe funcional I ou II. Os preditores do resultado desfavorável a longo prazo foram área de superfície corporal pequena, elevada classe funcional pré operatória, maior gravidade de comprometimento subvalvar e menor quantidade de abertura obtida na válvula mitral após a VMPB<sup>(29)</sup>.

## IX - COMPLICAÇÕES

### 1 - Mortalidade

Os relatos de vários centros com ampla experiência, sugerem que a mortalidade pela VMPB seja 1%, apesar de haver registros de mortalidade entre 0 a 6%<sup>(1,32,49,50,51)</sup>.

O óbito na maioria das vezes é devido à perfuração de VE ou IM aguda grave<sup>(16,52,53)</sup>.

O aumento da experiência do operador, a melhor seleção de pacientes e a melhora da técnica contribuíram para a diminuição da mortalidade relacionada a valvoplastia. No trabalho de Tuzcu e col<sup>(53)</sup>, é comparada a experiência prévia com a atual usando 2 grupos, o grupo 1 com os 150 pacientes e o grupo 2 com os últimos 161 pacientes, não havia diferença quanto as características dos 2 grupos. Bons resultados foram obtidos nos 2 grupos (p = NS). Após a valvoplastia um aumento maior ou igual a + 2 na regurgitação mitral foi demonstrado em 12% no grupo 1 e 6% do grupo 2 (p = 0,02) e Shunt esquerda para direita foi detectado em 22% do grupo 1 e 11% do grupo 2 (p=0,0001). Houve 3 mortes no grupo 1 e nenhuma no grupo 2.

### 2 - Tamponamento pericárdico

A incidência relatada de tamponamento pericárdico durante a valvoplastia mitral por balão está entre 0 e 6%<sup>(1,32,49,50,52,54)</sup>.

Devido ao risco potencial de perfuração de VE durante a valvoplastia mitral é necessário um "stand by cirúrgico" para descompressão rápida intra operatória<sup>(55)</sup>. Shawl e col<sup>(56)</sup> descreveram caso de um homem de 71 anos de idade, no qual houve perfuração do ventrículo esquerdo com subsequente tamponamento cardíaco. O paciente foi estabilizado usando suporte bypass cardiopulmonar, reparo do ventrículo esquerdo e troca valvar mitral. Após 3 meses o paciente permanecia em classe I NYHA.

### 3 - Tromboembolismo

Os episódios tromboembólicos durante ou logo após a valvoplastia mitral por balão ocorrem em menos de 1 a 5% dos pacientes<sup>(1,32,49,54)</sup>. Os pacientes devem ser bem selecionados, avaliados cuidadosamente por ecocardiograma transtorácico ou transesofágico, para prevenção do tromboembolismo.<sup>(21)</sup> Park e col<sup>(57)</sup> relatam um caso de embolia para aorta abdominal e artéria esquerda durante a valvoplastia mitral por balão, proveniente do átrio esquerdo, na qual, somente a ressonância magnética foi capaz de detectar o trombo em átrio esquerdo, e não o ecocardiograma transesofágico.

### 4 - Distúrbios do Ritmo

As arritmias supraventriculares e ventriculares são comuns durante a manipulação dos fios-guia e catéteres balão. Estas arritmias geralmente são bem toleradas. Raramente há taquicardia ventricular que necessite de cardioversão. Ocasionalmente pode ocorrer bloqueio cardíaco e necessidade de marcapasso temporariamente<sup>(29)</sup>.

### 5 - Shunt Esquerda-Direita

O Shunt esquerda-direita a nível atrial após, a valvoplastia mitral percutânea por balão é detectada pela oximetria, em 10 a 30% dos pacientes. Técnicas mais sensíveis tais como a ecocardiografia transtorácica e transesofágica podem detectar o shunt atrial imediatamente após a valvoplastia em até 87% dos pacientes<sup>(16,24,32,44,50,52)</sup>. A maioria dos "shunts" é pequena, o que é evidenciado pela relação de fluxo pulmonar-sistêmico igual ou menor à 2:1 e costumam fechar espontaneamente em 6 a 12 meses na maioria das vezes<sup>(44)</sup>. A idade avançada, as evidências fluoroscópicas de calcificação valvar mitral, a pontuação ecocardiográfica elevada, o baixo débito cardíaco pré-VMPB e a classe funcional NYHA elevada são os fatores que predis põem o paciente ao desenvolvimento de Shunts esquerda-direita pós VMPB. Alguns autores sugeriram a importância da comissurotomia prévia, da calcificação valvar, do tamanho atrial esquerdo e da área valvar mitral pós VMPB como preditores da "Shuntagem" esquerda-direita<sup>(58)</sup>. Os fatores técnicos tais como a dilatação do septo com um pequeno balão, manutenção dos fios-guia paralelos um a outro e a remoção sequencial dos balões após sua total desinsuflação também apresentam um importante papel na prevenção de grandes defeitos septais<sup>(59)</sup>.

## 6 - Refluxo Mitral

O refluxo mitral aparece ou aumenta de grau em metade dos pacientes, após VMPB. <sup>(1,16,25,27,32,33,60,61)</sup> Na maioria dos pacientes, este aumento é leve. Um refluxo mitral novo ou de grau mais elevado foi observado nos ventriculogramas esquerdos pós VMPB em 44% dos pacientes no estudo de Patel e col <sup>(16)</sup>, assim como no estudo de Roth e col <sup>(61)</sup>. O aumento no refluxo mitral foi de 1 + em 31%, pelo menos 2 + em 13% e 4 + em apenas 0,9% dos pacientes. A insuficiência mitral pode resultar de pequenos esgarçamentos dos folhetos entre as comissuras espessadas, distensão do anel mitral e traumatismo contuso dos músculos papilares. A cicatrização de pequenos esgarçamentos, a retração elástica do anel mitral e a melhora da função dos músculos papilares de semanas a meses após a VMPB podem ser os mecanismos de melhora do refluxo mitral observados em ventriculografias esquerdas em metade dos pacientes no estudo de Cesale e col <sup>(44)</sup>. A causa da insuficiência mitral grave frequentemente é o esgarçamento de um dos folhetos na área não comissural, e raramente a ruptura da cordoalha tendinosa ou dos músculos papilares <sup>(62,63)</sup>. A importância das características morfológicas da válvula mitral como preditor da insuficiência mitral pós VMPB é controversa <sup>(32,63,64)</sup>. Os pacientes portadores de válvulas espessadas, muito calcificadas, e comprometimento subvalvar grave provavelmente apresentam maior risco de insuficiência mitral significativa após VMPB. Ramondo e col <sup>(65)</sup> relataram 2 casos de regurgitação mitral grave em 2 pacientes velhos que haviam apresentado reestenose após comissurotomia cirúrgica, ambos os pacientes necessitaram de cirurgia de troca valvar de emergência. Durante a cirurgia observou-se que as comissuras estavam fundidas e altamente calcificadas, as cordas tendíneas espessadas, encurtadas e fundidas e ruptura das lascíneas. Os autores concluem que a VMPB deve ser realizada com cuidado nos pacientes que foram submetidos à cirurgia prévia devido às alterações do aparato mitral. No estudo de Aurora e col <sup>(52)</sup> é concluído que, o tamanho do balão, o grau de patologia do aparelho subvalvar ou a severidade da estenose mitral, não tem relação com o aparecimento de insuficiência mitral. No estudo de Roth, Block e Palácios, o único preditor do aumento da regurgitação mitral foi a relação da área efetiva de dilatação do balão com a superfície corporal <sup>(66)</sup>. A insuficiência mitral grave geralmente é bem tolerada, podendo ser planejada a cirurgia de troca valvar, de forma eletiva.

## X - CONCLUSÃO

A valvoplastia mitral por balão é um procedimento atual, seguro e eficaz com poucas complicações, as quais vêm sendo cada vez menos frequentes devido à maior experiência do operador e evolução das técnicas. Os pacientes que mais se beneficiam são aqueles sem calcificações valvar mitral ou do aparelho subvalvar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Inoue K, Owaki T, Nikamara T et al. *Clinical Application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1984;87:394.
- 2 - Lock JE, Khalilulhah M, Shrivasta S et al. *Percutaneous catheter commissurotomy in rheumatic mitral valve stenosis* N Engl J Med, 1985;313:1515.
- 3 - Zaibag MA, Kasab JA, Ribeiro PA, Fagih MR. *Percutaneous double balloon mitral valvotomy for rheumatic mitral valve stenosis.* Lancet, 1986; 1:575.
- 4 - Reifart N, Nowark B, Baykut D et al. *Experimental mitral valvuloplasty of fibrotic and calcified valves with balloon catheters (abstr.)* J Am Coll Cardiol, 1985;5:448.
- 5 - McKay RG, Lock JE, Klane JF et al. *Percutaneous mitral valvoplasty in an adult patient with calcif. rheumatic mitral stenosis.* J Am Coll Cardiol, 1986;7:1410.
- 6 - Palácios I, Lock JE, Klane JF, Block PC. *Percutaneous transvenous balloon valvotomy in a patient with severe calcified mitral stenosis.* J Am Coll Cardiol, 1986;7:1416.
- 7 - Babic VV, Pejic P, Djuric Z et al. *Percutaneous transarterial balloon valvoplasty for mitral valve stenosis.* Am J Cardiol, 1986;57:1101.
- 8 - Mossman R; Abreu Filho P, Guaragna JC et al. *Valvoplastia mitral com cateter balão. Experiência inicial com uma nova técnica.* Arq Bras Cardiol, 1987;49(Supl1):101
- 9 - Buchler JR, Braga SLN, Assis SF et al. *Valvoplastia por balão na estenose mitral reumática pela técnica transeptal.* Arq Bras Cardiol, 1987;49(Supl.1):102..
- 10 - Peixoto ECS - *Valvoplastia mitral por via transeptal. Uma nova técnica de tratamento da estenose mitral.* Ars Curandi Cardiologia, 1987;9(71):9.
- 11 - Peixoto ECS. *Valvoplastia mitral com duplo balão um avanço nesse método de tratamento da estenose mitral severa.* Ars Curandi Cardiologia, 1988;10(74):3.
- 12 - Magione JA, Arie S, Oliveira SA et al. *Valvoplastia mitral por cateter balão em pacientes grávidas: Relato de 3 casos.* Arq Bras Cardiol, 1989;52(2):99.
- 13 - Chen CR, Huang ZD; Lo ZX et al. *Comparison of single rubber nylon balloon and double polyethylene balloon valvoplasty in 94 patients with rheumatic mitral stenosis.* Am Heart J, 1990;119 (1):102.
- 14 - Waller BF, Vantassel JW; McKay C *Anatomic basis for and morfológic results from catheter balloon valvoplasty of stenotic mitral valves.* Clin Cardiol, 1990, 13(9):655.

- 15 - Peixoto ECS, Salles Netto M, Villela RA et al. Valvoplastia mitral por via transeptal. Evolução 43 meses. *Arq Bras Cardiol*, 1991;57(Supl.C):109.
- 16 - Patel J, Vylhilingum S, Mitha AS. Balloon dilatation of the mitral valve by a single bifoil (2x19mm) or trifoil (3 x 15mm) catheter. *Br Heart J*, 1990,64(5):342.
- 17 - Nishimura RA, Holmes Jr. J; Rucler GS. Efficacy of percutaneous mitral balloon valvuloplasty with the inoue balloon *Mayo Clin Proc*, 1991;66(3):276.
- 18 - Feldman T, Carroll JD. Valve deformity and balloon mechanics in percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Am Heart J*;1991; 121:1628.
- 19 - Stefanadis C, Kourovklis C, Stratos C et al. Percutaneous balloon mitral valvoplasty by retrograde left atrial catheterization. *Am J Cardiol*, 1990;65(9):650.
- 20 - Lin SL, Chang MS, Lu GW et al. Usefulness of echocardiography in the prediction of early results of catheter balloon mitral valvoplasty *JPN - Heart J*, 1990;31(2):161.
- 21 - Kronzon I, Tunick PA, Glassman E et al. Transesophageal to detect atrial clots in candidates for percutaneous transeptal mitral balloon valvoplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1990;16(5):1320.
- 22 - Jaarsma W, Wisser CA, Slettorp MJ et al. Transesophageal echocardiography during percutaneous balloon mitral valvoplasty. *J AM Soc Echocardiography*, 1990;3(5):384.
- 23 - Nakatani S, Nagata S, Bepper S et al. Acute reduction of mitral valve area after percutaneous balloon mitral valvoplasty. Assesment with doppler continuity equation method. *Am Heart J*, 1991;121:770.
- 24 - Parro A.Jr, Helnicke F, Mahan EF et al. Value and limitation of color doppler echocardiography in the evaluation of percutaneous balloon mitral valvoplasty for isolated mitral stenosis. *Am J Cardiol*, 1991;67(65):1261.
- 25 - Abascal VM, Wilkins GT, Choang GY et al. Mitral regurgitation after percutaneous mitral valvuloplasty in adults. Evoluotion by pulsed doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 1988;2:257.
- 26 - Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM et al. Percutaneous mitral valvotomy. An Analysis of echocardiography variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J*, 1988;60:299.
- 27 - Palácios IF, Block PC, Wilkins GT et al. Follow-up of patients undergoing mitral balloon valvotomy: Analysis of factors determining reestenosis. *Circulation*, 1989;79:573.
- 28 - Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM et al. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve; an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mecanisms of dilatation. *Br Heart J*, 1988;60:299.
- 29 - Block PC, Tuzcu EM, Palácios IF, Valvulotomia Mitral Percutânea por Balão. *Clínicas Cardiológicas*, 1991;2:293.
- 30 - Lefevre T, Bonan R, Serra A et al; Percutaneous mitral valvoplasty in surgical high risk patients. *J Am Cardiol*, 1991;17: 348.
- 31 - Abid A, Abid F, Zargouni N et al. Closed mitral valvotomy in pregnancy. A study of seven cases. *Int J Cardiol*, 1990;26:319.
- 32 - Vahanian A, Michel PL, Cormier B et al. Results of percutaneous mitral commissurotomy in 200 patients. *Am J Cardiol*, 1969;63:847.
- 33 - Palácios IF, Block PC, Brandi S et al. Percutaneous balloon valvotomy for patient with severe mitral stenosis. *Circulation* 1987;75:778.
- 34 - Block PC, Palácios IF. Pulmonary vascular dynamics after percutaneous mitral valvotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988;96:39.
- 35 - Saenz CB, Nocero MA, Weaver CJ. Percutaneous valvoplasty in a patient with mitral stenosis following surgical annuloplasty. *Cathet Cardiovas Diagn*; 1990;21:18.
- 36 - Kaplan JD, Isner JM, Karas RM et al. In vitro analysis of mechanisms of balloon valvoplasty of stenosis mitral valves. *Am J Cardiol*; 1987;59:318.
- 37 - Sadee AS, Becker AE. In vitro balloon dilatation of mitral valve stenosis: the importance of subvalvar involvement as a cause of mitral valve insufficiency. *Br Heart J*; 1991;65:277.
- 38 - Hung JS, Chern MS, Wu JJ et al. Short - and-long-term results of catheter balloon percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Am J Cardiol*, 1991;67:854.
- 39 - Abascal VM, Wilkins GT, O'Shea JP et al. Prediction of successful outcome in 130 patients undergoing percutaneous balloon mitral valvotomy. *Circulation*, 1990;82:448.
- 40 - Chaffin JS, Dagget WM. Mitral valve replacement: A nine year follow up of risks and survivals. *Ann Thorac Surg*, 1979;27:312.
- 41 - Salamon NW, Strinson EB, Griep RB et al. Patient related risk factors as predictors of results following isolated mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg*, 1977;24:519.
- 42 - Winer H, Slater J, Chinitz L et al. Predictors of surgical outcome in isolated mitral stenosis circulation, 1988;78 (supl.II): 381.
- 43 - Rediker DE, Block PC, Abascal VM et al. Mitral balloon valvoplasty for mitral reestenosis after surgical commissurotomy. *J Am Coll Cardiol*, 1988;11:252.
- 44 - Casele P, Block PC, O'Shea JP et al. Atrial septal defect after percutaneous mitral balloon valvoplasty: Immediate results and follow up. *J Am Coll Cardiol*, 1990;15:1300.

- 45 - Ruiz CE, Allen JW, Toussieng CR et al. Three years follow up results after percutaneous double balloon valvotomy for symptomatic mitral stenosis (abstract). *Eur Heart J*, 1989;10:1934.
- 46 - Shrivastava S, Dev V; Das G et al. Percutaneous balloon mitral valvoplasty in rheumatic mitral stenosis: an experience of 50 patients in India. *Clin Card*, 1991;14:237.
- 47 - Benit E, De Gust H, Denep B, Van de Werf F. Early and 3 months follow up results in 32 adults patients undergoing percutaneous transvenous mitral valvoplasty. *Acta Cardiol*, 1990;45:425.
- 48 - Sadaniantz A, Luttmann C, Shulman RS et al. Acquired Lutembacher Syndrome or mitral stenosis and acquired atrial septal defect after transeptal mitral valvoplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1990;21(1):7.
- 49 - Block PC. Early of mitral balloon valvoplasty for mitral stenosis: Report from the NHLBI Registry *Circulation*, 1988;78:489.
- 50 - Herrmann HC, Kleaveland JP, Hill JA et al. The M-Heart percutaneous balloon mitral valvoplasty registry: initial results and early follow up the M-Heart group. *J Am Coll Cardiol*, 1990;15: 1221.
- 51 - Ruiz CE, Lan FYK. Percutaneous double balloon valvoplasty (PDBV) in 41 adults with mitral stenosis. *Circulation*, 1987;76:76.
- 52 - Aurora R, Nair M; Kaha GS et al. Non surgical mitral valvoplasty for rheumatic mitral stenosis *Indian Heart J*;1990;42: 329.
- 53 - Tuzcu EM, Block PC; Palácios IF. Comparison of early versus late experience with percutaneous mitral balloon valvoplasty. *J Am Cardiol* ,1991;17:1121.
- 54 - Meier B, Friedli B, Von Segesser L. Valvuloplasty technical aspects, congenital heart disease. *Herz*, 1988;13:1.
- 55 - Robertson JM, de Virgilio C, French W et al. Fatal left ventricular perforation during mitral balloon valvoplasty. *Ann Thorac Surg*, 1990;49:819.
- 56 - Shawl FA, Domanski MJ, Yacker JM et al. Left ventricular percutaneous mitral commissurotomy bypass suport. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1990;21:26.
- 57 - Park JM, Lee G, Han JK et al. Inadvertent embolic obstruction of abdominal aorta from left atrial thrombus after percutaneous mitral valvoplasty. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1990;13:351.
- 58 - Coquier A, Bonnan R, Serra A et al. Left to right atrial shunting after percutaneous mitral valvoplasty: Incidence and long term follow up. *Circulation*, 1990;81:1190.
- 59 - Fields CD, Isner JM. Atrial septal defect resulting from mitral balloon valvoplasty: Relation of the defect to transeptal balloon catheter deliver. *Am Heart J*, 1990;119:567.
- 60 - Abascal VM, Wilkins GF, Choong CY et al. Echocardiographic evaluation of mitral valve structure of mitral valve structure and function in patients followed for at least 6 months percutaneous balloon mitral valvoplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1988;12:606.
- 61 - Roth RB, Block PC, Palácios IF. Predictions of increased mitral regurgitation after percutaneous mitral balloon valvotomy. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1990;20:17.
- 62 - O'Shea JP, Abascal VM, Wilkins et al. Unusual sequelae of percutaneous mitral valvoplasty: A doppler - echocardiography study. *Circulation*, 1989;78(Supl.II):3.
- 63 - Vahanian A, Michel PL, Michel X. et al. features of severe mitral regurgitation following percutaneous balloon commissurotomy. *J Am Coll Cardiol*, 1989;13:55.
- 64 - Noboyushi M, Hamasakin, Kimusa T et al. Indications complications and short term outcome of percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Circulation*, 1989;80:282.
- 65 - Rammondo A, Chirillo F, Dan M et al. Mitral valve disruption following percutaneous balloon valvoplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1990;21:239.
- 66 - Roth RB, Block PC, Palácios IF. Predictors of increased mitral balloon valvotomy. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1990;20:17.

# ABORDAGEM E TRATAMENTO CLÍNICO DA ANGINA ESTÁVEL

*Roberto Bassan*

*RIO DE JANEIRO*

## RESUMO

São consideradas as características da dor da angina de peito, seu mecanismo fisiopatológico, suas implicações com os riscos de eventos arrítmicos e morte súbita e os meios atuais para se detectar a doença coronária.

O tratamento é focado dentro de três objetivos: alívio da isquemia e da dor por drogas, redução da progressão da doença e redução da morbidade e mortalidade. Para isto são preconizados os nitratos, bloqueadores de canais de cálcio, betabloqueadores e anti-adesivos plaquetários, dietas adequadas e métodos preventivos contra a doença.

O tratamento angioplástico ou cirúrgico pode ser indicado em qualquer estágio da doença, se o tratamento clínico for ineficaz.

Palavras-Chave: angina de peito, fisiopatologia, tratamento clínico.

## **SUMMARY: CLINICAL TREATMENT OF CHRONIC STABLE ANGINA PECTORIS**

The characteristics of pain in chronic stable angina pectoris, its physiopathological mechanisms and the implications with arrhythmic events and sudden death have been considered, as well as the modern means for detecting the coronary artery disease.

The treatment is analysed with the following purposes: relief of symptomatic or assymptomatic myocardial ischemia, reduction of progression of the atherosclerotic disease, and decrease of morbity and mortality. These goals are riched when nitrates, calcium channel blockers, beta-adrenoreceptor blockers, antiplatelet agents, low fat and hypocaloric foods and preventive means against the disease are spended.

The percutaneous coronary angioplasty and surgical treatment may be indicated in any period of disease if clinical treatment is inefective.

Key-Words: chronic angina, physiopathology, clinical treatment.

---

Chefe da Clínica Cardiológica do Hospital Pró-Cardíaco

Endereço para correspondência:

Dr. Roberto Bassan

Rua Dona Mariana, 188 Cep. 22280 - Rio de Janeiro - RJ.

Recebido: 20/10/92

Aceito: 23/11/92

## INTRODUÇÃO

O estudo de Framingham<sup>(1)</sup> mostrou que a angina de peito, como primeira manifestação clínica da doença coronária, só ocorre em cerca da metade dos indivíduos sem doença conhecida. A outra metade terá sua primeira manifestação da doença sob uma forma dramática, como morte súbita (10%) e infarto agudo do miocárdio (38%).

O cardiologista, perante um paciente com angina do peito, deve determinar antes de mais nada a quanto tempo o paciente é portador deste quadro doloroso (angina de recente começo pode ser uma manifestação de angina instável). A seguir, é preciso caracterizar se a dor ocorre somente aos esforços, somente em repouso ou em ambas as situações, pois que isto já orienta quanto ao possível mecanismo fisiopatológico em jogo (vasoespasmos, aumento do consumo de O<sub>2</sub> ou ambos). Finalmente, baseado nas demais informações sobre as características da dor, é possível se determinar se esta dor no peito pode ser rotulada como angina do peito típica, atípica ou dor torácica não coronariana. Esta diferenciação é muito importante na determinação da probabilidade pré-teste da existência de doença coronária conforme demonstrado por Diamond e Forrester<sup>(2)</sup>.

Uma vez determinada a alta probabilidade de doença coronária pela história, exame físico e ECG, é preciso estabelecer o risco de eventos coronarianos e de morte cardíaca para este paciente. Isto tem sido obtido através de dados clínicos e de exames complementares tais como eletrocardiograma, o teste ergométrico, a cintigrafia de perfusão com radionuclídeo, a ventriculografia por radionuclídeo ou pela cinecoronariografia<sup>(3-9)</sup>.

Todos estes estudos têm demonstrado que a idade do paciente, a existência de diabetes, a presença de insuficiência ventricular esquerda, a existência de resposta isquêmica no teste ergométrico (ou a baixa capacidade funcional, a baixa frequência cardíaca alcançada no esforço, o baixo duplo-produto alcançado ou a magnitude da alteração do segmento ST no esforço), a existência de defeito de perfusão na cintigrafia de esforço e o número de áreas hipoperfundidas (ou o aumento da captação pulmonar do radionuclídeo), a existência de importante déficit contrátil ventricular esquerdo em repouso, a queda da fração de ejeção durante o esforço físico, a presença de obstrução do tronco da artéria coronária esquerda e a existência de doença coronária multivascular, são dados que se relacionam fortemente à mortalidade cardíaca e à ocorrência de infarto do miocárdio fatal ou não-fatal. A utilização destas informações deverá nortear o cardiologista quanto à forma de tratamento a ser empregada em seu paciente com angina do peito estável.

Como se encontram à disposição do médico essencialmente 3 formas terapêuticas para a doença coronária - drogas, angioplastia e cirurgia - é preciso também que se conheça a história natural destes pacientes quando submetidos a estes tratamentos afim de se oferecer aquele que melhor se adapta ao seu paciente e que oferece o melhor resultado clínico.

Os objetivos do tratamento clínico da Doença Coronária são três:

- 1 - Alívio da isquemia miocárdica, sintomática e assintomática.
- 2 - Redução da progressão da doença aterosclerótica.
- 3 - Redução da morbidade e mortalidade.

A isquemia miocárdica na doença coronária aterosclerótica estável resulta de 2 mecanismos inter-relacionados: o aumento do consumo de oxigênio miocárdico (ou seja, um consumo de O<sub>2</sub> inapropriado para uma oferta que é determinada pelo grau de obstrução coronária) e a redução dinâmica do fluxo coronário (resultante de vasoconstrição coronária em presença ou ausência de obstrução coronária fixa, e relacionada ou não a um aumento da demanda de oxigênio miocárdico).

Os estudos de Ludmer e Col<sup>(10)</sup> demonstraram que pacientes portadores de aterosclerose coronária apresentam resposta vasomotora paradoxal quando submetidos a injeção intracoronária de acetil-colina, quando submetidos ao teste de exposição ao frio ou quando submetidos a taquicardia marcapasso-induzida. Estas manobras produzem vasodilatação coronária em indivíduos saudáveis e vasoconstrição naqueles portadores de aterosclerose coronária, mesmo incipiente. Deste modo, em muitos pacientes a angina de esforço provavelmente decorre de uma combinação do aumento do consumo de oxigênio miocárdico e de redução do fluxo coronariano.

A estratégia de utilização de drogas no tratamento da angina de esforço deve levar em conta estes novos conhecimentos, de tal forma que a terapêutica deve visar não só um bloqueio do aumento do consumo de oxigênio miocárdico como também um bloqueio da redução transitória do fluxo coronário. Não tem portanto, de se estranhar que os nitratos e os bloqueadores de canais de cálcio sejam tão eficazes em relação à redução dos sintomas e da isquemia, quando utilizados isolada ou conjuntamente com os beta-bloqueadores, no tratamento da angina do peito de esforço<sup>(13-14)</sup>.

A eficácia do tratamento da angina do peito não deve ser determinada exclusivamente pela redução do número ou pelo desaparecimento dos episódios anginosos. Hoje sabemos que a maioria dos fenômenos isquêmicos são assintomáticos<sup>(15)</sup>. Além disso alguns autores observaram que aqueles pacientes que demonstraram isquemia miocárdica silenciosa, mesmo sob uso de medicação anti-isquêmica que aparentemente é clinicamente eficaz, têm maior risco de apresentarem eventos coronarianos e de falecerem de causas cardíacas do que aqueles sem isquemia silenciosa<sup>(16-17)</sup>. Por isso, os pacientes com angina do peito estável devem ser submetidos a uma avaliação funcional com teste ergométrico ou Holter após o início do tratamento anti-isquêmico e em pleno uso do mesmo. Aqueles que ainda apresentarem resposta isquêmica deverão ter a sua terapêutica reajustada, uma vez que existem indícios de que estes pacientes têm um

prognóstico pior do que aqueles nos quais se consegue a supressão total da isquemia miocárdica.

A redução da progressão da doença coronária aterosclerótica tem sido obtida através de medidas dietéticas que visam a redução dos níveis plasmáticos do colesterol total e do colesterol-LDL e um aumento do colesterol-HDL, associados ou não ao uso de drogas hipolipemiantes. O Estudo de Intervenção Coronária tipo II do NHLBI<sup>(18)</sup> e o Estudo da Redução do Colesterol e Aterosclerose (CLAS)<sup>(19,20)</sup> (ambos placebo-controlados e utilizando colestiramina, com e sem niacina), mostraram através de coronariografias seriadas um retardamento da progressão e também regressão da doença aterosclerótica nos pacientes tratados. O mesmo se observou no estudo FATS utilizando colestipol com lovastatina ou com niacina em comparação com placebo<sup>(21)</sup> e também no Leiden Intervention Trial que só utilizou dieta<sup>(22)</sup>. Lichtlen e col<sup>(23)</sup> no estudo INTACT demonstraram que a nifedipina também causa um retardo na progressão da aterosclerose coronária quando comparada com placebo, o mesmo se observando no estudo de Loaldi e col<sup>(24)</sup> quando comparam nifedipina com propranolol e nitrato. Deste modo, existem fortes indícios de que a dieta hipolipídica, simultânea ao uso de drogas hipocolesterolêmicas e aos bloqueadores de canais de cálcio modificam a progressão da doença coronária aterosclerótica a médio prazo. Entretanto, se isto se traduz numa redução da morbidade e mortalidade cardíaca é algo que ainda não tem resposta direta.

O uso de drogas antiadesivas plaquetárias tem sido universalmente aceita pelos cardiologistas na última década como profilaxia secundária na doença coronária, com significativa redução da taxa de infarto agudo do miocárdio fatal e não-fatal, re-infarto e óbito coronariano<sup>(25-27)</sup> além de reduzir a taxa de oclusão das pontes de safena em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica<sup>(28)</sup>. Seu papel na redução da progressão e na doença coronária ainda não foi objetivamente demonstrada mas os indiscutíveis efeitos benéficos acima mencionados sugerem fortemente que estas drogas, notadamente a aspirina, atuem na aterosclerose coronária.

Não há dúvidas que a história natural da doença coronária se modificou nitidamente para melhor nos últimos 20-25 anos. O constante declínio na mortalidade coronária observada a partir de 1968 nos Estados Unidos<sup>(29)</sup> e a partir de 1976 na cidade de São Paulo<sup>(30)</sup> resultaram exclusivamente de medidas preventivas adotadas (redução do tabagismo, controle da hipertensão arterial e da hipercolesterolemia) e de um manuseio clínico mais apropriado destes pacientes. Isto foi conseguido através do uso de novas drogas cardiovasculares, através do uso mais apropriado das drogas mais antigas, através dos novos conhecimentos sobre a fisiopatologia da doença coronária e através de um diagnóstico mais precoce e mais acurado desta doença utilizando o que a moderna tecnologia nos tem oferecido nestas últimas décadas.

Em conclusão, a abordagem e adequado manuseio dos pacientes com angina do peito estável, seja como primeira manifestação da doença coronária ou após infarto do miocárdio, deve obedecer a uma conduta propedêutica

criterosa. Uma vez estabelecido o possível risco de eventos coronários pelos dados clínicos e pelos métodos diagnósticos não invasivos (e invasivo se necessário), o tratamento clínico deve obedecer aos conhecimentos atuais da fisiopatologia da insuficiência coronária, onde drogas como os nitratos, bloqueadores de canais de cálcio, beta-bloqueadores e antiadesivos plaquetários (geralmente associados) se constituem nos pilares terapêuticos. O controle rigoroso dos fatores de risco se constitui na mais simples e, provavelmente, na mais eficaz medida terapêutica e de prevenção secundária que o cardiologista pode utilizar nos pacientes com doença coronária. O encaminhamento do paciente com angina do peito estável para tratamento angioplástico ou cirúrgico pode ocorrer em qualquer momento da evolução da doença, se o tratamento clínico deixar de ser eficaz. O importante é ter em mente a questão da relação risco-benefício, o que implica num pleno conhecimento por parte do cardiologista da provável história natural de seu paciente com os tratamentos disponíveis e das possíveis vantagens da utilização de uma forma terapêutica sobre as demais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham Study. *Am J Cardiol*, 1972;29:154-163.
- 2 - Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1979; 300:1350-1358.
- 3 - Moss AJ. Profile of high risk in people known to have coronary heart disease. *Circulation*, 1975;52 (Suppl III): 147-154.
- 4 - Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1979;59:421-430.
- 5 - Brown KA, Boucher CA, Okada RD et al. Prognostic value of exercise Thallium - 201 imaging in patients presenting for evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol*, 1983;1:994-1001.
- 6 - Proudfit WL, Brusckge AVG, MacMillan JP. Fifteen years survival study of patients with obstructive coronary artery disease. *Circulation*, 1983;68:986-997.
- 7 - Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1984; 3:772-779.
- 8 - Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Int Med*, 1987; 106:893-800.
- 9 - Kaul S, Lilly DR, Gascho JA et al. Prognostic utility of the exercise Thallium - 201 test in ambulatory patients with chest pain: comparison with cardiac catheterization. *Circulation*, 1988;77: 745-758.

- 10 - Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, 1986;315:1046-1051.
- 11 - Nabel EG, Ganz P, Gordon JB et al. Dilatation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation*, 1988;77:43-52.
- 12 - Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Paradoxical narrowing of atherosclerotic coronary arteries induced by increases in heart rate. *Circulation*, 1990;81:850-859.
- 13 - Sadick NN, Tan ATH, Fletcher PJ et al. A double-blind randomized trial of propranolol and verapamil in the treatment of effort angina. *Circulation*, 1982;66:574-579.
- 14 - Shub C, Vlietstra RE, McGoon MD. Selection of optimal drug therapy for the patient with angina pectoris. *Mayo Clin Proc*, 1985;60: 539-548.
- 15 - Deanfield JE, Shea M, Ribeiro P et al. Transient ST-segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. *Am J Cardiol*, 1984;54:1195-1200.
- 16 - Rocco MB, Nabel EG, Campbell S et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with stable coronary disease. *Circulation*, 1988;78:877-884.
- 17 - Deedwania PC, Carbajal EV. Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. *Circulation*, 1990; 81:748-756.
- 18 - Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary atherosclerosis. *Circulation*, 1984;69:313-324.
- 19 - Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL et al. Beneficial effects of combined colestipol-niazin therapy on coronary atherosclerosis. *JAMA*, 1987;257:3233-3240.
- 20 - Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM et al. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. *JAMA*, 1990;264:3013-3017.
- 21 - Brown G, Alberts JJ, Fisher LD et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*, 1990;323: 1289-1298.
- 22 - Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD et al. Diet, lipoprotein and the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 1985; 312:805-811.
- 23 - Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W et al. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. *Lancet*, 1990;335:1109-1113.
- 24 - Loaldi A, Polese A, Montorsi P et al. Comparison of nifedipine, propranolol and isosorbide dinitrate on angiographic progression of coronary artery narrowings in angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1989;64:433-439.
- 25 - Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. *Ann Int Med*. 1991;114:835-839.
- 26 - Cairns JA, Gent M, Singer J et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*, 1985;313:1369-1374.
- 27 - Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J et al. Persantine-aspirin reinfarction study. Secondary prevention with persantine and aspirin. *J Am Coll Cardiol*, 1986;7:251-257.
- 28 - Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR. Effects of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations. *N Engl J Med*, 1984;310:209-214.
- 29 - Stern MP. The recent decline in ischemic heart disease mortality. *Ann Int Med*, 1979;91:630-640.
- 30 - Lolio CA, Laurenti R. Mortalidade por doença isquêmica do coração no município de São Paulo. Evolução de 1950 à 1981 e mudanças recentes na tendência. *Arq Bras Cardiol*, 1986;46:153-156.

# MANIFESTAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS NA ENDOCARDITE INFECCIOSA. ASPECTO PROGNÓSTICO.

Rogério Lorena de Oliveira, Francisco Manes Albanesi Filho, Ayrton Pires Brandão, Alexandre Adler Pereira.

RIO DE JANEIRO

## RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi analisar a repercussão das manifestações tromboembólicas sépticas no prognóstico da endocardite infecciosa.

Entre 60 pacientes com endocardite infecciosa, foram detectados 19 (31,6%) com embolias sépticas, diagnosticadas pela clínica, métodos complementares e necrópsia.

A embolia séptica ocorreu em 19 pacientes, sendo diagnosticados 26 episódios, sendo 21 clinicamente e 5 na necrópsia. Eram 12 homens e 7 mulheres, 11 com doença cardíaca prévia, 15 com porta de entrada definida (8 comunitárias e 7 hospitalares), 17 com hemocultura positiva e 9 apresentavam vegetação no ecobidimensional. A localização mais frequente foi para pele (petéquias) em 7, vindo a seguir; encéfalo em 5; pulmão e baço em 4; rim em 2; grandes artérias em 2; colo e coração em 1. Sete pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico. Ocorreram neste grupo 11 óbitos (57,89%). Comparando os 41 pacientes sem tromboembolismo com os 19 com tromboembolismo, observamos que esse grupo apresentava 2,15 vezes mais óbitos.

Pudemos concluir que o tromboembolismo séptico dobra o risco de óbito nos pacientes com EI.

Palavras-Chave: endocardite infecciosa, tromboembolismo séptico, prognóstico.

## **SUMMARY: TROMBOEMBOLIC MANIFESTATIONS IN INFECTIVE ENDOCARDITIS. PROGNOSTIC ASPECT.**

The purpose of this study was evaluate the influence of the tromboembolic manifestation in the prognostic of the infective endocarditis.

Among 60 patients with infective endocarditis, 19 (31,6%) had septic embolisms which were detected by means of clinical data, complementary methods and necropsy.

Twenty six episodes of septic embolism which had occurred in the 19 patients were diagnosed clinically in 21 and by necropsy in 5. Twelve patients were male and seven were female, and previons cardiac disease was found in 11 patients. It was possible identify the urban community (8 cases) and hospitalar infection (7 cases) as the entry of infection. The blood culture was positive in 17 cases and valve vegetations on bidimensional echocardiogram in 9 cases.

The most frequent site of infection was the skin as petechiae in 7 patients, encephalo in 5, lungs and spleen in 4, kidneys and large arteries in 2, bowel and heart in 1 case. Seven patients were submitted to surgical treatment. The mortality was 57,89%.

Considering patients without septic embolism (4 cases) in comparison with those whose had septic embolism (19 cases), it was observed two times more deaths in the last ones.

We concluded the septic tromboembolism increases the risk of death in patients with infective endocarditis at least two times more, in relation to patients with no tromboembolism.

Key-Words: infective endocarditis, septic tromboembolism, prognostic.

Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ.

Endereço para correspondência:

Dr. Rogério Lorena de Oliveira

Rua Dr. Bulhões, 258/102 - Cep. 20730 - Rio de Janeiro - RJ.

Recebido: 30/08/92

Aceito: 10/09/92

## INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é uma enfermidade caracterizada por lesão destrutiva do endocárdio valvar e/ou mural, pela presença de vegetações sépticas localizadas nessas estruturas e que frequentemente se associam com ulceração e necrose<sup>1</sup>.

Sua patogênese ainda é incerta, segundo Roberts<sup>1</sup> baseado em modelos animais, a questão central para o desenvolvimento da EI é a formação da endocardite trombotica não bacteriana. O desencadeamento da bacteremia transitória criaria, a oportunidade para que um microorganismo pudesse aderir a esta vegetação estéril e colonizá-la. Robbins e col<sup>(2)</sup> observaram que em grande número de casos de EI envolvendo o lado esquerdo do coração e a maioria dos casos de acometimentos do lado direito, as valvas cardíacas têm aspecto anatômico normal, exceto pela evidência da infecção.

O intervalo de tempo entre a infecção inicial da vegetação trombotica não bacteriana e o desenvolvimento da EI pode levar cerca de duas semanas nos casos mais agudos e em média 5 semanas nos mais insidiosos<sup>(1)</sup>.

Entre as suas intercorrências encontramos a embolização séptica<sup>(4)</sup>, e essa manifestação tromboembólica pode interferir com a evolução da EI. Porém, este dado não é adequadamente valorizado na prática clínica, daí termos como objetivo deste trabalho analisar as repercussões que estas manifestações possam originar no prognóstico desta doença.

## CASUÍSTICA E MÉTODO

A população estudada foi selecionada a partir da solicitação de hemoculturas (HC) ao Laboratório de Microbiologia do HUPE-UERJ, no período compreendido entre 01/82 - 12/86. Das 17282 HC realizadas, englobando 5635 pacientes, esse foram divididos em dois grupos: I - com pelo menos uma HC positiva, 2799 pacientes; 10669 HC, com média 3,81 HC/paciente, sendo 5102 HC positivas (isolados 5277 germes) e 5567 HC negativas; II - com todas HC negativas, 2836 pacientes, 6613 HC, com média de 2,33 HC/paciente. Do grupo I foram revistos todos os 2799 prontuários e selecionados aqueles que se enquadravam no diagnóstico de EI, de acordo com a presença de um ou mais dos seguintes critérios<sup>(4-6)</sup>: a - sinais e sintomas clínicos de doença infecciosa e compatíveis com EI; b - duas ou mais HC positivas para o mesmo germe; c - vegetações valvares ao ecocardiograma; d - evidência de EI no ato cirúrgico; e - alterações anátomo-patológicas compatíveis com EI.

No grupo II, fez-se pesquisa aleatória de 30% da amostra/ano, tendo-se revisado 836 prontuários e selecionados aqueles que preenchessem os critérios para EI.

As HC consideradas positivas quando recuperavam germes nas amostras de sangue colhidas nas primeiras 48 horas da internação sendo as demais desprezadas para fins deste estudo. Os microorganismos saprófitos como *S. epidermidis*, *Bacillus* e *Micrococcus* foram considerados como germes de contaminação, só sendo considerado

como patogênico, quando isolado em pelo menos três HC de pacientes com uma das seguintes condições: prótese cardíaca, em programa de hemodiálise, imunodeprimidos e toxicômanos. As HC foram definidas como mistas, quando davam crescimento a mais de um germe, de patogenicidade comprovada e obtida até 48 horas após a internação.

Na avaliação da possível porta de entrada do agente infeccioso, o tempo estabelecido e aceito foi de até 60 dias entre a doença desencadeante (infecção de qualquer natureza) ou outro procedimento invasivo ou não (cirúrgico e manipulações) e a instalação da EI<sup>(1,4,5,7,8)</sup>. Quanto à origem da infecção, foram divididos em: a - origem comunitária - infecção que serviu de porta de entrada não foi gerada em ambiente hospitalar e o germe infectante isolado nas primeiras 48 horas da internação; b - origem hospitalar - enfermo contraiu a infecção neste ambiente, após o 3º dia de internação ou após qualquer procedimento hospitalar (invasivo ou não)<sup>(9,10)</sup>.

Os pacientes com EI foram avaliados quanto ao desenvolvimento de manifestações tromboembólica da embolização séptica, quer do ponto de vista clínico, de exames complementares e de dados de necrópsias (entre os que evoluíram para óbito), visando caracterizar esse achado quanto ao prognóstico da EI.

## RESULTADOS

No grupo I foram encontrados 57 pacientes com EI, 4 foram considerados como de HC negativa porque foram isolados germes de contaminação (3 casos de *Bacillus* e 1 de *Micrococcus*) e 5 foram excluídos pois apesar de apresentarem HC positiva, esta positividade ocorreu em período de mais de 60 dias, entre a infecção e o diagnóstico de EI. Assim, no grupo I tínhamos 48 pacientes (80%) com HC positiva e os outros 9 pacientes foram deslocados para o grupo II.

No grupo II entre 836 prontuários foram diagnosticados 3 casos de EI, que somados aos deslocados do grupo I (9 pac), constitui 12 pacientes (20%) com EI e HC negativa. No período analisado (01/82 a 12/86) foram internados 95309 pacientes, dos quais 60 tiveram o diagnóstico de EI confirmados, resultando nos seguintes índices: 1 caso de EI para cada 1588 internações; prevalência de 0,62/1000 admissões e média anual de hospitalização de 12 casos/ano.

Quanto aos germes isolados os mais freqüentes foram *St. viridans* em 20(41,66%) e *S.aureus* em 10(20,83%), vindo a seguir: *Enterococcus* em 4(8,33%); *S.epidermidis*, *Klebsiella* e *Bastonete gram(-)* em 3 (6,25% cada); *Candida sp* em 2 (4,16%); *E.coli*, *Serratia sp*, *Neisseria sp*, *P.aeruginosa* e *Cocos gram (+) anaeróbio* em 1(2,08% cada). Dois pacientes (6,25%) apresentaram HC mistas; a primeira em portadora de SIDA, etilismo crônico e toxicômana e onde cresceram *Enterococcus* e *S.epidermidis*; o segundo era portador de Síndrome de Marfan e onde foram isolados *St.viridans* e *S.aureus*.

A população geral formado por 36 homens e 24 mulheres, com idades entre 12 a 68 anos ( $\bar{x}$  = 35,16), sendo 32 brancos, 41(68,33%) com porta de entrada da infecção



Assim, observamos que a ocorrência de manifestações tromboembólicas na EI aumenta em 2,15 o número de mortes, isto é, duplica o risco de óbito.

## DISCUSSÃO

A prevalência da EI é muito variável, dependendo do perfil de prestação de assistência médica entre as instituições, indo de 0,16 a 5,4/1000 internações hospitalares<sup>(1,11,12)</sup>. Em nosso estudo encontramos 0,62/1000 internações e se situando bem abaixo da referida por Silva<sup>9</sup> em 1979 de 1,04/1000 no mesmo hospital. Esse fato demonstra queda no número de casos de EI e já mencionado por outros autores<sup>(8,13)</sup>, embora Roberts<sup>(1)</sup> tenha afirmado que nos últimos 30 anos não ocorreu alteração na sua prevalência. A relação entre os sexos demonstrou discreto predomínio do masculino<sup>(1,51)</sup> e concordante com o referido por Grinberg e col<sup>(14)</sup> (1,61). A idade média de 35 anos está de acordo com as publicações mais antigas, visto que nas mais recentes esta média já supera os 50 anos, provavelmente refletindo melhores condições de vida em países mais desenvolvidos<sup>(5,15)</sup>.

A positividade de nossas HC de 80% está em concordância com as melhores séries que apontam o isolamento de germes entre 69% a 97%<sup>(1,4,5,12,16,17)</sup>.

A embolia séptica arterial é a segunda complicação em frequência na EI, vindo após a insuficiência cardíaca. Antes da era antibiótica era achado entre 70 a 97% dos casos, estando atualmente entre 15 a 35%<sup>(11,18-20)</sup>. É detectada clinicamente em apenas 20% dos casos, embora possa ser vista entre 33 a 65% das necrópsias de EI<sup>1</sup>. A nossa incidência de 31,6% está entre os valores referidos pela literatura, sendo na maioria dos casos manifestação única (73,68%). Em 17 pacientes (89,47%) estava associada com a presença de HC positiva, sendo 5 por *St. viridans*, 4 por *S. aureus*, 3 por *Enterococcus* e nos demais casos por outros germes. Em apenas 9 pacientes (47,37%) estava associada com a presença de vegetação encontradas no ecocardiograma. Dos 26 episódios tromboembólicos vistos, 21 (80,8%) foram diagnosticados clinicamente e confirmados por métodos complementares de exame, enquanto nos restantes 19,2% só foram identificados na necrópsia.

A manifestação mais frequente foi a petéquia (embolização para vasos da pele) em 7 pac (26,42%), sendo em 2 isoladas nos outros 5 associados a outras manifestações embólicas. Era no período pré-antibiótico a mais comum manifestação da EI encontrada em cerca de 85% dos casos, sendo atualmente encontrada entre 19 a 40%, dependendo em muito da atenta observação diária do médico assistente para ser vista e diagnosticada<sup>(18-22)</sup>.

Encontramos envolvimento do sistema nervoso central em 5 pacientes (19,23%), sendo em todos os casos diagnosticados clinicamente e em 1 comprovado por necropsia. Nesse envolvimento 4 pacientes evoluíram para óbito (80%), demonstrando a gravidade do acometimento. É a manifestação mais diagnosticada na clínica, sendo sua frequência de 15 a 35%<sup>(11,23,24)</sup>. O vaso mais afetado é a artéria cerebral média e seus ramos,

sendo mais frequente quando a valva mitral é a lesada, porém na ausência da fibrilação atrial<sup>(3)</sup>. Aproximadamente 3% de todas as manifestações embólicas para o encéfalo são originadas de valvas cardíacas infectadas pela endocardite infecciosa<sup>(25)</sup>. O acidente vascular encefálico pode ser encontrado até dois anos após a cura da endocardite, nesses casos decorre da rotura de aneurisma micótico, que podem ser encontrados entre 2 a 10% das pacientes com endocardite infecciosa<sup>(23)</sup>. Bohmfalk e col<sup>(24)</sup> analisando 85 pacientes com endocardite infecciosa que apresentavam aneurismas micóticos encefálicos diagnosticados pela angiografia, viram que 80% dos pacientes que romperam espontaneamente o aneurisma faleceram enquanto em contraste com os intactos onde a incidência de óbito foi de 30%, observaram ainda que em 17,6% dos casos foram encontrados mais de um aneurisma micótico no encéfalo.

Nos 4 casos de embolização pulmonar (15,38%) (casos nº 4,5,15 e 17) a endocardite infecciosa envolvia as câmaras direitas (2 na valva tricúspide em paciente sem lesão valvar prévia, 1 de estenose pulmonar infundibular e 1 de comunicação interventricular residual), sendo o pulmão o filtro dos agentes infecciosos na pequena circulação (2 *Stafilococcus aureus* e 2 cocos). Essa manifestação é mais facilmente detectada na clínica, porém poderá ser interpretada em pacientes com envolvimento multivalvar ou em insuficiência cardíaca como decorrente da própria cardiopatia, daí sempre relevamos os eus achados nos pacientes com endocardite infecciosa envolvendo o coração direito.

O acometimento esplênico raramente é suspeito e diagnosticado na clínica, porém é encontrado em 44% das necrópsias<sup>(22)</sup>. Em nossa casuística tivemos 4 casos (15,38%) deste envolvimento, sendo 1 reconhecido na clínica e outros 3 na necrópsia.

O tromboembolismo renal é encontrado em 56% das necrópsias<sup>(13)</sup>, porém sua caracterização na clínica é de difícil comprovação, devido ao fato do sinal mais frequente do envolvimento renal ser a hematúria, que está presente em uma série imensa de doenças e em todas as formas de acometimento renal na endocardite infecciosa. Observamos 2 casos (7,69%) deste envolvimento, sendo 1 só visto na necrópsia.

A oclusão das grandes artérias é rara, quando presente devemos suspeitar de germes que produzam grandes vegetações como fungos e *Stafilococcus*<sup>(3)</sup>. Encontramos 2 casos de tromboembolismo para os membros inferiores, detectados clinicamente, porém eram devidos a *Streptococcus viridans*, tendo ambos os pacientes sobrevividos após cirurgia de restabelecimento do fluxo arterial.

Encontramos ainda embolias para o colo e coração. Devemos mencionar que a obtenção de traçados eletrocardiográficos periódicos poderá ser de grande valia para o diagnóstico do acometimento coronariano.

O desenvolvimento das manifestações tromboembólicas na endocardite infecciosa representa um risco adicional na história dessa doença, aumentando em duas vezes o risco de óbito, conforme observamos na comparação entre os

pacientes que tiveram esse envolvimento e os que não apresentaram embolias. O mesmo deve ser mencionado entre os pacientes que precisavam de tratamento cirúrgico na vigência do quadro embólico, quando em 7 pacientes, tivemos 4 óbitos, número muito elevado quando comparado com a mortalidade nos casos de EI tratada cirurgicamente na mesma instituição (12%)<sup>(6)</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Roberts RB, - Infective endocarditis and other intravascular infections. *Infection Diseases. Pathogenesis, diagnosis and therapy.* Year Book Medical Publishers Inc, Chicago, 1986:158-200.
- 2 - Robbins MJ, Doeiro R, Frishman WH, Storm JA - Rightsided valvular endocarditis: etiology, diagnosis and a approach to therapy. *Am Heart J*, 1986;111:128-35.
- 3 - Weinstein L - Infective endocarditis. *In Heart Disease.* Brawnald E, WB Saunders Co. Philadelphia, 1988:1116-1220.
- 4 - Pelletier LL, Petersdorf RG - Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals 1963-72. *Medicine*, 1977;56:287-393.
- 5 - Reyn CFV, Levy BS, Arbeit RD, Freidland G, Grumpacker CS - Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions: *Ann Intern Med*, 1981; 94:505-18.
- 6 - Barbosa F<sup>o</sup> J, Castier MB, Albanesi F<sup>o</sup> FM, Christiani LA, Jasbik W, Meier MA - Tratamento cirúrgico da endocardite valvular de alto risco. *Rev Port Cardiol*, 1989;8:601-6.
- 7 - Gnann JW, Cobbs CG - Infections of prosthetic valves and intravascular devices. *In Mandell G, Douglas R, Bennett J - Principles and practice of Infections disease, 2<sup>a</sup> ed, New York, John Wiley e Sons, 1985:530-9.*
- 8 - Larsen RA - Nosocomial infections. *In Infections Disease.* Edited by Paul D Hoeplich; M Colin Jordan. JB Lippincott Company, 4<sup>th</sup> edition, Philadelphia, 1989: 35-40.
- 9 - Silva ARMB - Estudo epidemiológico da endocardite infecciosa. Tese Mestrado. Instituto de Medicina Social, UERJ, 1979.
- 10 - Hugles JM, Jarvis WR - Epidemiologia de infecciones hospitalares. *In Manual de microbiologia clínica.* Lannette EH, Balbows A, Hansler WJ, Shadomy HJ. Editorial Médica Panamericana, 4<sup>a</sup> ediction, Buenos Aires, 1987:135.
- 11 - Cherubin CE, Neu HC. Infective endocarditis at the Presbyterian Hospital in New York City from 1938-1967. *Am J Med*, 1979;51:83-6.
- 12 - Carneiro RD, Couto AA, Gonçalves AJR - Endocardite infecciosa. *Livraria Atheneu, Rio de Janeiro*, 1983:1-229.
- 13 - Kaye D - Changes in the spectrum, diagnosis and management of bacterial and fungal endocarditis. *Med Clin North Am*, 1973;57:941-57.
- 14 - Grinberg M, Mansur AA, Décourt L, Bellotti G, Pilleggi F - Endocardite infecciosa. Aspectos peculiares de dados clínicos, etiopatogênicos e da fase pré-hospitalar. *Arq Bras Cardiol*, 1988; 51:203-10.
- 15 - Kaye D - Changing pattern of infective endocarditis. *Am J Med*, 1985;78(Supl 6B):157-61.
- 16 - Rubenson DS, Tucker CR, Stinson EB, London EJ, Oyer P, Moreno-Cabral R, The use of echocardiography in diagnosis culture-negative endocarditis. *Circulation*, 1981;64:641-5.
- 17 - Mendes CMF, Décourt LV, Grinberg M - Hemocultura em portadores de endocardite infecciosa. Normas atuais e nossa experiência. *Arq Bras Cardiol*, 1989;53:75-9.
- 18 - Lichtman SS - Treatment of subacute bacterial endocarditis: current results. *Ann Intern Med*, 1943;19:787-794.
- 19 - Major RH - Notes on the history of endocarditis - *Bull Hist Med*, 1945;17:351-59.
- 20 - Besson PB - Some questions on the pathogenesis of bacterial endocarditis. *In bacterial endocarditis* Beeson PB e Ridley M. *Proc Natl Symp Roy Coll Phys London*, session 1, 1969:4-13.
- 21 - Lerner PI, Weinstein L - Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med*, 1966;274:259-66.
- 22 - Ken Jr A - Bacterial endocarditis revisite. *Mod Con Cardiovasc Dis*, 1964; 33:831-6.
- 23 - Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW - Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine*, 1978;57:329-43.
- 24 - Bohmfalk GI, Story JL, Wissinger JP, Brown WE - Bacterial intracranial aneurysm. *J Neurosurg*, 1978;48:369-82.
- 25 - Ziment I - Nervous system complications in bacterial endocarditis. *Am J Med*, 1969;47:593-607.

# **AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES EM ADVOGADOS DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**

*Lauro S.M. Martins Pereira, Olga F. de Souza, Paulo de Tarso de R. Carvalho, Zaine Maria S. Musse, Francisco Guilhon, Jorge L.R. Ferreira, Loredana Montavano e Ivar R. Jaldin.*

**RIO DE JANEIRO**

## **RESUMO**

Os autores tiveram como objetivo, o estudo da prevalência dos principais fatores de risco de doenças cardiovasculares em advogados do Estado do Rio de Janeiro. Através do número de inscrição na Ordem dos Advogados do Brasil (OAB/RJ), 1200 profissionais foram randomizados para participarem do estudo. Apenas 380 (32%) aceitaram ter o seu perfil de risco cardiovascular avaliado. As idades variaram entre 26 e 87 anos (M=49.7 + 11.2); 70% eram homens, 89% brancos e 64%, casados. Cento e vinte e oito (34%) eram portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) sendo que 61% estavam em tratamento regular. Setenta e seis (20%) pararam de fumar e 94 (25%), eram fumantes.

O nível sérico do colesterol total variou de 111 a 329 mg/dl (M=213 + 44.1). Cinquenta por cento consideraram o seu consumo de gordura saturada de moderado a intenso. Cento e vinte (32%) se exercitavam regularmente e os demais (68%) levavam uma vida sedentária. Trezentos e dezesseis (83%) julgaram seu nível de stress emocional de moderado a intenso e 35% bebiam algum tipo de bebida alcoólica mais do que três vezes por semana.

A alta prevalência de HAS, do sedentarismo, do stress emocional e uma média do colesterol sérico limítrofe, faz com que a classe de advogados seja considerada de elevado risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em relação à população geral.

Palavras-Chave: fatores de risco, advogados, doenças cardiovasculares

## **SUMMARY**

To study the prevalence of the major cardiovascular risk factors in Lawyers of Rio de Janeiro state, the authors have randomly selected 1200 individuals affiliated to the local Lawyers Organization. Only 380 (32%) accepted to have their cardiovascular risk profile determined. Their age ranged from 26 to 87 years (M=49.7 + 11.2); 70% were males, 89% whites and 64%, married. One hundred and twenty eight (34%) had arterial hypertension, and within this group only 61% under treatment. Seventy six (20%) quitted smoking and 25% still smokers. The total cholesterol serum level varied from 111 to 329 mg/dl (M=213 + 44.1). Fifty-per-cent considered their saturated fat consumption from moderate to intense. A hundred-twenty (32%) exercised regularly and the remain (68%) did not. Three hundred sixteen (83%) judged their emotional stress level from moderate to intense and 128 (35%) drank any kind of alcoholic beverage more than three times in a week. In conclusion, a high prevalence of arterial hypertension, sedentarism, emotional stress in addition to a borderline level of total cholesterol serum level lead lawyers in Rio de Janeiro to an increased risk of developing cardiovascular diseases in relation to the general population.

Key-Words: risk factors, Lawyers, cardiovascular diseases

---

Trabalho realizado pelo Departamento Médico da Caixa de Assistência dos Advogados do Rio de Janeiro (CAARJ)

Endereço para correspondência:

Dr. Lauro S.M. Martins Pereira

Rua Prudente de Moraes, 1.500/601 - Ipanema Cep. 22420 - Rio de Janeiro - RJ.

Recebido: 14/09/92

Aceito: 30/09/92

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, as doenças cardiovasculares têm se constituído na principal causa de incapacidade funcional e de mortalidade na idade adulta não só em países industrializados como também em países em vias de desenvolvimento<sup>(1-2)</sup>.

No Brasil, publicações do Ministério da Saúde revelam ser a doença cardiovascular a causa líder de internação e a de maior custo hospitalar no sistema público, principalmente no previdenciário, além de ser responsável pelo elevado número de aposentadorias concedidas pelo Instituto Nacional de Previdência Social (INPS)<sup>(3)</sup>.

Lições provenientes do Estudo de Framingham mostram que em presença de determinadas condições ambientais, metabólicas, hereditárias, sociais e até mesmo patológicas - condições essas denominadas de Fatores de Risco - podem desencadear e/ou acelerar o processo aterosclerótico levando como consequência direta ao aparecimento da doença arterial coronariana, que é responsável por cerca de 1.000.000 de óbitos anuais nos Estados Unidos sendo que 50% deste montante ocorrendo na sua forma mais dramática que é a Morte Cardíaca Súbita (MCS)<sup>(4-6)</sup>.

Como primeiro passo, baseados em relatório da CAARJ<sup>(7)</sup>, decidimos estudar os advogados do Estado do Rio de Janeiro motivados pela constatação de que 43% dos óbitos no período entre janeiro de 1988 a dezembro de 1989 foram de causas cardiovasculares, principalmente atribuídas ao infarto agudo do miocárdio (IAM). Após a identificação dos maiores fatores de risco, uma brochura contendo os principais resultados da pesquisa acrescido de importantes informações de como melhorar os seus hábitos de vida, será distribuída gratuitamente a cerca de 5000 advogados, incluindo todos os 380 participantes. Dois anos mais tarde, todos os participantes serão novamente convocados, avaliados e os resultados comparados com o intuito de observarmos se alguma mudança estatisticamente significante ocorreu no período.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Através do número de inscrição na Ordem dos Advogados do Brasil, 1200 advogados foram selecionados aleatoriamente. Os escolhidos foram informados através de mala direta. As consultas médicas foram marcadas por telefone de acordo com a conveniência dos participantes, e constava de preenchimento de um questionário minucioso com dados pessoais incluindo idade (anos), sexo, raça, estado civil, militância e especialidade; história familiar de HAS, coronariopatia, acidente vascular encefálico, MCS, diabetes mellitus e demência. Dados sobre história pessoal: HAS (sim, não ou não sabe e sobre tratamento em uso) insuficiência coronariana, diabetes, AVE e insuficiência vascular cerebral. Hábitos alimentares: consumo de gorduras saturadas, colesterol e sal; hábitos sociais (tabagismo e ingestão de bebidas alcoólicas); avaliação de memória; atividade física; stress e hábitos psico-sociais.

Após o término do questionário, foram realizadas mensurações de peso corporal (quilograma, Kg), altura (metros, m) pressão arterial (mmHg) no início e ao término da consulta, na posição sentada, no braço direito, com o aparelho de pressão de coluna de mercúrio, sendo utilizado no cálculo a média das duas medidas. Seguindo normas estabelecida pelo Joint National Committee<sup>(8)</sup>, considerou-se hipertensão arterial cifras iguais ou maiores que 140x90 mmHg. O eletrocardiograma de 12 derivações em repouso foi realizado com aparelho da marca FUNBEC modelo ECG-4 em posição supina, seguindo recomendações clássicas<sup>(9)</sup> e as análises foram realizadas de acordo com o Código de Minnesota<sup>(10)</sup> por 2 observadores distintos (LSMMP e OFS). As análises sanguíneas foram realizadas com o participante em jejum de 12 horas constando de dosagem do colesterol total sérico, tendo-se considerado os valores estabelecidos pelo Grupo de Estudo para Aterosclerose (GEPA) e do National Cholesterol Education Program (NCEP)<sup>(11,12)</sup>: <200mg/dl (desejável); 200-239mg/dl (limítrofe) e >240mg/dl (elevado) e da glicose plasmática pelo método enzimático (normal entre 75-115mg%). Todos os dados foram codificados e transferidos para o computador PC-XT 8088-BIOS, onde se processou a análise utilizando-se o LOTUS 1-2-3.

## RESULTADOS

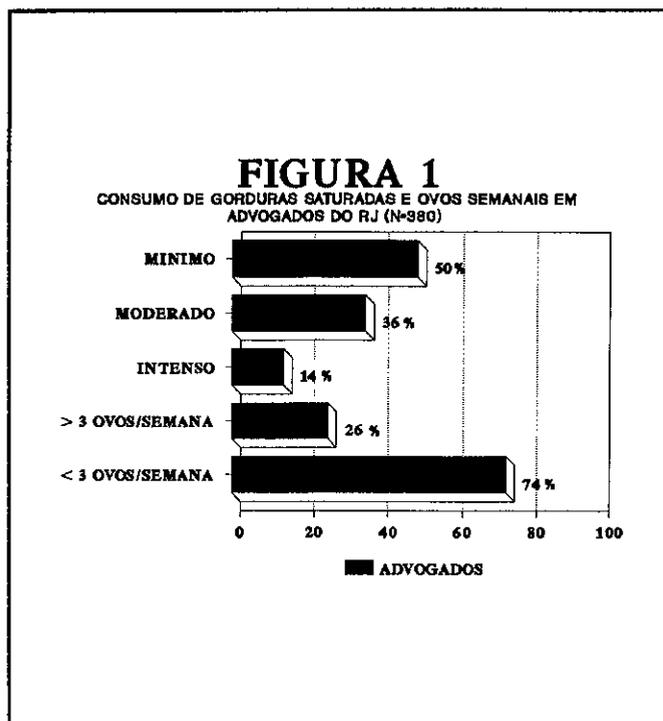
Dos 380 advogados (32%) que participaram do estudo, as idades variaram de 26 a 87 anos (M=49.7 + 11.2); 270 (70%) eram do sexo masculino e 110 (30%), do feminino. trezentos e trinta e oito (89%) da raça branca, 14(4%) da negra e 28(7%) pertencendo a outras raças. Duzentos e quarenta e dois (64%) eram casados, 78 (20%) solteiros e 60 (16%), separados.

Quanto a militância, 326 (86%) estavam em atividade sendo 142 (44%) na área cível; 42 (13%) na geral; 43 (11%), trabalhista; 24 (7%) na área familiar; 18 (5%) na criminal; 6 (2%) na industrial e 60 (18%) em áreas não especificadas.

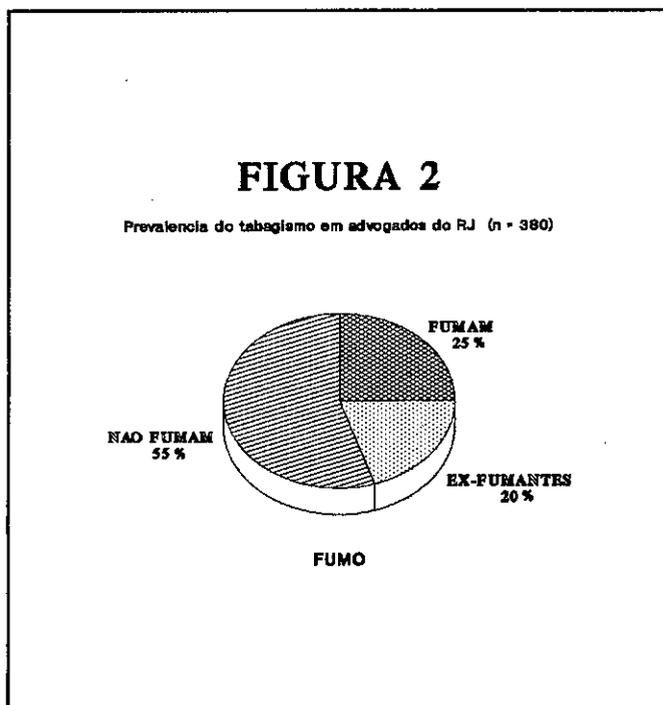
Duzentos e cinquenta e oito (68%) referiram história familiar de coronariopatia, hipertensão arterial sistêmica ou diabetes mellitus e os demais 122 (32%) não apresentavam antecedentes.

Cento e quarenta e dois (37%) sabiam ser portadores<sup>5</sup> de alguma patologia: 128 (34%) eram portadores de HAS mas somente 61% em tratamento regular. Do grupo de hipertensos, 72 (56%) sabiam ser hipertensos e 56 (44%) desconheciam esta condição clínica. Doze (3.2%) portadores de insuficiência coronariana crônica, 8 (2.1%) eram diabéticos.

Quanto aos hábitos alimentares, 100 (26%) consumiam 3 ou mais ovos por semana. Cinquenta e quatro (14%) tinham um alto consumo de gorduras saturadas e 138 (36%), moderado (Figura 1). A margarina tinha a preferência de 196 (52%), manteiga por 118 (31%) e 66 (17%), não utilizavam nenhuma das duas substâncias. Duzentos e oitenta e seis (75%) não tinham o hábito de adicionar sal aos alimentos à mesa, enquanto 94 (25%) o faziam regularmente.



Noventa e quatro (25%) eram fumantes, 76 (20%) tinham abandonado o hábito e 210 (55%) não fumavam (Figura 2).



Em relação a ingestão de bebidas alcoólicas, 132 (35%) faziam uso em uma frequência igual ou superior a três vezes por semana e 248 (65%) não consumiam ou faziam apenas ocasionalmente.

A prática regular de exercício físico (3 ou mais vezes por semana) foi observada em 120 (32%) e 260 (68%) eram sedentários.

Duzentos e setenta e oito (73%) julgaram preservadas as suas memórias de fixação e evocação e 102 (27%)

apresentavam algum déficit. O stress emocional intenso foi encontrado em 112 (29%), moderado em 204 (54%) e mínimo em 64 (17%).

A unidade de peso corporal utilizada foi o quilograma (kg) e o peso variou de 47 a 105 kg ( $M=71.3 + 11.6$ ). A altura foi medida em metros (m) variando de 1.39 a 1.90 ( $M=1.67 + 8.2$ ). O Body Mass Index (BMI) foi calculado pela fórmula peso corporal dividido pela altura ao quadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). O BMI encontrado foi de  $25.6 + 1.8$ .

Seguimos limites do Joint National Committee<sup>(8)</sup> que considera hipertensão arterial níveis tensionais iguais ou acima de 140 mmHg para pressão arterial sistólica (PAS) e 90 mmHg para a diastólica (PAD). A PAS variou de 90 a 220 mmHg ( $M=130.0 + 2.1$ ) e a PAD variou de 60 a 130 mmHg ( $M=85.0 + 1.3$ ). Na tabela 1, observa-se as variações dos valores médios das PAS e PAD de acordo com a faixa etária.

### TABELA 1

GRUPOS ETARIOS	PAS *	PAD *
25 a 34 anos	11.84	7.55
35 a 44 anos	12.41	8.39
45 a 54 anos	13.53	8.78
55 a 64 anos	13.33	8.53
mais de 65 anos	14.05	8.90

\* Em mmHg

TABELA 1 - VALORES MEDIOS DE PRESSOES ARTERIAIS SISTOLICAS E DIASTOLICAS

O eletrocardiograma basal foi realizado em 274 (72%); sobrecarga de ventrículo esquerdo em 8 (3%), alterações secundárias de repolarização ventricular em 58 (21%) e 208 (76%), normais.

### TABELA 2

NIVEIS SERICOS DE COLESTEROL TOTAL EM ADVOGADOS-RJ. (N=380) DE ACORDO COM NCEP \*

< 200mg / DI	-	41%
200 - 239mg / DI	-	23%
> 240mg / DI	-	36%

\* THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM

Todos foram submetidos a retirada de amostra sanguínea para análise do nível de glicose plasmática e colesterol total

sérico (em jejum de 12 horas). A glicemia variou de 68 a 320 mg% (95 + 31.7) e 38 pacientes (10%) apresentavam níveis superiores a 120 mg%. Em relação ao colesterol total, os limites variaram de 111 a 329 mg/Dl (M=213 + 44.1) e na tabela 2 vê-se a distribuição da população em relação aos valores estipulados pelo GEPA e NCEP<sup>(11-12)</sup>.

A tabela 3 nos informa os valores médios e percentagens das variáveis selecionadas para estudo.

### TABELA 3

VALORES MÉDIOS (OU %) DAS VARIÁVEIS SELECIONADAS NA POPULAÇÃO ESTUDADA (N=390).

VARIÁVEIS	MÉDIA (OU %) ± DP
IDADE (ANOS)	49.7 ± 11.2
P.A.S. (mmHg) *	130.7 ± 2.1
P.A.D. (mmHg) **	95.0 ± 1.3
BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) ***	26.6 ± 1.8
HIPERTENSÃO ARTERIAL	34%
TABAGISMO	25%
SEDENTARISMO ****	68%
INGESTÃO MODERADA E INTENSA DE GORDURAS SATURADAS E COLESTEROL	50%
DIABETES MELLITUS	10%
COLESTEROL TOTAL (>200mg/Dl)	59%
ALCOOL (>3X SEMANA)	35%
STRESS MODERADO E INTENSO	83%
ELETROCARDIOGRAMA BASAL ANORMAL	24%
COLESTEROL SÉRICO (mg/Dl)	213 ± 44.1
GLICEMIA DE JEJUM (mg/Dl)	95 ± 31.7

\* P.A.S. - PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA;

\*\* P.A.D. - PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA;

\*\*\* BMI - PESO CORPORAL EM KG DIVIDIDO PELA ALTURA EM METROS AO QUADRADO;

\*\*\*\* SEDENTARISMO - SEM ATIVIDADE FÍSICA OU EXERCÍCIO FÍSICO REGULAR ATÉ 2 VEZES POR SEMANA.

## DISCUSSÃO

As doenças cardiovasculares, apesar do declínio de sua incidência em países desenvolvidos<sup>(13-15)</sup>, permanece como primeira causa de mortalidade na idade adulta. Nos Estados Unidos, no princípio da década de 50, a taxa de mortalidade por infarto miocárdico era de 226.4/100.000 pessoas (age - adjusted). Em 1987, esta taxa caiu para 124.1/100.000 pessoas. O mesmo fenômeno ocorreu com mortalidade por acidente vascular encefálico e por hipertensão arterial durante o mesmo período. Em 1989, a Divisão de Promoção Social da Caixa de Assistência dos Advogados do Rio de Janeiro fez levantamento de óbitos<sup>(7)</sup> chegando-se a conclusão de que 43% das mortes em advogados eram causadas por doenças cardiovasculares, principalmente devido a doença arterial coronariana. Baseados nestes fatos tornou-se necessário um levantamento epidemiológico desta população alvo com a finalidade precípua de identificar os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, intervir e conseqüentemente reduzir a elevada taxa de morbi-mortalidade cardiovascular.

A hipertensão arterial foi encontrada em 34%, deste grupo 39%, sem controle médico adequado. Consideramos esta prevalência elevada em comparação a diversos trabalhos publicados que revelam cifras mais baixas<sup>(16-19)</sup>, fato este de grande relevância por ser a HAS o principal e independente fator de risco para doenças cardio e cerebrovascular<sup>(20)</sup>.

O advogado mostrou-se um profissional com um nível de stress emocional de moderado a elevado (83%) agravando e/ou mesmo desencadeando outros fatores significantes

como HAS, tabagismo, obesidade e dislipidemias. No "The Western Collaborative Group Study"<sup>(21)</sup>, a prevalência de doença arterial coronariana foi 2 vezes maior em homens com personalidade tipo A do que no tipo B; entretanto outros estudos mostraram que esta associação foi inconsistente<sup>(22-23)</sup>.

A prática regular de exercícios físicos não era um hábito comum entre o grupo analisado onde 68% levavam vida sedentária baseados nos critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Medicina Desportiva<sup>(24)</sup>, deixando desta forma de usufruir os benefícios advindo desta prática como: melhor controle do peso corporal, diminuição do nível da LDL-colesterol e aumento do nível do HDL-colesterol<sup>(25-28)</sup>, redução do stress emocional, das cifras de tensão arterial e da atividade plaquetária.

A prevalência do tabagismo foi de 25%, que associado a outros fatores mencionados acelera sobremaneira o processo de aterogênese<sup>(20,29)</sup>. Apesar de 55% nunca terem fumado e que 20% tenham abandonado o hábito, não poderíamos afirmar que esteja havendo uma mudança do estilo de vida desta população em virtude das características do nosso estudo (Cross-Sectional). Uma nova avaliação se faz necessária para observar este fato. Dos hábitos alimentares, 50% consumiam gorduras saturadas de modo moderado a intenso, mas tinham uma baixa ingestão in natura de ovos e manteiga; poucos adicionavam sal à alimentação à mesa e apenas 35% dos participantes ingeriam bebidas alcoólicas mais do que 3 vezes por semana.

Um dado alarmante em relação a diabetes mellitus na amostra: 8 (2.1%) participantes sabiam ser diabéticos, mas 38 (10%) apresentaram níveis glicêmicos superiores a 120 mg%. Como 4 (1.1%) dos diabéticos tinham sua glicemia normal, em uma última análise, 34 (7.8%) não sabiam ser diabéticos.

Como limitação mais marcante para o nosso estudo, está a baixa percentagem de respondedores (32%) que não nos permite considerar esta amostra como representativa da população de 60.000 advogados registrados na OAB/RJ, embora os 1200 indivíduos selecionados aleatoriamente tenham sido convocados inicialmente por mala direta e uma segunda convocação, por telefone. Houve uma tentativa frustrada de convocação de 10% dos não respondedores com intuito de avaliarmos os padrões alimentares e de tabagismo. Se no caso não houvesse diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos não correríamos risco de não-representatividade da amostra em estudo.

Em conclusão: A interação entre a HAS (34%), tabagismo (25%), diabetes mellitus (10%), sedentarismo (68%), stress emocional (83%) e uma média de colesterol total limítrofe (213 mg/Dl) poderiam justificar, até certo ponto, porque as doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade em advogados do nosso estado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Lopes MR, Cardoso SM. Realidade e Tendência da Cardiopatia Isquêmica. *Jornal do Médico*, 1983;112:419.

- 2 - Dawber TR. *Incidence of Coronary Heart Disease, Stroke and Peripheral Arterial Disease in the Framingham Study: The Epidemiology of Atherosclerotic Disease*. Harvard University Press. Cambridge, 1980.
- 3 - Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social. *Gastos com Doenças Não-Transmissíveis*. Brasil, 1985 - In: Ministério da Saúde. *Doença Crônica Degenerativa: Evolução e Tendências Atuais*. J Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1988, pg.2.
- 4 - Goldstein S. *Sudden Death and Coronary Heart Disease*. Mt. Kisco, N.Y., Futura Publishing Co., 1974.
- 5 - Gillum RF. *Sudden Coronary Death in the United States*. 1980-1985. *Circulation*, 1989;79:756.
- 6 - Epstein SE, Quyyumi AA, Bonow RO. *Sudden Cardiac Death without warning: Possible mechanisms and implications for screening asymptomatic populations*. *N Engl J Med*, 1989;321:321
- 7 - Levantamento de Óbitos dos Advogados do Rio de Janeiro, Divisão de Promoção Social da Caixa de Assistência dos Advogados do Rio de Janeiro, 1989.
- 8 - The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 1989;148:1023.
- 9 - Rose G, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. *Cardiovascular Survey Methods*. WHO Geneva Monograph Series n 56, 2nd ed., 1982.
- 10 - Blackburn H, Keys A, Simonson E, Rautaharjn P, Punsar S. *The Electrocardiogram in population studies. A Classification System*. *Circulation*, 1960;21:1160.
- 11 - Atheros - Órgão de Divulgação do Grupo de Estudos e Pesquisa para Aterosclerose - GEPA/SBC, 1990;1:15.
- 12 - The Expert Panel: Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med*, 1988;148:36.
- 13 - Sytkowski PA, Kannel WB. *Changes in Risk Factors and the Decline in Mortality from Cardiovascular Disease. The Framingham Heart Study*. *N Engl J Med*, 1990;322:1635.
- 14 - American Heart Association, 1991 Heart and Stroke Facts. Dallas, A.H.A., 1991.
- 15 - Goldman L, Cook EF. *The decline in ischemic heart disease mortality rates: An analysis of the comparative effects of medical interventions and changes in lifestyle*. *Ann Intern Med*, 1984;101:825.
- 16 - Mancilha-Carvalho JJ. *Estudo da Pressão Arterial de Índios Yanomani*. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro, 1985, Brasil.
- 17 - Achutti AC, Medeiros AMB, Azambuja MIR, Costa EA e Klein CH. *A hipertensão arterial no Rio Grande do Sul*. *B. Saúde*, 1985; 12:6.
- 18 - Ribeiro MBD, Ribeiro AB, Neto CS. *Hypertension and Economic Activities in São Paulo, Brasil*. *Hypertension*, 1981; 3(6P+2):II 237.
- 19 - Barreto ML, Mena R. *Arterial Hypertension in a Community of Western Bahia State, Brasil*. *Arq Bras Cardiol*, 1980;5:363-6.
- 20 - Kannel WB, Schatzkin A. *Risk Factor Analysis*. *Progr Cardio Dis*, 1983;26:309-42.
- 21 - Rosenman RH, Friedman M, Straus R et al. *A predictive study of coronary heart disease: The Western Collaborative Group Study*. *JAMA*, 1964;189:15.
- 22 - Ragland DR, Brand RJ. *Type A behavior and mortality from coronary heart disease*. *N Engl J Med*, 1988;318:65.
- 23 - Shekelle RB, Gale M, Norusis M. *Type A score (Jenkins Activity Survey) and risk of recurrent heart disease in the Aspirin Myocardial Infarction Study*. *Am J Cardiol*, 1985;56:221.
- 24 - American College of Sports Medicine. *Guidelines for Graded Exercise Testing and Exercise Prescription*, Lea and Frbiger Philadelphia, 1986.
- 25 - Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et al. *High Density Lipoprotein as a Protective Factor against Coronary Heart Disease: The Framingham Study*. *Am J Med*, 1977;62:707.
- 26 - Hartung GH, Foreyt JP, Mitchell RE et al. *Relation of Diet to high-density lipoprotein cholesterol in middle-aged marathon runners, joggers and inactive men*. *N Engl J Med*, 1980;302:357.
- 27 - Froelicher V, Brown P. *Exercise and Coronary Heart Disease*. *J Cardiac Rehabil*, 1981;1:277.
- 28 - Williams P, Robison D, Bailey A. *High-Density Lipoprotein and Coronary Risk Factors in Normal Men*. *Lancet*, 1979;1:72.
- 29 - Frazer CE. *Preventive Cardiology*. New York, Oxford University Press, 1983.

# EFEITOS DA CROMACALINA, UM ATIVADOR DOS CANAIS DE POTÁSSIO, NA VEIA SAFENA HUMANA

Roberto Soares de Moura e Waldir Jazbik

RIO DE JANEIRO

## RESUMO

O presente trabalho foi realizado com o objetivo de se estudar o efeito da cromacalina na veia safena humana "in vitro". Para registro de contrações isométricas dos anéis de veia safena humana, os mesmos foram suspensos em cubas contendo solução de Krebs-Ringer, pH 7,4,37°, e borbulhadas com carbogênio. Os registros foram feitos em polígrafo Hewlett Packard. Curvas concentração-resposta para noradrenalina e serotonina foram obtidas antes e durante o tratamento da veia com cromacalina. Estas curvas foram deslocadas para a direita e as respostas máximas significativamente deprimidas pela cromacalina de forma concentração dependente. Durante contrações sustentadas com KC1 20 mM ou PGF<sub>2</sub>, a cromacalina induziu relaxamento concentração dependente que foi inibida competitivamente pelo prévio tratamento com glibenclamida. Todavia durante a contração mantida com 60 mM de KCl, a cromacalina foi incapaz de relaxar a veia safena. Estes resultados indicam que a cromacalina tem a capacidade de relaxar a veia humana e esta propriedade pode ser importante para justificar sua indicação no tratamento da angina do peito. O efeito venodilatador da cromacalina parece ser decorrente de ativação de canal de k<sup>+</sup> sensível à glibenclamida.

Palavras-Chave: cromacalina, músculo liso vascular humano.

## **SUMMARY: EFFECTS OF CROMAKALIN, A POTASSIUM CHANNELS ACTIVATOR ON HUMAN SAPHENOUS VEIN**

The present study was performed to evaluate the effect of cromakalim on human saphenous vein in vitro. Branches of human saphenous vein (leftovers), obtained from patients undergoing heart revascularization surgery, were cut into rings and suspended in an organ chamber filled with Krebs-Ringer solution for measurement of isometric contractile force. Concentration-response curves to norepinephrine and serotonin were constructed before and after pretreatment with cromakalim. The concentration-response curves to norepinephrine and serotonin were displaced to the right, and the maximal responses to both agonist were significantly inhibited by cromakalim in a concentration dependent manner. Following sustained contraction induced by prostaglandin F<sub>2</sub> or 20 mM KCl, the cumulative addition of cromakalim to the organ chamber produced a concentration-dependent relaxation. However, in veins precontracted with 60 mM KCl the addition of cromakalim in concentrations of up to 10<sup>-5</sup> did not induce relaxation. The relaxation induced by cromakalim in veins precontracted with prostaglandin F<sub>2</sub> was significantly inhibited by glibenclamide. These results indicate that cromakalim has a dilator effect in human vein that may play a helpful role in the treatment of angina. The venodilator effect of cromakalim in human saphenous vein probably involves activation of glibenclamide-sensitive potassium channels.

Key-Words: cromakalim, human vascular smooth muscle.

---

Departamento Farmacologia IB e Serviço de Cirurgia Cardíaca do Hosp. Univ. Pedro Ernesto - UERJ - Rio de Janeiro  
Financiado em parte pelo CNPq

Endereço para correspondência:

Dr. Roberto Soares de Moura

Depto. de Farmacologia

Faculdade de Ciências Médicas, UERJ. Av. 28 de setembro- 77 - Rio de Janeiro/RJ - CEP 20551.

Recebido: 10/10/92

Aceito: 23/11/92

## INTRODUÇÃO

Os ativadores de canais de potássio, constituem uma nova classe de fármacos com características químicas e farmacológicas bem distintas. A cromacalina é um derivado benzopiridínico com propriedades vasodilatadoras com grande potencial terapêutico no tratamento da hipertensão arterial e da angina de peito<sup>(1,2)</sup>. O mecanismo vasodilatador da cromacalina parece ser independente do endotélio vascular e deve ser dependente do aumento da condutância de canais de K<sup>+</sup> que induz hiperpolarização da membrana do músculo liso vascular<sup>(3)</sup>.

O efeito benéfico da cromacalina em pacientes com angina do peito tem sido explicado em termos de uma dilatação preferencialmente arteriolar com mínima atuação em vasos de capacitância<sup>(4)</sup>. Inúmeros trabalhos mostram o efeito vasodilatador da cromacalina em vasos de animais de experimentação<sup>(3,5)</sup> mas são poucas as informações sobre o efeito desta substância em vasos humanos. Desta forma resolvemos estudar os efeitos da cromacalina na veia safena humana com o objetivo de confirmar ou não sua arterioseletividade, e ainda verificar se o efeito da cromacalina envolve a ativação de canais de potássio regulados pelo ATP.

## MATERIAL E MÉTODOS

Utilizamos em nossas experiências, segmentos (rejeitos) de veias safenas obtidos de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Todos os segmentos foram obtidos de pacientes operados no Serviço de Cirurgia Cardíaca do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ. Uma vez obtido o segmento, o mesmo era colocado imediatamente em solução de Ringer lactato e transportado para o Departamento de Farmacologia da UERJ. Uma vez no Laboratório, o segmento de veia safena era cuidadosamente dissecado de qualquer tecido adjacente e cortado em anéis de aproximadamente 3 mm de comprimento e montados em banhos para preparação isolada contendo 30ml de solução modificada de Krebs-Ringer (em mM: NaCl 118,3; KCl 4,7; CaCl<sub>2</sub> 1,2; MgSO<sub>4</sub> 1,2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2; NaHCO<sub>3</sub> 25; EDTA 0,026 e glicose 11,1) bobulhada com carbogênio (95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>), pH 7,4 e aquecida a 37°C. Os anéis foram suspensos por meio de dois estribos de aço inoxidável, passados através da luz do vaso, sendo um dos estribos preso a um ponto fixo na base da cuba e o outro conectado a um transdutor de força Hewlett Packard FTA 10 para o devido registro das contrações isométricas em um polígrafo Hewlett Packard de 4 canais. Todos os anéis foram progressivamente estirados até o ponto ótimo na curva comprimento-tensão, em função da resposta contrátil induzida por 60 mM de KCL. A solução de Krebs-Ringer era trocada a cada 15 minutos. Uma vez obtido o ponto ideal aguardamos um período de equilíbrio de 60 minutos para o início dos testes farmacológicos.

Com o intuito de se estudar o efeito da cromacalina na reatividade da veia safena desenvolvemos o seguinte

protocolo: Após o período de equilíbrio, adicionávamos concentrações crescentes de noradrenalina ou de serotonina até a obtenção do efeito contrátil máximo do agente venoconstritor. Uma vez obtido o efeito máximo trocávamos a solução de Ringer-Krebs a cada 5 minutos, durante 15 minutos e posteriormente a cada 15 minutos durante 1 hora. Com os vasos completamente relaxados, adicionávamos cromacalina na solução de Krebs-Ringer, aguardávamos 30 minutos e repetíamos, sempre na presença de cromacalina, a estimulação dos vasos com o agente venoconstritor. A primeira curva (curva controle) concentração-resposta foi comparada com as curvas obtidas durante o tratamento dos anéis com as diversas concentrações de cromacalina estudadas neste trabalho. Anéis de veias safenas foram contraídos com prostaglandinas F<sub>2α</sub> ou com KCl. Em plena resposta contrátil induzida pelo agente venoconstritor, adicionávamos concentrações crescentes de cromacalina e registrávamos a intensidade de relaxamento. Este procedimento foi realizado também em anéis contraídos com PGF<sub>2α</sub> e previamente tratados com glibenclamida, um inibidor dos canais de potássio ATP-dependente.

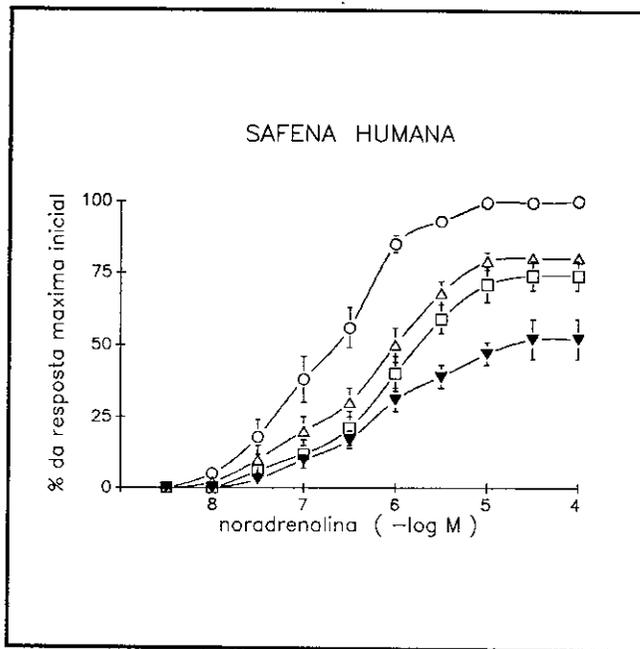
**Análise dos resultados.** As contrações induzidas pela noradrenalina ou serotonina foram expressas em percentagem da resposta máxima obtida com a primeira curva. O relaxamento induzido pela cromacalina foi expresso em função da redução do tônus gerado pelo agente venoconstritor, tomado com sendo 100%. Os resultados estão expressos em média ± EPM; "n" representa o número de pacientes dos quais se os anéis foram obtidos. A análise estatística foi feita com o emprego do método de t de Student para amostras pareadas ou não pareadas, conforme o caso. Consideramos as diferenças significativas quando P foi menor do que 0,05.

Utilizamos em nossas experiências as seguintes substâncias: cromacalina, gentilmente fornecida por Beechman Pharmaceuticals Research Division, Betchworth, UK; serotonina e noradrenalina adquiridas da casa Sigma Chemical Co, USA; prostaglandina F<sub>2α</sub> (Lutalyse) da casa Upjohn e glibenclamida gentilmente fornecida por Hoechst do Brasil Química Farmacêutica. Solução estoque de cromacalina (10<sup>-2</sup>M) foi preparada em etanol, guardada em freezer e diluída no momento de uso. Solução estoque de glibenclamida (10<sup>-2</sup>M) foi preparada em 50% etanol/dimetilsulfóxido, guardada em freezer e diluída no momento de uso. As soluções de noradrenalina, serotonina e prostaglandina F<sub>2α</sub> foram preparadas no momento de uso.

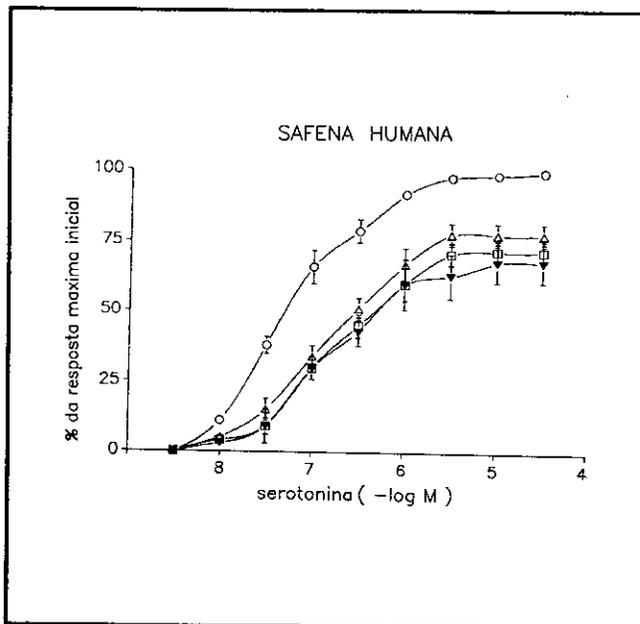
## RESULTADOS

Efeitos da cromacalina na resposta venoconstritora da noradrenalina e da serotonina. Em todos os anéis testados, a noradrenalina ou a serotonina, produziram respostas venoconstritoras concentração dependente. As respostas máximas venoconstritoras induzidas pela noradrenalina (n=6) e pela serotonina (n=6) foram significativamente reduzidas pela cromacalina (3 x 10<sup>-7</sup> - 10<sup>-5</sup>M) assim como as

curvas concentração-respostas foram também deprimidas de modo significativo pela concentração de cromacalina estudadas nestas experiências (Figura 1 e 2).

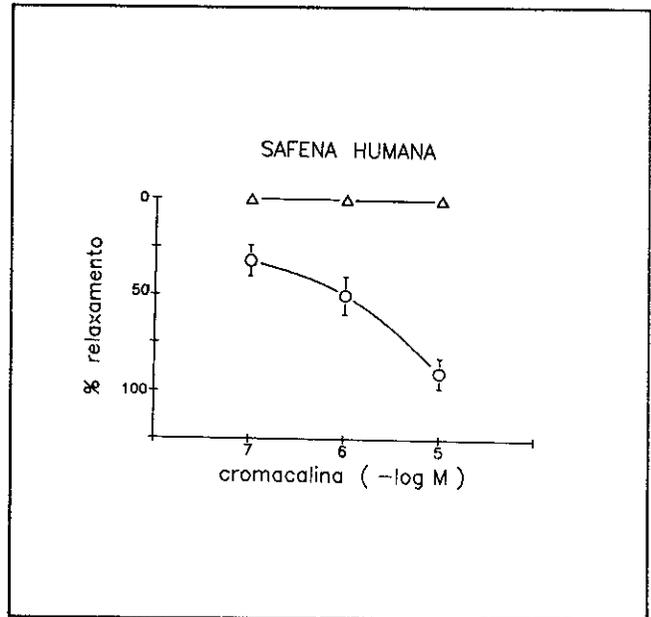


**Figura 1** - Efeito inibidor da cromacalina sobre a resposta venoconstritora induzida pela noradrenalina na veia safena humana "in vitro". Respostas controle (○); respostas em presença de cromacalina (△)  $3 \times 10^{-7}$ , (□)  $10^{-6}$  e (●)  $10^{-5}$  M. Em ordenadas % da resposta máxima inicial (5,23±0,7G). Em abscissas concentrações cumulativas de noradrenalina em -log M. Cada ponto corresponde à média de 6 experiências. Linhas verticais correspondem ao EPM.

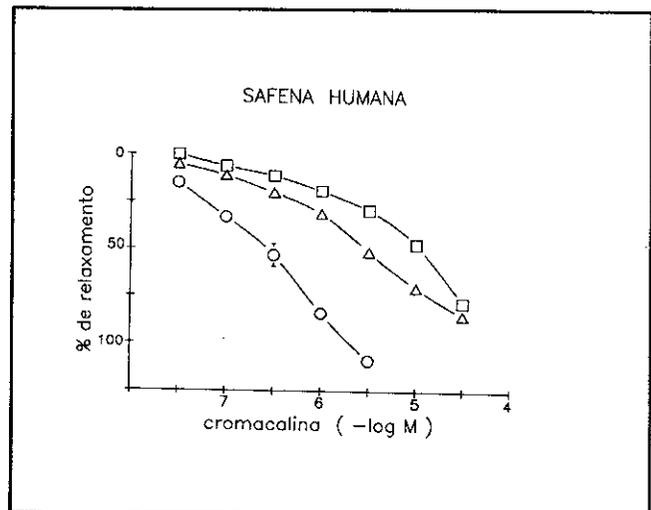


**Figura 2** - Efeito inibidor da cromacalina sobre a resposta venoconstritora induzida pela seronina na veia safena humana "in vitro". Respostas controle (○); respostas em presença de cromacalina (△)  $3 \times 10^{-7}$ , (□)  $10^{-6}$  e (●)  $10^{-5}$  m. Em ordenadas % da resposta máxima inicial (5,90±0,9g). Em abscissas concentrações cumulativas de noradrenalina em -log M. Cada ponto corresponde à média de 6 experiência. Linhas verticais correspondem ao EPM.

**Efeitos da cromacalina na resposta venoconstritora induzida pelo KCl.** Em todos os anéis estudados o KCl produziu resposta contrátil sustentada. Durante resposta contrátil sustentada produzida por 60 mM de KCl a aplicação de cromacalina não produziu qualquer resposta relaxadora (n=6). Todavia em veias contraídas, com 20 mM de KCl a aplicação de cromacalina (n=6) produziu uma resposta relaxadora que foi concentração dependente (Figura 3).



**Figura 3** - Efeito da cromacalina sobre a resposta venoconstritora induzida pelo KCl 20 mM (○) e 60 mM (△) na veia safena humana "in vitro". Em ordenadas, relaxamento expresso em % da contração induzida pela KCl 20 mM (1,2±0,3) e 60 mM (4,6±0,4). Em abscissas concentrações cumulativas de cromacalina em -log M. Cada ponto corresponde a média de 6 experiências. Linhas verticais correspondem ao EPM.



**Figura 4** - Efeito da cromacalina sobre a resposta venoconstritora induzida pela prostaglandina  $F_{26}$  (2,7±0,9g) na veia safena humana "in vitro". Em ordenadas relaxamento expresso em % da contração induzida pela KCl 20 mM (1,2±0,3) e 60 mM (4,6±0,4). Em abscissas concentrações de cromacalina em -log M. Curva controle (□). Curva na presença de glibenclamida na concentração de  $3 \times 10^{-6}$  (△) e  $10^{-5}$  M (○). Cada ponto corresponde a média de 6 experiências. Linhas verticais correspondem ao EPM.

**Efeitos da cromacalina na resposta venoconstritora induzida pela prostaglandina  $F_2$  e antagonismo do efeito relaxador pela glibenclamida.** Em todos os anéis estudados a prostaglandina  $F_2$  produziu uma resposta venoconstritora sustentada. Durante a resposta contrátil sustentada induzida pela prostaglandina  $F_2$ , a aplicação de cromacalina ( $n=6$ ) produziu um efeito venodilatador concentração-dependente. O efeito relaxador da cromacalina em anéis pretratados com glibenclamida foi deslocada para a direita.

## DISCUSSÃO

Nossos resultados mostram claramente que a cromacalina apresenta um efeito relaxador sobre a veia safena humana, visto que esta substância reduz o efeito contrátil máximo induzido pela noradrenalina e pela serotonina, desloca para a direita as curvas concentração-resposta da noradrenalina e da serotonina, e relaxa os anéis de veia safena contraída com prostaglandina  $F_2$  e 20 mM de KCl. O antagonismo induzido pela cromacalina sobre as respostas venoconstritoras da noradrenalina e da serotonina não deve ser do tipo competitivo pois o efeito máximo destes dois venoconstritores foi significativamente deprimido. O efeito venodilatador da cromacalina deve ser do tipo inespecífico pois ocorre independente do mecanismo de venoconstrição.

O mecanismo do efeito benéfico da cromacalina nos pacientes com angina de peito ainda não está totalmente esclarecido. Webb e colaboradores <sup>(5)</sup> admitem que a dilatação arteriolar deva ser o principal mecanismo que explicaria o efeito salutar da cromacalina nesta doença, pois verificaram "in vivo" efeito venodilatador insignificante em indivíduos normais. Nossos resultados são totalmente contrários à estes achados, pois a cromacalina produziu relaxamento venoso em concentração da ordem de  $10^{-7}$ M, concentração esta semelhante ao nível plasmático encontrado em pacientes tratados com 2 mg de cromacalina pela via oral <sup>(6)</sup>.

O fato da aplicação venosa de cromacalina em cães <sup>(7)</sup> ou ratos <sup>(8)</sup> não induzir elevação do débito cardíaco, sugere ainda que uma arterioseletividade não existia com a cromacalina como ocorre por exemplo com o diazóxido que é arterioseletivo e sempre aumenta o débito cardíaco quando aplicado pela via venosa em humanos <sup>(9)</sup>. Poderíamos admitir que a cromacalina reduz os sintomas da angina do peito em decorrência de um mecanismo extracardíaco, isto é pela ação relaxadora sobre os vasos de resistência e também de vasos de capacitância, que levaria a uma menor demanda metabólica da fibra cardíaca em função de uma redução tanto da pós como da pré-carga.

O efeito venodilatador da cromacalina pode ter também um importante papel no mecanismo de sua ação anti-hipertensiva, pois os resultados de Soares de Moura e colaboradores <sup>(10)</sup> mostram que na hipertensão arterial existe também uma maior reatividade do músculo liso venoso à noradrenalina, serotonina e angiotensina, que poderia

ser fator fisiopatológico importante na hipertensão arterial. O mecanismo do efeito dilatador vascular da cromacalina ainda não está completamente esclarecido. Possivelmente seu efeito dilatador dependa de uma ação ou ações que culminariam com uma redução da concentração de cálcio intracelular, cálcio este responsável pela ativação do processo de vasiconstrição.

Um dado interessante mostrado em nossos resultados é o fato da cromacalina relaxar a veia contraída com 20 mM de  $K^+$  mas não quando contraída com 60 mM de  $K^+$ . Para explicar este achado faremos um breve recordação da importância dos fluxos de  $K^+$  no controle da contratilidade do músculo liso vascular.

Em condições de repouso, o maquinário contrátil vascular esta inativado porque a concentração de cálcio livre no interior da célula (citossol) é muito baixa, da ordem de  $10^{-7}$  M, isto é cerca de 10.000 vezes menor do que a concentração de cálcio extracelular 3 mEq ou 3 mM ( $3 \times 10^{-3}$ M.)

Portanto, existe um gradiente de concentração de cálcio enorme entre o exterior e o interior da membrana que tenderia a fazer com que este cálcio atravessasse a membrana celular. Evidentemente como o cálcio extracelular está ionizado e portanto intensamente ligado à moléculas de água, o cálcio jamais poderá atravessar a parede lipídica da membrana a não ser através dos canais iônicos de cálcio, os quais permitem a passagem de cálcio e de água. Evidentemente em repouso, os canais de cálcio estão fechados e assim o maquinário contrátil vascular está quiescente.

Existem inúmeras maneiras de se ativar o influxo de cálcio através da membrana e assim ativar o maquinário contrátil. Um destes, é pela ativação (abertura) de canais de cálcio por meio de um mecanismo dependente do potencial de membrana.

Assim, em condições de repouso, quando o potencial de membrana ou de repouso do músculo liso vascular é de -55 mV, os canais de cálcio estão inativados, mas quando o potencial de membrana alcança valores da ordem de -40 a -45 mV ocorre ativação (abertura) de canais de cálcio, e assim este ion entra rapidamente para o interior da membrana dando início ao processo de ativação do maquinário contrátil vascular.

Desta forma é fácil depreender que o nível de potencial de membrana é fator importantíssimo no controle da reatividade vascular, em outras palavras, quanto maior o potencial ou mais negativo (hiperpolarização) maior será tendência para dilatação e obviamente quanto menor ou menos negativo (despolarização) maior o número de canais de cálcio ativados e maior a vasiconstrição.

Como o  $K^+$  é o principal ion determinante do potencial de repouso da membrana do músculo liso vascular, qualquer substância que interfira com a condutância dos canais de  $K^+$  terá grande importância no controle da contratilidade vascular.

Em condições de repouso, o potencial de membrana é negativo no interior principalmente em função dos fluxos de  $K^+$  que ocorrem através da membrana celular.

Em função do trabalho da bomba de  $Na^+ - K^+$  ATPase existente na membrana do músculo liso vascular, vamos

encontrar um grande gradiente de  $K^+$  entre o interior e o exterior da membrana do músculo liso vascular. Assim a concentração de  $K^+$  extracelular é da ordem de 3 a 5 mM enquanto intracelular seria em torno de 135 mM. Nestas condições, haverá uma grande tendência do  $K^+$  para fluir do interior da membrana para o exterior da célula. É este fluxo contínuo de  $K^+$ , através dos canais iônicos de  $K^+$  que gera o potencial de repouso da célula muscular. Evidentemente quanto maior for a condutância ao  $K^+$ , ou melhor, quanto maior for o número de canais de  $K^+$  que estiverem abertos (ativados) maior será a tendência do  $K^+$  para atravessar a membrana deixando o interior da membrana com uma predominância de cargas elétricas negativas. Estas cargas negativas tendem a se opor ao fluxo para fora do mesmo  $K^+$ .

Assim sendo, teremos dois fluxos de  $K^+$ , um para fora seguindo o gradiente de concentração e outro para dentro seguindo o gradiente elétrico (negatividade interna). Evidentemente, chegará um momento no qual os dois fluxos irão se equiparar, alcançando assim o potencial de equilíbrio eletroquímico do  $K^+$  que é muito próximo ou quase igual ao potencial de repouso da membrana.

O potencial de equilíbrio eletroquímico do  $K^+$  depende portanto de dois principais fatores: diferença de concentração através da membrana (gradiente químico) e condutância (número de canais de  $K^+$  na forma aberta ou ativada) do  $K^+$  na membrana.

Na fibra contrátil miocárdica encontramos o potencial de equilíbrio eletroquímico de  $K^+$  em torno de -95 a -100 mV (que é muito próximo do potencial de repouso da célula cardíaca contrátil) pois a condutância ao  $K^+$  é muito alta na célula do cardíaca em repouso.

Porém, na célula muscular lisa vascular, como a condutância ao  $K^+$  é muito menor do que na célula cardíaca, encontramos um potencial de repouso para o músculo liso vascular em torno de -55 mV. Todavia o potencial de equilíbrio eletroquímico do  $K^+$  continua sendo semelhante ao da fibra cardíaca.

Desta forma somos obrigados a admitir que no músculo liso vascular em repouso, o número de canais de  $K^+$  que estão abertos é muito menor do que na célula cardíaca. Portanto qualquer substância que ative os canais de  $K^+$ , aumentando assim o número de canais de  $K^+$  na forma aberta, induzirá um fluxo de saída de  $K^+$  que irá hiperpolarizar a membrana do músculo liso vascular. Isto é o que faz a cromacalina, conforme mostram os resultados de Hamilton e colaboradores<sup>3</sup>, os quais medindo o potencial de membrana do músculo liso da veia porta do rato, evidenciaram não só um grande efluxo de  $K^+$  como também uma grande hiperpolarização induzida por este ativador dos canais de  $K^+$ .

Quando adicionamos 20 mM de  $K^+$  na veia safena, vamos mudar o gradiente químico do  $K^+$  extra e intracelular. Desta forma a força química que tende a induzir um efluxo de  $K^+$  estará diminuída, e portanto a tendência de saída de  $K^+$  será menor. Diríamos então que o potencial eletroquímico do  $K^+$  tende a reduzir isto é, a negatividade interna tende a ser menor. Esta despolarização parcial levará o potencial de repouso para valores em torno de -45 mV, portanto

alcançando o limiar de ativação de um certo número de canais de cálcio. Haverá influxo de cálcio e consequentemente ativação do maquinário contrátil. Evidentemente, o novo potencial eletroquímico do  $K^+$ , quando tratamos a o músculo liso vascular com 20 mM de  $K^+$  é diferente e menor (entorno de -70 mV) que o potencial eletroquímico quando  $K^+$  extracelular é de 3 mM.

Desta maneira quando adicionamos cromacalina em plena fase de contração induzida por  $K^+$  20 mV, iremos induzir uma ativação dos canais de  $K^+$  com tendência do potencial de membrana a se aproximar do novo potencial eletroquímico de equilíbrio. Poderíamos dizer que o potencial de membrana passaria de -45 para um valor entorno de -50 mV o que induziria inativação dos canais de cálcio, menor influxo de cálcio e portanto inativação do maquinário contrátil.

Quando por outro lado, tratamos a safena com 60 mM de  $K^+$ , vamos verificar que do mesmo modo quando aplicamos  $K^+$  20 mM haverá uma tendência a sair menor quantidade de  $K^+$ , pois o gradiente químico agora é ainda menor. Desta forma o potencial de membrana será menor entorno de aproximadamente -20 mV. Este novo potencial de membrana irá induzir ativação de grande número ou mesmo de quase todos os canais de cálcio induzindo assim a um grande influxo de cálcio e portanto ativação máxima do maquinário contrátil. Evidentemente, o novo potencial eletroquímico de equilíbrio será de aproximadamente -30 mV.

Quando aplicamos cromacalina em plena fase de contração induzida por 60 mM de  $K^+$ , vamos verificar total ausência de relaxamento.

Isto porque mesmo que a cromacalina induza total ativação dos canais de  $K^+$ , haverá tendência para repolarização que todavia trará o potencial de membrana para valores próximos do novo potencial de equilíbrio eletroquímico. Este é ainda menor do que o potencial de membrana que ainda mantém total ativação dos canais de cálcio.

Poderíamos admitir que quando se aplica 60 mM de  $K^+$ , o potencial de membrana passaria de -55 mV para -20 mV e a aplicação de cromacalina iria trazer este potencial para -30 mV o que ainda permite a ativação total dos canais de cálcio.

É importante salientar que a capacidade de relaxar vasos contraídos com 20 a 30 mM de  $K^+$  e não por  $K^+$  60 a 100 mM é característica típica dos ativados de canais de  $K^+$ , não acontecendo por exemplo com os inibidores dos canais de cálcio como nifedipina ou verapamil.

O mecanismo de inibição induzida pela cromacalina sobre a resposta contrátil da noradrenalina, da serotonina ou da prostaglandina  $F_2$  ainda não está esclarecido. Esta inibição poderia decorrer da redução do influxo de cálcio induzido pela hiperpolarização ou ainda decorrente de menor liberação de cálcio dos reservatórios intracelular, possivelmente por hiperpolarização da membrana do retículo sarcoplasmático, o que iria reduzir a condutância do cálcio ativada pelo  $IP_3$ <sup>11</sup>.

O tipo de canal de  $K^+$  ativado pela cromacalina ainda não está estabelecido. Mais de 12 tipos de canais de  $K^+$  já foram evidenciados na membrana celular<sup>12</sup>. Possivelmente o

canal de K<sup>+</sup> ativado pela cromacalina seja o canal de cálcio dependente de ATP, o mesmo encontrado nas células secretoras de insulina<sup>13</sup>, visto que Standen e colaboradores<sup>14</sup> mostraram que a atividade relaxadora da cromacalina na artéria mesentérica do coelho envolve ativação de canais de K<sup>+</sup>-ATP dependente e ainda que este efeito relaxador é bloqueado pelo hipoglicemiante glibenclamida-sulfonilureia que bloqueia o canal de K<sup>+</sup>-ATP dependente<sup>13</sup>.

Concluindo poderíamos afirmar que a cromacalina é capaz de relaxar a veia safena humana, através de ativação de canais de K<sup>+</sup> semelhantes aos canais de K<sup>+</sup>-ATP dependente, e que este efeito relaxador vascular deva ser importante para explicar seu efeito benéfico nos pacientes com angina do peito e mesmo pacientes com hipertensão arterial.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Vandenburg, M.J.; Arr-Woodward, M.; Hossain, M.; Steward-Long, P. & Tasker, T.C.G. - Potassium channel activators lower blood pressure: An initial study of BRL 34915 in hypertensive patients. *J Hypertens* 1987; 4 (suppl 6): S193-S195.
- 2 - Thomas, P.; Dixon, M.S.; Winterton, S.J. & Sheridan, D.J. - Acute Haemodynamic effects of cromakalim in patients with angina pectoris. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:325-331.
- 3 - Hamilton, T.C.; Weir, S.W. & Weston, A.H. - Comparison of the effects of BRL 34915 and Verapamil on electrical and mechanical activity in rat portal vein. *Br J. Pharmacol* 1986;88:103-111.
- 4 - Webb, D.J.; Benjamin, N. & Wallace, P. - The potassium channel opening drug cromakalim produces arterioselective vasodilation in the upper limbs of healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;27:757-761.
- 5 - Cook, N.S.; Weir, S.W. & Danzeisen, M.C. - Antivasoconstrictor effects of the K<sup>+</sup> channel opened cromakalim on the rabbit aorta: Comparison with the calcium antagonist isradipine. *Br J Pharmacol* 1988; 95: 741-752.
- 6 - Davies, B.E.; Dierdorf, D., Eckl, K.M.; Greb, W.H.; Mellows, G. & Thomsem, T. - The pharmacokinetics of Cromakalim, BRL 34915, a new antihypertensive agent, in health male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25: 136P-137P.
- 7 - Dumez, D.; Zazzi-Sudrie, E.; Pautrel, C.; Armstrong, J.M. & Hicks, P.E. - Comparison of the cardiovascular and renal effects of BRL 34915 with those of nitrendipine in dogs and SHR. *Br J Pharmacol* 1988;93:210P.
- 8 - Richer, C.; Mulder, P.; Doussau, M.P.; Gautier, P. & Gaudicelli, J.F. - Systemic and regional haemodynamics interactions between K<sup>+</sup> channel openers and the sympathetic nervous system in the pithed SHR. *Br J Pharmacol* 1990; 100:557-563.
- 9 - Wilson, W.R. & Okun, R - The acute hemodynamic effects of diazoxide in man. *Circulation* 1963: 89-93
- 10 - Soares de Moura, R.; Rosental, R.; Jazbik, J.P. & Jazbik, W. - Reactivity of human saphenous vein from normotensive and hypertensive patients. *Hypertension* 1097;9:551.
- 11 - Berridge, M.J. & Irvine, R.F. - Inositol phosphate and cell signalling. *Nature* 1989; 341: 197-205.
- 12 - Edwards, G. & Weston, A.H. - Structure-activity relationships of K<sup>+</sup> channels openers. *TIPS* 1990; 11: 417-422.
- 13 - Schmid-Antomarchi, H.; De Weille, J.; Fosset, M. & Lazdunski, M. - The receptor for antidiabetic sulphonylureas controls the activity of the ATP-modulated K<sup>+</sup> channel in insulina-secreting cells. *J Biol Chem* 1987;262:15840-15844.
- 14 - Standen, N.B.; Quayle, J.M.; Davies, N.W.; Brayden, J.E.; Huang, Y. & Nelson, M.T. - Hyperpolarizing vasodilators activates ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in arterial smooth muscle. *Science* 1989; 245:177-180.

## NOTICIÁRIO

### **X CONGRESSO DA SOCERJ - 1993**

A Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro fará realizar o seu X Congresso de 13 a 15 de maio de 1993, no Hotel Nacional - Rio.

A programação científica já está definida pela Comissão Organizadora, cuja proposta é privilegiar a discussão das doenças mais freqüentes na prática cardiológica diária.

Com este objetivo em mente, procuramos enriquecer o evento com um número maior de mesas redondas, a fim de permitir a mais ampla discussão. Em primeiro plano, assuntos que vêm sendo objeto de intensa revisão crítica, como o uso de medicamentos anti-arrítmicos, o papel da anticoagulação profilática em fibrilação atrial, a individualização da terapia anti-hipertensiva ou o uso de inotrópico e vasodilatadores em todos os graus de disfunção ventricular.

Foi reservado um espaço para atividades científicas de outras áreas relacionadas à cardiologia, como nutrição, enfermagem e fisioterapia, cujo programa será divulgado no boletim oficial: é objetivo desta Diretoria, ampliar e estreitar o intercâmbio científico multiprofissional, à semelhança do que já ocorre na prática clínica.

Como estímulo ao jovem cardiologista, serão oferecidos prêmios em dinheiro aos melhores temas livres, bem como, repetindo o sucesso de anos anteriores, será aplicado um teste de múltipla escolha durante a realização do evento, àqueles profissionais com menos de 10 anos de formados, premiando-se os 10 primeiros colocados com transporte aéreo e hospedagem gratuita para o 49º Congresso Brasileiro de Cardiologia em Belo Horizonte.

A Diretoria da SOCERJ está investindo nestes três dias de reciclagem intensiva, na certeza de tornar este evento um marco na história dos congressos em nossa cidade.

### **III Curso de Atualização em Cardiologia - Educação Médica Continuada.**

Iniciar-se-á em março de 1993 o III Curso promovido pela Disciplina de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ, com apoio da SOCERJ.

O Curso, que se realizará às terças e quintas feiras de 11 às 13 horas, constará de 8 módulos: Semiologia Cardiovascular, Hipertensão Arterial, Doença Coronária, Doenças do Miocárdio e Pericárdio, Cardiopatias Congênitas, Eletrocardiografia de Esforço e Reabilitação Cardíaca e Arritmias Cardíacas.

Cada módulo terá a duração de 1 mês com carga horária total de 128 horas.

Informações na Disciplina de Cardiologia do HUPE. Tel.: (021) 264-6222 ramal 671.

# NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A Revista da SOCERJ é Órgão Oficial da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, destinado a publicar artigos originais e de atualização sobre temas cardiovasculares em seus números regulares e os Resumos de trabalhos apresentados no Congresso anual da SOCERJ em seu número especial Suplemento. Eventualmente a Revista poderá editar mais de um Suplemento.

Todos os artigos originais e de atualização, bem como qualquer matéria enviada para a publicação, serão submetido à análise pelo Conselho Editorial, reservando-se a Revista da SOCERJ o direito de recusar a matéria considerada insuficiente pelo Conselho ou que vá em contra dos princípios da ética médica.

Os manuscritos devem ser inéditos, em consenso com todos os autores e, uma vez aceitos pelo Conselho Editorial para publicação, passarão a ser propriedade editorial da Revista, não podendo ser reproduzido sem a autorização por escrito da mesma.

A Revista da SOCERJ é abreviada para Rev. SOCERJ como indicador bibliográfico.

Todos os originais devem ser enviados à Revista da SOCERJ, Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, Rua Alcindo Guanabara, 24 Sala 1.601, Cinelândia, Rio de Janeiro, RJ, CEP. 20031-130, tels.: (021) 262-6831 ou 220-7730.

Para a publicação dos trabalhos, serão obedecidas, no geral, as normas adotadas pelos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Os trabalhos serão publicados por ordem de aceitação pelo Conselho Editorial e não por ordem de recebimento. Ambas as datas, porém, constarão no pé da primeira página do trabalho na Revista.

O pedido para publicação de trabalho ou outra matéria constantes destas normas, deve ser feito ao Editor em carta anexa, assinada pelo principal autor, constando uma declaração de ter sido obtido o consentimento por escrito dos pacientes submetidos a procedimentos de estudo terapêutico ou por drogas, pela qual o autor (es) assumem inteira responsabilidade. Na mesma carta deve-se especificar à qual Seção da Revista destina-se o trabalho: Trabalhos Originais, Temas de Atualização, Relato de Caso, etc.

Os trabalhos devem ser redigidos em português, de acordo com a ortografia vigente, datilografados ou processados em espaço duplo, em papel ofício ou papel para impressora de computador, margem de 3cm de cada lado, em cima e em baixo, original e duas cópias do texto e figuras, com páginas numeradas em algarismos arábicos: a folha de rosto é a página 1, a do Resumo pág. 2, etc. A Revista receberá trabalhos em inglês procedentes de instituições estrangeiras, a critério do Conselho Editorial.

## Normas para:

1 - Artigo Original - (investigações /procedimentos novos)

1.1 - Folha de Rosto (título em português e em inglês, nome completo dos autores, nome da cidade, nome da instituição onde realizado, três "Palavras chave" (em português) e "Key words" (em inglês)). Nome e endereço do autor responsável para correspondência.

1.2 - Resumo - em português até 300 palavras, incluindo objetivo, casuística e método, resultado e conclusões.

1.3 - Summary, versão do resumo em inglês, encimado pelo título também em inglês na mesma ordem do item anterior..

1.4 - Introdução

1.5 - Casuística e Método - exigindo-se descrição de equipamento, método detalhado da pesquisa e análise estatística.

1.6 - Resultados - pode ser por texto, com tabelas ou quadros.

1.7 - Discussão

1.8 - Referências Bibliográficas - numeradas por ordem de citação no texto, de acordo com o Index Medicus. Citar todos os autores pelo sobrenome, seguido das iniciais do nome até 5 autores; mais de 5, citar et al; título do artigo pesquisado, nome da Revista consultada, ano; volume: 1<sup>a</sup> - Última página; Exemplo: Am J Cardiol, 1990;64: 634-647 ( se for Suplemento, citar Supl. n<sup>o</sup> logo após o ano).

1.9 - Estudo Cooperativo: citar o Órgão ou Órgãos organizadores, tema estudado, revista, ano; volume: 1<sup>a</sup> - última página.

1.10 - Livros - Sobrenome e iniciais do (s) autor (es), Título. Edição, Cidade: Casa Editora, Ano: página específica para referência.

1.11 - Capítulo do Livro - Sobrenome e iniciais do(s) autor(es), Título do Capítulo. In: Sobrenome e iniciais do (s) nome(s) do(s) autor(es) eds; Título do Livro, Edição. Cidade; Casa Editora. Ano: Página específica para referência.

1.12 - Tese ou Dissertação - Sobrenome e iniciais do autor. Título, seguido entre parêntese de Tese ou Dissertação e grau obtido (Doutor, Mestre), Cidade, Universidade. Ano: Página específica para referência.

1.13 - Anais de Congresso: Sobrenome e iniciais do(s) autor(es). Título do trabalho. In: Anais do número de ordem e nome do Congresso. Cidade: Sociedade ou Instituição promotora, Ano: página inicial - final do Artigo...

1.14 - Resumos de Congresso: igual ao item 1.8, acrescentando-se Supl. n<sup>o</sup>, após o ano.

1.15 - Figuras e tabelas numeradas por ordem no texto em algarismos arábicos. Traçados gráficos (ECG, Holter, Teste de Esforço, Hemodinâmicos, etc.) devem ser copiados em xerox com bom contraste e montados em tamanho reduzido, mas que permitam leitura confortável - Desenhos em nanquim, tabelas, quadros, gráficos, curvas feitos por computador devem ser impressos com bom contraste. Figuras, fotografias, desenhos, não devem ultrapassar a base de 9 x 12 cm e devem ser numerados a lápis no verso, seguindo a ordem no texto, indicando com uma seta superior a posição correta da figura na página. Figuras ou gráficos em cores devem ser discutidos com a Revista, à parte.

1.16 - As legendas das figuras devem ser sucintas e escritas em folha à parte, numeradas de acordo com a ordem do texto..

2 - Artigos de Atualização - sobre determinado tema, experiência atual própria e da literatura atual, bibliografia de acordo com as normas.

3 - Editorial (para Editor convidado) - Comentário crítico sobre determinado tema ou artigo publicado no mesmo número da Revista, podendo ou não ser acompanhado de bibliografia.

4 - Relato de Caso - Com documentação completa e resumida, de interesse para o Cardiologista Clínico.

5 - "Como eu trato" - Tratamento atualizado de determinada entidade, com a experiência do autor, convidado pela Revista. Com bibliografia.

6 - Cartas ao Editor - Cartas e Respostas, sucintas, sobre artigos ou conceitos emitidos, cabendo citar até 3 referências bibliográficas.

7 - Noticiário - Notícias sucintas sobre Cursos, Simpósios, Reuniões, etc., com as datas - máximo de 60 palavras .

Todos os trabalhos, artigos de atualização e matérias publicados pela Revista da SOCERJ, são de responsabilidade exclusiva de seus autores, bem como os conceitos neles emitidos.

A Revista da SOCERJ é editada por cortesia dos Laboratórios Biosintética e distribuída gratuitamente a todos os Cardiologistas do Brasil, sendo seu conteúdo literário científico propriedade da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro - SOCERJ.



(2agpco3)



**ANGIPRESS**

Atenolol

**25 mg, 50 mg e 100 mg**

**Comprimidos**

**FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

Comprimidos 25 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

Comprimidos 50 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

Comprimidos 100 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

**USO ADULTO - VIA ORAL**

**COMPOSIÇÕES**

Cada comprimido de ANGI PRESS 25 mg contém:

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

Cada comprimido de ANGI PRESS 50 mg contém:

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

Cada comprimido de ANGI PRESS 100 mg contém:

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

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

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

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

### Farmacocinética

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

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

### PRECAUÇÕES

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

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

ANGIPRESS age predominantemente sobre os beta-receptores cardíacos (B1) e, portanto, pode ser utilizado em baixas doses e com os devidos cuidados em portadores de doenças crônicas obstrutivas das vias aéreas. Todavia, em pacientes asmáticos pode ocorrer um aumento da resistência das vias aéreas. Em portadores de doença cardíaca isquêmica, do mesmo modo que com qualquer agente betabloqueador, o tratamento não deve ser interrompido abruptamente.

Deve-se ter cautela ao se administrar conjuntamente com agentes antiarrítmicos classe 1, como a disopiramida. Deve ser usado com cautela quando administrado conjuntamente com o verapamil em pacientes com função ventricular comprometida ou com anormalidades de condução.

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

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

### GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

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

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

### REAÇÕES ADVERSAS

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

### POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

**Insuficiência Renal:** Uma vez que ANGI PRESS é excretado por via renal, a dose deve ser ajustada nos casos de insuficiência renal grave. Numa velocidade de filtração glomerular superior a 35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (normal varia de 100 a 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) não ocorre acúmulo significativo de ANGI PRESS. Pacientes em hemodiálise devem receber dose suplementar após cada sessão de diálise e isto deve ser feito sob supervisão hospitalar, uma vez que quedas acentuadas de pressão sanguínea podem ocorrer.

### SUPERDOSE

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

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

e/ou hipoglicemia.

O tratamento da superdose deve visar, inicialmente, a remoção de qualquer quantidade da droga ainda não absorvida através da indução de vômitos, lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado.

O atenolol pode ser removido da circulação por hemodiálise.

As demais medidas a serem instituídas visam o controle dos efeitos produzidos pela droga e devem ser orientadas pelo médico, podendo incluir: -

- no controle da bradicardia, o uso de atropina intravenosa ou isoproterenol;

- em casos refratários e no bloqueio átrio-ventricular de 2º e 3º graus, o uso de estimulação artificial pode estar indicada.

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS-1213.0024

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



(2agdco3)

**ANGIPRESS-CD**

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

**USO ADULTO****FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

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

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido 25/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 50/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 100/25 mg contém:

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

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

ANGI PRESS-CD é indicado no tratamento da hipertensão arterial. A combinação de baixas doses eficazes de um beta-bloqueador e um diurético pode ser adequada para pacientes nos quais doses totais de ambas as drogas administradas de forma isolada sejam consideradas inadequadas.

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

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

**Gravidez e lactação :** Informar ao médico ocorrência de gravidez na vigência do tratamento, visto que como ocorre com todas as drogas, este produto não deve ser administrado durante a gravidez, a não ser que o seu uso seja essencial. Informar ao médico se está amamentando.

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

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

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

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

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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

ANGIPRESS-CD possui a atividade anti-hipertensiva de dois agentes, um beta-bloqueador (Atenolol) e um diurético (Clortalidona). O Atenolol é um beta-bloqueador cardio-seletivo, isto é, age predominantemente sobre os receptores beta-adrenérgicos do coração, e não possui atividade simpatomimética intrínseca nem atividade estabilizadora de membrana.

Estudos em animais indicam que apenas quantidades desprezíveis de Atenolol cruzam a barreira hematoliquórica. Sua longa meia-vida plasmática permite a terapêutica em dose única diária na maioria dos pacientes. Sua meia-vida de eliminação é de 6-9 horas. Em virtude de sua alta cardio-seletividade o Atenolol pode ser usado com sucesso em pacientes com alterações respiratórias que não toleram beta-bloqueadores não seletivos. Aproximadamente 50% de uma dose oral de Atenolol é absorvida no trato gastrointestinal; liga-se muito pouco às proteínas plasmáticas.

A Clortalidona, um diurético monossulfonamila, aumenta a excreção renal de água, sódio e cloreto, sem determinar sobrecarga circulatória e, normalmente, não diminuindo a pressão arterial normal. A natriurese é acompanhada por certa perda de potássio. O efeito diurético tem início em cerca de 2 horas, alcança seu máximo após 12 horas, persistindo por 1 a 2 dias. Clortalidona inibe a reabsorção do sódio e do cloro, principalmente na porção proximal do túbulo renal distal, reduz suavemente a tensão arterial elevada, mesmo quando do emprego de baixas posologias baixas; o efeito anti-hipertensivo aumenta paulatinamente, chegando a sua plenitude ao fim de duas a quatro semanas de tratamento. Aproximadamente 60% de uma dose oral de clortalidona é absorvida no trato gastrointestinal. A Clortalidona apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas de 75%. Sua meia-vida de eliminação é de 50 horas.

A combinação do Atenolol com a Clortalidona demonstrou ser compatível, apresentando, em geral, maior eficácia do que cada uma das drogas usadas isoladamente no tratamento da hipertensão.

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

### PRECAUÇÕES

O produto deve ser administrado com precaução a pacientes com insuficiência cardíaca. Se houver descompensação da insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento com o produto, a droga pode ser temporariamente suspensa, até que a insuficiência tenha sido compensada.

Uma das ações farmacológicas do Atenolol é reduzir a frequência cardíaca. Se sintomas forem atribuídos a uma frequência cardíaca baixa, o que pode raramente ocorrer, a dose deve ser diminuída.

O produto modifica a taquicardia da hipoglicemia.

Como ocorre com outros beta-bloqueadores, o tratamento de pacientes com doença cardíaca isquêmica não deve ser descontinuado abruptamente.

Os efeitos metabólicos da Clortalidona são dose-dependentes, e a pequena dose

contida no produto raramente causa problemas.

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

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

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

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

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

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

### **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

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

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

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

### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

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

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

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

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

**POSOLOGIA**

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

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

**INSUFICIÊNCIA RENAL:** Em pacientes com insuficiência renal grave, pode ser necessária uma redução na dose diária ou na frequência de administração das doses. O Atenolol sofre excreção renal, portanto pode ser necessário ajuste de dosagem nos casos de insuficiência renal. Acumulação insignificante de Atenolol ocorre até o clearance de creatinina ficar abaixo de 35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (faixa normal de 100-150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). As dosagens máximas recomendadas para pacientes com insuficiência renal são:

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

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

**CONDUTA NA SUPERDOSE**

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

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS-1213.0188

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0011-88

Indústria Brasileira



(4cdrco1)



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

#### **USO ADULTO**

#### **FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

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

#### **COMPOSIÇÕES**

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

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

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

#### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

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

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

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

### FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

### FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

## USO PEDIÁTRICO

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

**Gastrintestinal:** anorexia, constipação, dispepsia, disfagia, diarreia, flatulência, vômito;

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

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

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

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

A amlodipina tem sido usada com segurança em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva compensada, doença vascular periférica, diabetes mellitus e dislipidemias.

## POSOLOGIA

A introdução de tratamento anti-hipertensivo com produtos antagonistas do íon cálcio deve sempre utilizar a menor dose. A seguir, em prazo de 7 a 14 dias (em média 10 dias), após a reavaliação clínica do paciente e de acordo com sua resposta terapêutica, inicia-se a titulação de dose. A terapêutica anti-hipertensiva com a amlodipina segue os mesmos preceitos.

Indivíduos de baixa estatura, baixo peso, idosos ou com insuficiência hepática, devem começar com 2,5 mg, uma vez ao dia. Esta dosagem também é indicada para pacientes submetidos a outra terapia anti-hipertensiva à qual se adiciona o CORDAREX.

A dosagem deve ser ajustada segundo as necessidades do paciente.

A dose recomendada para angina crônica estável ou vasoespástica é de 5 a 10 mg. A maioria dos pacientes necessita de 10 mg para o efeito adequado.

Quando co-administrado com outras drogas anti-hipertensivas e/ou antianginosas, CORDAREX tem sido administrado com segurança com tiazidas,  $\beta$ -bloqueadores, nitratos e/ou nitroglicerina sublingual.

## CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

### CORDAREX 2,5 mg Besilato de Amlodipina

Comprimidos

Biosintética

Contém 20 comprimidos.

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina .....3,47 mg

(equivalente a 2,5 mg de Amlodipina base)

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

---

### CORDAREX 5 mg Besilato de Amlodipina

**Comprimidos  
Biosintética**

Contém 10 ou 20 comprimidos.

**USO ADULTO**

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina .....6,94 mg

(equivalente a 5 mg de Amlodipina base)

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

---

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

Contém 20 comprimidos.

**USO ADULTO**

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina .....13,89 mg

(equivalente a 10 mg de Amlodipina base)

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

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

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

MS-1.1213.0010

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



(4crsco1)



**CORUS**  
**Losartam**  
**25 mg e 50 mg**  
**Comprimidos**

## USO ADULTO

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:

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

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

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

### 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, cãibras, congestão nasal. Durante estudos clínicos, estes fenômenos, em geral, foram leves, não levando à interrupção do tratamento.

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

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

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

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24



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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

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

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

aumentam a eliminação de sódio.

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

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

### REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

### POSOLOGIA

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

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

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

### CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

**CORUS 25 mg**  
**Losartam**  
**Comprimidos revestidos**  
**Biosintética**

Contém 14 ou 28 comprimidos.

### USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam .....25 mg

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

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

**CORUS 50 mg**  
**Losartam**  
**Comprimidos revestidos**  
**Biosintética**

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

**USO ADULTO**

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam .....50 mg

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

MS-1213.0179

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(4crhco1)



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

#### USO ADULTO

#### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 50/12,5 mg. Embalagem com 14 e 28 comprimidos.

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 50/12,5 mg contém:

Losartam .....	50 mg
Hidroclorotiazida .....	12,5 mg
Excipiente q.s.p. ....	1 comprimido

(Amido de Milho, croscarmelose sódica, lactose, dióxido de silício, microcel MC-102, talco, estearato de magnésio, polycoat incolor, dióxido de titânio, corante vermelho 40)

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

**Gravidez e lactação:** Este produto está contra-indicado para uso durante a gravidez e na lactação. A Hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária mas não a barreira hemato-encefálica e é excretada no leite materno. Informar sempre seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento.

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

**Cuidados na interrupção do tratamento:** Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

**Reações adversas:** Podem ocorrer as seguintes reações adversas: mal-estar, fraqueza, dor abdominal, edema, dor no peito, náusea, faringite, diarreia, dor de cabeça, tontura, insônia, câimbras, congestão nasal e exantema. Estes fenômenos, em geral, foram leves, não sendo necessário interromper o tratamento.

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

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

**Contra-indicações e precauções:** É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Losartam, hidroclorotiazida ou a outros componentes da fórmula. Não deve ser utilizado durante a gravidez e na lactação. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Informe seu médico a ocorrência de doença hepática, renal, insuficiência cardíaca ou diabetes.

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

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

##### MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

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

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

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

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

### FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

### FARMACOCINÉTICA

Losartam sofre um metabolismo de primeira passagem no fígado pela ação das enzimas do sistema citocromo P450. A oxidação do grupo 5-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 hematoencefálica. Em cerca de 1% dos indivíduos estudados, a conversão de Losartam para seu metabólito ativo em vez de corresponder a 14% da dose, índice tido como normal, atingiu menos que 1%.

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

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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

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

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

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

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

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

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

### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

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

### **POSOLOGIA**

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

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

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

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

### **CONDUTA NA SUPERDOSE**

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

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

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

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

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Corus-H 50mg/12,5 mg**  
Losartam/Hidroclorotiazida  
Comprimidos  
Biosintética

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Conservar longe do calor excessivo e da umidade.

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

MS - 1213.0195

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - S.P.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2dsgca1)



**DISGREN®**  
**TRIFLUSAL**

#### **FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:**

Cápsulas. Embalagens com 20 cápsulas de 300 mg.

#### **USO ADULTO**

##### **Composição**

Cada cápsula contém:

Triflusal.....  
300 mg

#### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

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

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

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

#### **INDICAÇÕES**

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

#### **CONTRA-INDICAÇÕES**

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

**PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS****Gravidez**

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

**Incompatibilidades**

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

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

**REAÇÕES ADVERSAS**

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

**POSOLOGIA**

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

**SUPERDOSE**

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

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

Manter o equilíbrio eletrolítico. Instalar tratamento sintomático.

**DISGREN®****Triflusal****USO ADULTO**

Contém: 20 cápsulas

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

Cada cápsula contém:

Triflusal.....300mg

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



*Cuidados pela vida*



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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

### PRECAUÇÕES

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

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

interrupção do diurético.

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

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

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

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

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

#### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

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

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

#### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

##### **Achados laboratoriais**

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

## POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## CONDUTA NA SUPERDOSE

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

### **EUPRESSIN 5mg Maleato de Enalapril**

Comprimidos  
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

### **EUPRESSIN 10mg Maleato de Enalapril**

Comprimidos  
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

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

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

MS - 1.1213.0023

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

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

*Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800-151036*



(cód. 2ephco1)

**EUPRESSIN-H****Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida**

10/25mg e 20/12,5mg

Comprimidos

Uso Adulto

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

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

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de 10/25 mg contém:

Maleato de Enalapril .....	10
mg	
Hidroclorotiazida .....	25
mg	
Excipiente q.s.p. ....	1
comprimido	

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

Cada comprimido de 20/12,5 mg contém:

Maleato de Enalapril .....	20 mg
Hidroclorotiazida.....	12,5 mg
Excipiente q.s.p.....	1 comprimido
(Bicarbonato de Sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Óxido de Ferro Amarelo, Estearato de Magnésio)	

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE****Ação esperada do medicamento:** O Enalapril tem sido indicado no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca crônica.**Cuidados de armazenamento:** Este produto deve ser conservado ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade, devendo ser armazenado em temperaturas abaixo de 36°C.**NOTA:** " PRODUTO EXTREMAMENTE SENSÍVEL À UMIDADE DO AMBIENTE. SÓ RETIRE O COMPRIMIDO NO MOMENTO DA INGESTÃO. CUIDADO PARA NÃO DANIFICAR OUTRA BOLSA DE COMPRIMIDO PRÓXIMA, POIS QUANDO EXPOSTO A UMIDADE O COMPRIMIDO PERDE SUA CONSISTÊNCIA."**Prazo de validade:** Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, EUPRESSIN H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.**Gravidez e lactação:** O Enalapril está **contra-indicado** para uso durante a gravidez e lactação. Informe sempre seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se está amamentando. Quando a gravidez for detectada, o uso do EUPRESSIN H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) deve ser descontinuado o mais breve possível.**Cuidados de Administração:** Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Como a absorção do Maleato de Enalapril não é afetada pela ingestão de alimentos, os comprimidos podem ser tomados antes, durante ou após as refeições.**Interrupção do tratamento:** Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**Reações adversas:** O Enalapril é geralmente bem tolerado; a frequência de interrupção do tratamento, como consequência dos efeitos colaterais, está próximo de 16%. Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados incluem: tosse, cefaléia (dor de cabeça), tonturas e cansaço**"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."****Ingestão concomitante com outras substâncias:** O médico deve ter conhecimento de qualquer medicação que o paciente estiver tomando, incluindo os de origem vegetal.**Contra-indicações e precauções:** EUPRESSIN-H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Maleato de Enalapril, a Hidroclorotiazida ou a outros componentes da fórmula e também nos pacientes com história de angioedema relacionado ao emprego de inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA). Devido a presença da Hidroclorotiazida em sua formulação, este produto é contra-indicado em pacientes com

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

### Farmacodinâmica

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

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

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

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

## PRECAUÇÕES

### Hipotensão e desequilíbrio hidro-eletrolítico

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

### Deterioração da Função Renal

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

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

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

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

### Cirurgia/Anestesia

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

### Efeitos Metabólicos e Endócrinos

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

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

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

### Hipersensibilidade/Edema Angioneurótico

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

### Uso na Gravidez

#### É contra-indicado o uso de EUPRESSIN H em grávidas

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

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

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

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

#### **Lactação**

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

#### **Uso Pediátrico**

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

#### **Uso em Idosos**

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Potássio Sérico**

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

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

#### **Lítio**

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

#### **Outros Agentes Anti-hipertensivos**

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

#### **Álcool, Barbitúricos ou Narcóticos**

Pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

#### **Aminas Vasopressoras (por exemplo: adrenalina)**

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

#### **Antiinflamatórios Não Esteróides**

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

### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

Ainda menos comuns foram os seguintes eventos listados por sistema:

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

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

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

**RESPIRATÓRIO**: dispnéia - tosse.

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

#### **Hipersensibilidade/Edema angioneurótico:**

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

#### **Efeitos Laboratoriais:**

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

### **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**

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

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

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

#### **Hipertensão Arterial**

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

#### **Terapia Diurética Anterior**

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

#### **Posologia na Insuficiência Renal**

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

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

#### **Laboratórios Biosintética Ltda**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira





**MINOR 20 mg - Comprimidos**

**Lovastatina**

## FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 20 mg. Embalagem com 30 comprimidos.

## COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de MINOR Lovastatina 20 mg contém:

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

## USO ADULTO

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Cuidados de armazenamento:** Mantenha o produto na embalagem original, em local fresco e protegido da luz.

**Prazo de validade:** Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, MINOR Lovastatina apresenta prazo de validade de 24 meses (ver embalagem externa). Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.

**Ação esperada do medicamento:** MINOR Lovastatina contém uma substância que reduz a produção de colesterol, diminuindo sua concentração no sangue. O colesterol é um dos tipos de gordura implicados no aparecimento de aterosclerose.

**MINOR Lovastatina** é utilizado como tratamento de manutenção a longo prazo, geralmente associado com uma dieta específica, pobre em colesterol. A posologia adequada será determinada pelo médico.

**Gravidez:** MINOR Lovastatina é contra-indicado nos períodos de gravidez e amamentação. Se ocorrer gravidez durante o uso de MINOR Lovastatina, suspenda o tratamento e avise prontamente o médico.

**Cuidados na interrupção do tratamento:** O tratamento deve ser seguido conforme solicitado pelo médico. É muito importante seguir as recomendações médicas.

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

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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Opacidades Lenticulares

#### Número de pacientes: 431

Inicial	Novas	Perdidas	Exame final (%)
147 (34,1%)	34	45	136 (31,6%)

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

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

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

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

## USO PEDIÁTRICO

A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas.

## USO EM IDOSOS

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

Em estudos clínicos controlados, os efeitos colaterais (considerados possíveis, prováveis ou definitivamente ligados à droga) que ocorreram com frequência maior do que 1% foram: flatulência, diarreia, constipação, náuseas, dispepsia, tonturas, visão embaçada, cefaléia, câibras e mialgias, erupções cutâneas e dor abdominal. Os pacientes que receberam medicamentos controle ativos tiveram incidência igual ou maior de queixas gastrintestinais. 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 sequestradores de sais biliares.

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

## SUPERDOSE

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

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

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

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

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

## VENDA SOB PRESCRISÃO MÉDICA

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

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

## Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



# Miodaron

## MIODARON

### Amiodarona

## FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos: Embalagem com 20 comprimidos.

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

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

Cada ampola contém:

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

## USO ADULTO

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

. Use este medicamento sempre sob prescrição médica.

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

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

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

#### INDICAÇÕES

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

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



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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Digitálicos

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

### Anticoagulantes

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

## EFEITOS COLATERAIS

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

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

## POSOLOGIA

### Comprimidos

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

### Ampolas

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

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

## Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(cod. Nifelat)

**NIFELAT**

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

**USO ADULTO****FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Cápsulas 10/25 mg - Caixas com 28 unidades.

Cápsulas 20/50 mg - Caixas com 28 unidades.

**COMPOSIÇÃO**

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

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

**USO ADULTO****INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS****MODO DE AÇÃO**

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

A associação do Atenolol e Nifedipina produz efeitos antianginosos superiores aos

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

## INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial e/ou insuficiência coronariana.

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

O uso de **NIFELAT** não é recomendado ou deve ser feito com muita cautela em pacientes com angina pectoris severa e/ou estenose importante dos três vasos coronários.

Em pacientes portadores de doenças respiratórias obstrutiva um eventual broncoespasmo ocorrido com o emprego de **NIFELAT** pode ser rapidamente eliminado com broncodilatadores habituais como salbutamol, fenoterol ou isoprenalina.

Devido à ação hipotensora do medicamento a capacidade de reação pode variar individualmente, fato que deve ser considerado ao dirigir veículos ou operar máquinas, em especial no início do tratamento.

Não administrar doses superiores a 75 mg de Atenolol em casos de insuficiência renal com clearance de creatinina inferior a 50 ml/min.

Não existe ainda suficiente experiência sobre o uso da associação Nifedipina e Atenolol em pacientes com insuficiência renal severa.

Deve ser introduzido somente após compensação em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.

O tratamento não deve ser descontinuado abruptamente. Em caso de cirurgia, concomitante com o tratamento com **NIFELAT**, deve-se tomar cuidado com agentes anestésicos, tais como: éter, ciclopropano e tricloroetileno.

Se ocorrer dominância vagal a atropina (injeção de 1 a 2 mg por via intravenosa) pode corrigi-la.

## USO NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pode ocorrer potencialização da ação hipoglicêmica da insulina e antidiabéticos orais, e mascaramento de sintomas hipoglicêmicos.

Com o uso concomitante de reserpina, alfa metildopa, clonidina, guanetidina pode ocorrer acentuada redução tensional e da frequência cardíaca. Se **NIFELAT** e clonidina forem administrados concomitantemente, a clonidina não deve ser descontinuada antes que o uso de **NIFELAT** tenha sido interrompido por vários dias.

**NIFELAT** deve ser administrado com cautela em pacientes que fazem uso de digitálicos e/ou diuréticos, pois tanto os digitálicos como o Atenolol diminuem a condução AV. Quando a Nifedipina é administrada com digoxina ocorre aumento dos níveis de digoxina, podendo ocorrer exacerbação de efeito.

Quando Atenolol é administrado com vasoconstritores (p.e.: adrenalina, anfetamina, fenilefrina) pode ocorrer hipertensão severa.

O uso de beta-bloqueadores e relaxantes musculares (p.e.: meprobamato, fenilpropilcarbamato, cloroxazona) pode gerar potenciação do atenolol.

Os sais de alumínio (p.e.: hidróxido de alumínio), a colestiramina e o colestipol podem diminuir a absorção dos beta-bloqueadores.

Certas drogas como a fenitoína, a rifampicina e o fenobarbital, bem como o fumo, induzem as enzimas de biotransformação hepática e podem reduzir as concentrações

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

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

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

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

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

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

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

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

Em pacientes com tendência a broncoespasmos (p.ex.: bronquite asmática) é possível a ocorrência de dispnéia em virtude do aumento da resistência das vias aéreas devido a seletividade  $\beta_1$  do Atenolol.

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

## POSOLOGIA

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

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

## CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0047

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira (made in Brazil)





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

## PRECAUÇÕES

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

Deve-se reduzir a dose nos idosos, na insuficiência hepática e nos hipertensos já tratados com outros anti-hipertensivos.

Não se recomenda o uso pediátrico.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

## REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ocorrem predominantemente no início do tratamento e geralmente são leves e transitórias (cedem sem a necessidade de interrupção do tratamento). Cefaléia, flush e sensação de calor podem ocasionalmente ocorrer em consequência do importante efeito vasodilatador da nitrendipina. É também responsável pelo edema dos membros inferiores, decorrente da dilatação dos vasos, e não de uma descompensação cardíaca ou insuficiência renal.

Em casos isolados, foram observadas náuseas, tontura, cansaço, reações cutâneas e palpitações. Dores torácicas (sob certas circunstâncias tipo anginosa) podem desenvolver-se em casos extremamente raros, 15 a 30 minutos após a administração de nitrendipina e impõem a suspensão do tratamento.

Em tratamento prolongados poderão surgir cefaléias e ligeiras palpitações que cedem sem a necessidade de interrupção do tratamento. Em doses elevadas **NITRENCORD** pode originar um aumento da frequência e débito cardíaco.

A interrupção abrupta do tratamento pode causar o efeito rebote.

## POSOLOGIA

A dosagem deve ser orientada de acordo com a gravidade da doença em cada caso individual. Recomenda-se iniciar o tratamento com 10 ou 20 mg pela manhã, após o jejum. Se o efeito anti-hipertensivo não for satisfatório, a dose poderá ser aumentada para até 40mg, divididos em duas tomadas, pela manhã e à noite.

Aumentos maiores da dose são perfeitamente possíveis, embora, em vista dos efeitos colaterais que possam ocorrer (no caso de ingestão de doses excessivamente altas), seja preferível associar a nitrendipina com outras drogas anti-hipertensivas, como beta-bloqueadores. As contra-indicações relativas a estas substâncias devem ser lembradas. Entre 2 e 4 semanas é freqüentemente possível reduzir a dosagem.

Em casos de reações adversas severas, preconiza-se a administração lenta, sob vigilância.

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

**Idosos:** as dosagens podem ser reduzidas, especialmente em pacientes com função renal comprometida. Pacientes idosos podem responder a doses de 5 a 10 mg.

Insuficiência renal: recomenda-se que a dose seja ajustada nos casos de grave insuficiência renal.

## SUPERDOSAGEM

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

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

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

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICAS

MS-1213.0043

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06|

Indústria Brasileira



*Cuidados pela vida*

(20xrco1)

## OXCORD - R

### OXCORD RETARD

Nifedipina  
20 mg  
Comprimidos revestidos  
Uso adulto

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

### COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de OXCORD Retard 20 mg contém:

Nifedipina ..... 20 mg

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

(Excipientes: amido, lactose, eudragit, encompress, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio e estearato de magnésio e polycoat)

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

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

**Ação esperada do medicamento** : Oxcord retard está indicado para o tratamento da hipertensão arterial, na doença arterial coronariana e para a angina crônica estável.

**Cuidados de armazenamento** : Conservar ao abrigo do calor excessivo (até 25C), da umidade e da luz.

**Prazo de validade** : 3 anos. Não use o medicamento se o seu prazo de validade estiver vencido, o que pode ser verificado na embalagem externa do produto.

**Gravidez e lactação** : Oxcord retard **não** deve ser utilizado durante a gravidez e na lactação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez, ou se estiver amamentando na vigência do tratamento ou após o seu término.

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

**Interrupção do tratamento** : Geralmente, não há cuidados especiais para a interrupção do tratamento, porém, recomenda-se a redução gradual das doses. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

**Reações adversas** : Embora ocasionais, podem ocorrer no início do tratamento: cefaléia, rubor facial, sensações de pressão na cabeça e/ou calor no rosto, edema nos membros, náuseas, vertigens e mal-estar gástrico que geralmente, desaparecem com o transcorrer do tratamento ou que desaparecem com a interrupção deste. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

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

**Contra-indicações e Precauções** : Conhecida alergia a nifedipina, infarto agudo do miocárdio, problemas valvulares cardíacos, angina progressiva e angina pós-infarto, queda significativa da pressão, durante a gravidez e lactação.

No início do tratamento ou durante a mudança de doses pode ocorrer redução da capacidade de dirigir ou de operar máquinas.

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

### INFORMAÇÃO TÉCNICA

#### Mecanismo de ação:

OXCORD (nifedipina), é um derivado diidropiridínico, que inibe o influxo do íon cálcio através da membrana celular, nas células musculares lisas vasculares e no músculo cardíaco (também chamado de bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista de cálcio).

A liberação da substância ativa no organismo de forma prolongada permite a manutenção de níveis constantes de sua atividade, com administrações a intervalos de até 12 horas. O mecanismo pelo qual a nifedipina reduz a pressão arterial, envolve a vasodilatação arterial periférica e conseqüentemente a redução na resistência vascular periférica, cujo aumento é a causa fundamental

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

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

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

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

## **INDICAÇÕES**

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

## **CONTRA-INDICAÇÃO**

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

## **PRECAUÇÕES**

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

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

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

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

## **REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

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

**POSOLOGIA**

A dose deve ser ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente. Porém, recomenda-se iniciar o tratamento com um comprimido de 20 mg/dia a cada 12 horas.

Se doses diárias mais elevadas forem necessárias, pode-se aumentar a dose diária de Oxcord retard para até 3 comprimidos de 20mg/ dia tomados em intervalos de 8 horas.

**SUPERDOSE**

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS-1213.0016

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mario Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



## nicotinell TTS®

### S(-)-nicotina

#### TERAPIA AUXILIAR NO ABANDONO DO TABAGISMO

#### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

#### COMPOSIÇÃO

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

#### USO ADULTO

#### MODO DE AÇÃO

*Farmacodinâmica:* A S(-)-nicotina age primeiramente nos receptores colinérgicos do tipo nicotínico do sistema nervoso periférico e do central. Para muitos efeitos, baixas doses de S(-)-nicotina tem uma ação estimulante e elevadas doses, um efeito depressor. A administração intermitente de S(-)-nicotina afeta as vias neuro-hormonais e resulta na liberação de acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, vasopressina, beta-endorfinas, hormônio de crescimento, cortisol e ACTH. Esses neurorreguladores podem estar envolvidos em alguns comportamentos relatados e nos efeitos subjetivos do ato de fumar. O desempenho melhorado de alguns parâmetros, tais como tamborilar os dedos, foi demonstrado após administração de nicotina em fumantes abstinente durante a noite. As ações da nicotina no homem são complexas, dependem da dose, da taxa de liberação, do tônus autonômico prevalente, de variação individual e da exposição prévia (tolerância). Os efeitos cardiovasculares da S(-)-nicotina são devidos ao estímulo do sistema nervoso simpático, periférico e central. Por exemplo: concentrações de nicotina encontradas durante o ato de fumar causam aumento da frequência cardíaca, da pressão sistólica e diastólica e causam também vasoconstrição cutânea. A tolerância parcial ou total a alguns efeitos da nicotina é desenvolvida rapidamente: uma segunda infusão, após 60 ou 120 minutos, resulta em menor aceleração da frequência cardíaca e em menores efeitos subjetivos do que a infusão inicial, apesar das elevadas concentrações venosas de nicotina. Ao se administrar a segunda infusão, após 120 minutos, a resposta é a mesma do que aquela obtida após a infusão inicial. A aplicação de Nicotinell TTS (20 cm<sup>2</sup>) a fumantes abstinente durante a noite, resultou em pequenos aumentos na média da frequência cardíaca (até 6 batimentos/minuto), pequenos aumentos na pressão sanguínea sistólica e diminuição no volume de ejeção. As alterações na frequência cardíaca e no volume de ejeção estiveram presentes até 10 dias após a aplicação repetida, tendo sugerido que não houve desenvolvimento de tolerância completa aos efeitos da nicotina. Os efeitos foram menores em magnitude do que os produzidos pela fumaça do cigarro, enquanto que não se observaram alterações na temperatura da pele ou no fluxo sanguíneo, quando comparados com o controle de placebo. Durante a retirada do fumo, foram observados sintomas tais como ansia, irritabilidade, frustração, agressividade, agitação, tensão, ansiedade, sensação de fome, aumento de peso, dificuldade de concentração e distúrbios do sono. Durante ensaios clínicos controlados duplo-cegos contra placebo, a reposição de nicotina com Nicotinell TTS nas primeiras semanas ou meses após se parar de fumar aumentou as chances de êxito na abstinência, com ou sem técnicas de suporte. Há também uma forte tendência na redução dos sintomas de abstinência.

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





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

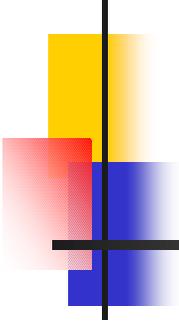
#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

#### Laboratórios Biosintética Ltda.

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





# FEMADE TECNOLOGIA

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

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

Médica

Ensino

Financeira

Comercial



Qualquer dúvida na utilização  
Deste produto favor contactar-nos

Telefone: 556-2149

556-3671

557-3815

E-mai: [femaderj@iis.com.br](mailto:femaderj@iis.com.br)

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

**Solicite uma visita para demonstração**