

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



SOCERJ

EDITOR

PAULO GINEFRA

CONSELHO EDITORIAL

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

SECRETÁRIA DE REDAÇÃO

SUELI SANTOS SANTANA

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio de Janeiro (ISSN 0101-0758) é editada trimestralmente pela SOCERJ, Rua Alcindo Guanabara, 24, Sala 1.601, Cinelândia, CEP. 20031-120, Rio de Janeiro, RJ, Tel.: (021) 262-6831, Fax: 220-7730 e distribuída à classe médica por **cortesia dos Laboratórios Biosintética Ltda.** As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e os trabalhos a serem publicados deverão ser dirigidos à sede da SOCERJ.

REVISTA DA SOCERJ

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
1993, 6: 1
ISSN 0104-0758

IMPRESSA NO BRASIL - PRINTED IN BRAZIL

Tiragem: 9.000 exemplares

REVISTA DA SOCERJ - (Rev. SOCERJ)

ÍNDICE

NÚMERO ESPECIAL SOBRE HIPERTENSÃO ARTERIAL

EDITORIAL _____ 45

MENSAGEM DO EDITOR CONVIDADO _____ 47

- EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL. _____ 49

Epidemiology of Arterial Hypertension.

Paul K. Whelton, Michael J. Klag.

Os Autores enfatizam as relações de risco entre a pressão arterial e doenças cardiovasculares e renais e os benefícios da prevenção primária.

- PRESSÃO ARTERIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES. _____ 53

Arterial Blood Pressure in Children and Adolescents.

Ayrton Pires Brandão, Andréa Araújo Brandão.

Revisão de alguns aspectos envolvidos no estudo da pressão arterial em crianças e adolescentes, enfatizando-se o peso corpóreo.

- ALGUNS ASPECTOS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL DO IDOSO. _____ 57

Aging and High Blood Pressure: Some Clinical and Epidemiological Aspects.

Emílio Antonio Francischetti, Virginia Genelhu de Abreu Fagundes

São considerados os fatores que contribuem na gênese e manutenção da hipertensão arterial nesta faixa etária.

- AS COMPLICAÇÕES DA HIPERTENSÃO ARTERIAL: CARDÍACAS, RENAI E ENCEFÁLICAS. _____ 65

Cardiac, Renal and Encephalic Complications of Arterial Hypertension.

Francisco Manes Albanesi Filho, Frederico Ruzanny, José Maurício Godoy

São analisados fatores patogênicos, prognósticos e terapêuticos das complicações cardíacas, renais e encefálicas da hipertensão arterial.

- HIPERTENSÃO ARTERIAL SECUNDÁRIA: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. _____ 77

Differential Diagnosis of Secondary Arterial Hypertension.

Armando da Rocha Nogueira, Maria Eliane Campos Magalhães

É feita uma revisão sobre diagnóstico e tratamento, enfocando-se o aldosteronismo primário e feocromocitoma.

- ASPECTOS ATUAIS E PERSPECTIVAS DO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL _____ 84

Aspects and Perspectives on Hypertension Therapy

Virginia Genelhu de Abreu Fagundes, Roberto Soares de Moura, Antonio Felipe Sanjuliani, Emílio Antonio Francischetti.

É feita ampla revisão abordando o tratamento não farmacológico e farmacológico da hipertensão arterial.

- NOTICIÁRIO _____ 105

- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO _____ 107

SOCIEDADE DE 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 Castler

Martha Maria Savedra

Paulo Moura

Roberto Bassan

Conselho Fiscal: Antonio Carlos Worms Till

Odilon Nogueira Barbosa

Renato Cortes Lacerda

Suplentes: Esmeraldi 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

Para este número especial da Revista da SOCERJ sobre Hipertensão Arterial, foi convidado o Dr. Emílio Antonio Francischetti, Professor de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, como Coordenador dos trabalhos aqui apresentados.

O Dr. Francischetti, uma das maiores autoridades em estudos clínicos e experimentais sobre hipertensão arterial em nosso país, reuniu nomes expressivos de pesquisadores nacionais para apresentarem os resultados de suas experiências nessa área, tendo ainda a participação dos Drs. Paul K. Whelton e Michael J. Klag, das Instituições de Saúde Johns Hopkins de Baltimore, E.U.A. que abordam o aspecto epidemiológico da hipertensão arterial.

Estamos certos de que este número, dedicado ao dia-a-dia dos nossos colegas de todo o Brasil, preencherá plenamente seu propósito.

PAULO GINEFRA
EDITOR

MENSAGEM DO EDITOR CONVIDADO

O convite formulado no final do ano passado pelo Dr. Paulo Ginefra para que se organizasse um número especial sobre hipertensão arterial para a Revista de Cardiologia da SOCERJ, em sua nova fase, foi aceito com muita honra e responsabilidade, já que o objetivo maior era o de divulgar a experiência e o pensamento de um grupo de clínicos, especialistas e pesquisadores do Rio de Janeiro sobre o assunto.

Este número especial da Revista da SOCERJ expressa uma tentativa que frutificou - a de reunir, em um mesmo trabalho, autores de diferentes origens e especialidades e até de serviços distintos. A integração resultou em trabalhos em que se discute os aspectos epidemiológicos e sociais da doença, a hipertensão na população de crianças, adolescentes e idosos, as repercussões da hipertensão sobre a morfologia e função de órgãos em que atua deletariamente, a hipertensão como doença que tem causa e, os aspectos atuais e perspectivas do tratamento da doença.

Os Drs Paul Whelton e Michael Klag do Welch Center for Prevention, Epidemiology and Clinical Research da Johns Hopkins University aceitaram prontamente nosso convite para exporem suas idéias sobre a Epidemiologia da Hipertensão Arterial. Isto nos deu imensa satisfação, seja pelo excelente conteúdo do artigo, seja pela origem dos autores. O Dr. Whelton, foi membro do último Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, que, em seu relatório de Janeiro de 1993, apresentou os primeiros novos dados sobre prevalência de hipertensão dos últimos dez anos e propõe uma nova classificação de hipertensão de acordo não só com as cifras diastólicas mas também sistólicas.

O Dr. Ayrton Brandão apresenta os resultados de sua linha de pesquisa - hipertensão em adolescentes, com a propriedade do clínico que lidera uma equipe jovem, atenta ao problema e produtiva.

Os Drs. Albanesi, Godoy e Ruzany, dos Departamentos de Especialidades Médicas e de Medicina da UERJ, apontam as repercussões da hipertensão sobre o coração, cérebro e rim e discutem os resultados do controle da pressão sobre a evolução das disfunções morfo-funcionais desses órgãos. Os três reconhecidos especialistas, abordam com maturidade e consistência pontos tais como: hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência coronária; acidente cérebro-vascular, demência, delírio e glomerulosclerose hipertensiva, citando mecanismos recém descritos relacionados ao desenvolvimento da "patologia de efeito" da hipertensão arterial.

O Dr. Armando da Rocha Nogueira do Departamento de Medicina da UFRJ e Dr^a Maria Eliane Campos Magalhães do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) discorrem, com muita propriedade e experiência pessoal, sobre o diagnóstico de hipertensão renovascular, hiperaldosteronismo primário e feocromocitoma.

A Dr^a Virgínia Genelhu de Abreu Fagundes e o Dr. Felipe Sanjuliani da Seção de Hipertensão, Metabolismo e Nutrição do HUPE, juntamente com o Dr. Roberto Soares de Moura do Departamento de Farmacologia da UERJ, apresentam, em artigo extremamente detalhado e atualizado, novos aspectos da terapêutica antihipertensiva e perspectivas para os próximos anos.

Por último e por dever de ofício, expomos algumas idéias sobre a hipertensão do idoso. O trabalho é homenagem que o discípulo presta ao mestre, Prof^o Américo Piquet Carneiro que nos últimos anos de sua vida, pontilhada de saber, coragem, bondade e tirocínio do sábio, dedicou-se ao estudo do envelhecimento.

Julgo que este número sobre Hipertensão Arterial deverá atender aos interesses dos companheiros cardiologistas do Rio de Janeiro, São Paulo, Espírito Santo, Minas Gerais e outros estados do País onde será divulgado.

EMÍLIO ANTONIO FRANCISCHETTI
EDITOR CONVIDADO

EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Paul K. Whelton, Michael J. Klag

Baltimore, E.U.A.

RESUMO

O tratamento das manifestações clínicas da moléstia cardiovascular não é suficiente para reduzir sua elevada prevalência na população geral. O tratamento e a prevenção dos fatores de risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência renal são os mais importantes componentes da resposta da sociedade à epidemia de doença cardiovascular. O presente artigo enfatiza as relações de risco entre pressão arterial e doenças cardiovasculares e renais e as implicações terapêuticas desta relação de risco. Revê, também, a relação entre hipertensão, idade, sexo e raça e faz comentários sobre a prevalência e incidência de hipertensão de acordo com a classificação do Fifth Report of the Joint National Committee. Comenta a associação entre pressão arterial e outros fatores de risco de doença cardiovascular. Enfatiza os benefícios potenciais advindos da prevenção primária da hipertensão - redução do consumo de sódio, calorias e álcool, maior ingestão de potássio e aumento da atividade física, apontando a estratégia como importante objetivo da política de saúde da próxima década.

Palavras-chave: Hipertensão, fatores de risco, epidemiologia, prevenção.

SUMMARY: EPIDEMIOLOGY OF HYPERTENSION.

Treatment of clinical manifestations of cardiovascular disease is necessary but not sufficient to reduce the high prevalence of the disease in the general population. Treatment and prevention of risk factors for myocardial infarction, stroke, renal insufficiency and other vascular complications are the more important components of a society's response to the epidemic of cardiovascular disease. This article emphasizes the relationship of blood pressure and cardiovascular and renal disease and the therapeutic implications of this risk relationship. It also reviews the relationship of blood pressure to age, sex and race, and the prevalence and incidence of hypertension according to the V Report of the Joint National Committee. Primary prevention of hypertension represents a logical extension of the current paradigm of hypertension detection and treatment. In the United States a national plan for prevention of hypertension has been developed by a Working Group of the National Heart, Lung and Blood Institute. This plan includes a national public campaign to underscore the importance of lifestyle factors in the development of hypertension, recommends a lesser consumption of sodium and calories while increasing the intake of potassium and encourages physical activity and moderation in alcohol consumption. Improved hypertension detection and treatment as well as prevention of hypertension will be necessary in order to reduce the population's burden of blood pressure related cardiovascular disease.

Key-words: hypertension, risk factors, epidemiology, prevention.

Welch Center for Prevention, Epidemiology and Clinical Research
The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health and School of Medicine, Baltimore, Maryland,
E.U.A.

Endereço para correspondência:
Dr. Paul Whelton, M.D., MSc
Professor of Epidemiology and Medicine
The Johns Hopkins Health Institutions
600 N Wolfe Street, Carnegie 292
Baltimore, Maryland 21287 - 6231, USA.

Recebido: 24/05/93
Aceito: 31/05/93

RISCO, TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA HIPERTENSÃO

Níveis progressivamente mais elevados de hipertensão se associam a um aumento correspondente de risco de doença isquêmica miocárdica, acidente vascular cerebral, insuficiência renal e doença vascular periférica^{7,8}. Tal relação vem sendo registrada tanto para a pressão sistólica quanto diastólica, afeta ambos os sexos e indivíduos de origem étnica diferente e está presente durante toda a vida adulta. Comparado ao normotenso, o excesso absoluto de risco em ser hipertenso torna-se cada vez mais importante com o avançar da idade⁹. Estudos clínicos controlados vem demonstrando que os esquemas antihipertensivos com drogas reduzem o risco de doença cardiovascular em pacientes com hipertensão sistólica e diastólica.

Em que pese os efeitos indiscutivelmente benéficos do tratamento antihipertensivo há que se ponderar que ele não é uma panacéia. Primeiramente, por ter que ser ministrado durante toda a vida. Além disso, é um esquema muito caro e que favorece o surgimento de efeitos adversos atribuídos aos medicamentos. E, o mais importante, o tratamento antihipertensivo reduz, mas não elimina, o risco. Mais ainda, tal tratamento não atua, e não pode atuar, sobre o risco que a pressão arterial tem sobre a doença cardiovascular, a ela relacionada, de um grande segmento da sociedade, cujos níveis pressóricos estão nos limites da normalidade, mas acima do que é considerado como níveis ótimos de pressão (abaixo de 120/70 mmHg).

Por todas essas razões, a identificação e o tratamento do paciente hipertenso é resposta importante embora incompleta ao problema doença cardiovascular - hipertensão arterial. A prevenção primária da hipertensão representa uma extensão lógica do paradigma atual de se descobrir o hipertenso e tratá-lo. Um plano, ao nível nacional, para prevenir a hipertensão nos Estados Unidos foi desenvolvido pelo Working Group apontado pelo diretor do National Heart, Lung, and Blood Institute⁵. O plano inclui uma campanha nacional de educação do público e ressalta a importância do estilo de vida no desenvolvimento do processo hipertensivo e sugere estratégias para aumentar o conhecimento dos profissionais da saúde na área e facilitar a prevenção da doença por técnicas de aconselhamento que podem ser postas em prática em consultórios. O plano sugere também modificações significativas na indústria de alimentos com vistas a reduzir o consumo de cloreto de sódio e calorias pela população e aumentar a ingestão de potássio. Encoraja, também, os meios que promovem aumento da atividade física e aqueles que propõem diminuição do consumo de álcool.

Ainda que se reconheça que esses objetivos representam um verdadeiro desafio, o potencial de benefícios que inserem mostra que a prevenção da hipertensão é

um objetivo a ser alcançado na próxima década. Uma estratégia que envolva o reconhecimento, tratamento e prevenção da hipertensão será necessária para reduzir substancialmente o grande número de casos de moléstias cardiovasculares relacionadas à hipertensão arterial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Center for Health Statistics. Rowland M and Roberts J. Blood pressure levels and hypertension in persons ages 6-74 years, United States, 1976-80. Advance Data from Vital and Health Statistics. Nº 84. DHHS Pub. Nº (PHS) 82-1250. Public Health Service Hyattsville, Md., October 8, 1982.
2. Macmahon SW, Blacket RB, Macdonald GJ, Hall W. Obesity, alcohol consumption and blood pressure in Australian Men and Women: The National Health Foundation of Australia Risk Factor Prevalence Study. *J Hypertens* 1984; 2:85-91
3. Ueshima H, Tataru K, Asakura, Okamoto M. Declining trends in blood pressure level and the prevalence of hypertension, and changes in related factors in Japan, 1956-1980. *J Chron Dis* 1987;40: 137-147.
4. Joffres MR, Hamet P, Rabkin SW, Gelskey D, Hogan K, Fodor G. Canadian Heart Health Surveys Research Group. Prevalence, control and awareness of high blood pressure among Canadian adults. *Can Med Assoc J* 1992; 146 (11): 1997-2005.
5. Working Group on Primary Prevention of Hypertension. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Primary Prevention of Hypertension. *Arch Intern Med* 1993; 153:186-208.
6. The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Fifth Report of The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-183.
7. Macmahon S, Peto R, Cutler J, et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
8. Whelton PK, Perneger TV, Klag MJ, and Brancati FL. Epidemiology and prevention of blood pressure-related renal disease. *J Hypertens* 1992; 10 (suppl 7):577-584.
9. Neaton JD, Wentworth D: Serum Cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56-64.

PRESSÃO ARTERIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Ayrton Pires Brandão, Andréa Araújo Brandão

Rio de Janeiro

RESUMO

Os autores fazem uma revisão de alguns aspectos envolvidos no estudo da pressão arterial em crianças e adolescentes. Especial ênfase é dada ao peso corporal que se encontra significativamente maior no grupo com maior percentil de pressão arterial. A agregação familiar positiva, a repercussão sobre o ventrículo esquerdo, a resposta ao teste de esforço diferente dos adolescentes com percentil de PA igual ou maior que 95 mmHg, dão a estes indivíduos uma característica particular.

O estudo continuado desta população poderá responder algumas questões relacionadas a gênese da hipertensão arterial.

Palavras-chave: hipertensão arterial, crianças e adolescentes, agregação familiar.

SUMMARY: ARTERIAL BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

In this article some aspects on arterial blood pressure in children and adolescents are reviewed. It is emphasized that body weight is greater in the group with higher percentyl of arterial pressure. Also, an abnormal response to the treadmill exercise in the adolescents with percentyl of arterial pressure of 95mmHg or more, a positive history of familiar aggregation and evidences of left ventricular hypertrophy, give to these individuals a particular profile as group.

The continuing study of this population will be able to answer some of the questions related to the origin of arterial hypertension.

Key-words: arterial hypertension, children and adolescents, familiar aggregation.

Serviço de Cardiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência:

Dr. Ayrton Pires Brandão

Rua Abade Ramos- 107/101 CEP 22461-090

Rio de Janeiro/RJ

Recebido: 26/04/93

Aceito: 20/05/93

INTRODUÇÃO

Vários estudos epidemiológicos mostram, de maneira bem clara, que os pacientes hipertensos estão sujeitos a um maior risco de doenças cardiovasculares¹. Todos estes estudos ressaltam também a necessidade de se identificar precocemente estes indivíduos e tratá-los convenientemente, evitando assim o aparecimento de lesões em órgãos-alvo que são, em última análise, responsáveis pela grande morbi-mortalidade causada por esta doença. A busca de causas para a hipertensão arterial (HA) tem sido, de certa maneira frustrante já que 90 a 95% dos casos continuam sendo rotulados como hipertensão arterial primária ou de causa desconhecida. O maior progresso ocorreu, sem dúvida, no conhecimento de diversos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese e manutenção da HA, o que propiciou o surgimento de drogas que tornaram possível o controle clínico da quase totalidade dos pacientes hipertensos. A possibilidade de que a hipertensão arterial primária possa iniciar-se de forma progressiva, sustentada ou não, em idades mais jovens, tem incentivado o interesse do estudo da pressão arterial (PA) em crianças e adolescentes. Estes estudos buscam inicialmente estabelecer os valores normais da PA por idade e sexo e, a partir da formação de grupos controle, estabelecer inúmeras relações com diversos fatores que estão envolvidos com a HA tais como: raça, ingestão de sal, desenvolvimento físico, agregação familiar, repercussões sobre órgãos-alvo e outros.

O nosso interesse pelo estudo da PA em crianças e adolescentes teve início em 1983 quando examinamos 3109 crianças de 6 a 9 anos de idade em escolas localizadas no 14º Distrito de Educação e Cultura da cidade do Rio de Janeiro, que tem como referência básica o Hospital Universitário Pedro Ernesto e cujos resultados já foram publicados². Em 1987 continuamos o estudo na mesma região, agora já com uma população de 3769 indivíduos, de 10 a 15 anos de idade, incluídos portanto os adolescentes.

Destes dois estudos que se encontram em progressão, com uma boa parte desta população sob controle, obtivemos alguma experiência que tem sido objeto de apresentações em Congressos e publicações que serão aqui brevemente revistas.

DESENHO DO ESTUDO

As amostras foram sempre estratificadas por três níveis sócio-econômicos (alto, médio e baixo), sexo e faixa etária. Para cada estrato o tamanho mínimo da amostra foi calculado em 100 indivíduos considerando-se a precisão de 2 mmHg para cada lado, 95% de confiança e desvio padrão de aproximadamente 10 mmHg. Com estes cuidados construímos as curvas de distribuição

da pressão arterial sistólica (PAS) e da pressão arterial diastólica (PAD), por nível sócio-econômico, sexo e idade. Com estes cuidados construímos curvas de distribuição da pressão arterial (PAS) e da pressão arterial diastólica (PAD), por nível sócio-econômico, sexo e idade. De posse destas curvas foram estabelecidos cortes verticais nos percentis 50, 90 e 95. Aqueles que ficaram acima do percentil 95 foram considerados anormais; os com percentil 90 e 95 como limítrofes e os abaixo de 50 como grupo controle normal. Estas divisões foram seguidas basicamente em todos os trabalhos que fizemos de comparação intragrupo.

Os níveis sócio econômicos foram classificados de acordo com a renda mensal dos pais, suas ocupações ou profissões, moradia e localização das escolas. O objetivo da classificação sócio-econômica foi o de obter possíveis diferenças nas curvas da PA para cada sexo e idade.

Detalhes metodológicos relacionados com a tomada da PA encontram-se já publicados^{3,4}.

A análise estatística inclui testes como: Teste "t de Student", análise de variância, teste de Tukey, teste paramétrico de Kruskal-Wallis, teste não paramétrico de múltiplas comparações, teste de chi-quadrado (χ^2), teste de regressão simples e de regressão múltipla.

PRINCIPAIS RESULTADOS

SEXO

Não observamos diferença da PA entre sexos mesmo quando estudamos nossos adolescentes aplicando a classificação de Tanner. Na nossa experiência a diferença eventual de desenvolvimento de caracteres sexuais não determinou diferenças da PA intragrupo de sexos, nem quando comparados os dois sexos.

NÍVEL SÓCIO-ECONÔMICO (NSE)

A partir da observação de que as crianças pobres em nosso país, têm menor desenvolvimento físico, buscamos através do nível sócio econômico diferenças de desenvolvimento físico e suas possíveis interações com a PA. Na verdade, pudemos constatar uma grande diferença entre os níveis sócio-econômicos quando analisamos o peso e a altura. Em alguns estratos a diferença média de peso chegou a 13 Kg para a mesma idade e sexo quando comparamos o nível sócio econômico alto com o baixo, e como era esperado, nestes estratos houve diferença estatisticamente significativa dos valores tanto da PAS como da PAD na mesma direção do peso. No mesmo sentido, a utilização de índices de massa corpórea que envolvem a participação do peso e da altura de diferentes maneiras, apontam

para a mesma direção: os mais desenvolvidos fisicamente têm maiores níveis de PA. A participação de provável ingestão de sal aumentada nestes indivíduos pode ser um excelente direcionamento para aumento do débito cardíaco e/ou da resistência periférica.

RAÇA

O Brasil é um país miscigenado. Alguns bolsões de raça pura ainda podem ser encontrados. Em outros países a comparação da PA entre brancos e negros mostra que os negros têm mais HA que os brancos. No nosso estudo, a separação de brancos, em que pese todas as dificuldades para se chegar a essa classificação, não mostrou diferenças quanto ao comportamento da PA e isto pode ser creditado à grande miscigenação racial no nosso meio⁵.

AGREGAÇÃO FAMILIAR

A comparação da PAS e PAD e do peso e altura dos familiares (pais e irmãos) dos indivíduos do grupo com percentil da PA acima de 95, com igual número pertencente ao grupo com percentil abaixo de 50, mostrou que as médias da pressão e de peso foram significativamente maiores no primeiro grupo⁶. Através da técnica de análise de covariância, controlando-se o peso, pôde-se observar que ainda assim, a PA continuava mais alta nos familiares das crianças e adolescentes com percentil acima de 95, trazendo à luz a possibilidade de um fator genético envolvido⁷.

REPERCUSSÃO SOBRE VASO E CORAÇÃO

A avaliação eletrocardiográfica entre anormais e grupo controle não mostrou sinais indicativos de hipertrofia ventricular esquerda. Contudo, quando analisamos índices que avaliam sobrecarga atrial e ventricular esquerdas, tais como duração e morfologia da onda P, eixo de P, índices de Sokolow-Lyon, relação de RV6/SV1, observamos valores significativamente diferentes entre os dois grupos com valores maiores para o grupo anormal⁸. A avaliação do ventrículo esquerdo pela ecodopplercardiografia, mostrou função diastólica normal nos dois grupos. Já os índices de massa do ventrículo esquerdo foram significativamente maiores no grupo anormal⁹.

A avaliação da distensibilidade da aorta medida pelo Beta índice mostrou que os indivíduos anormais tinham uma distensibilidade menor que o grupo controle¹⁰. Todas estas alterações sinalizam para uma ação sobre o ventrículo esquerdo e vasos que poderiam ser precursores da patologia de efeito da HA.

RESPOSTA DA PA AO ESFORÇO

Observamos que a PAS máxima desenvolvida no esforço foi maior no grupo anormal, ao mesmo tempo que neste grupo não houve redução da PAD a valores de repouso. Em que pese as críticas ao mérito do teste de esforço para detectar HA, estes dois resultados são frequentemente utilizados para rotular indivíduos adultos como potencialmente hipertensos. O consumo direto de oxigênio medido durante todo o esforço e no período de recuperação não foi diferente entre os dois grupos¹¹.

ESTUDO LONGITUDINAL

A busca do chamado "efeito tracking" da PA, ou seja, com que frequência os valores encontrados hoje vão se repetir no futuro é que, de fato, darão validade aos estudos epidemiológicos nesta população. Isto se baseia no fato de que a PA é um dado de exame físico muito variável, especialmente nas populações mais jovens e os valores encontrados em cortes verticais em curvas de PA são esperados que não se repitam integralmente no futuro. De fato, nossas avaliações com a população de 10 a 15 anos, a qual conseguimos melhor acompanhamento, mostrou um esperado declínio na correlação das medidas iniciais com as finais.

Mesmo assim, na última avaliação, após 5 anos de acompanhamento, a PAS e/ou PAD permaneceram acima do percentil 95 em 57% no grupo anormal e a PAS e/ou PAD permaneceu abaixo do percentil 50 em 73% dos casos¹².

CONCLUSÕES

O estudo da PA em crianças e adolescentes tornou-se necessário face à possibilidade real de que a HA possa se iniciar em idades mais jovens. A fixação de um modelo brasileiro de estudo da PA para esta faixa da população, torna-se um imperativo para que se consiga estabelecer valores médios brasileiros. A partir daí, normas de controle seriam propostas e que, na verdade, envolveriam medidas simples de promoção de saúde tais como: redução do peso e de ingestão de sal, prática do exercício físico, controle do estresse. Em alguns casos, no entanto, poderia também ser necessário o uso de drogas hipotensoras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplan NM. "Hypertension in the Population at Large". In Kaplan NM ed; *Clinical Hypertension*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins. 1990: 1-26.

2. Brandão AP - A Importância do Desenvolvimento Físico no Comportamento da Curva da Pressão Arterial em Crianças de 6 a 9 anos de idade. *Arq Bras Cardiol*, 1987; 48(4): 203-209.
3. Brandão AP - A Importância da detecção precoce da hipertensão arterial na criança e no adolescente. In: Tavares LA; Lima EG; Vasquez EC eds; *Hipertensão Arterial: Presente e Futuro*, 1ª ed. São Paulo, Fundo Editorial BYK. 1989: 99-114.
4. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987 - Task Force on Blood Pressure Control in Children, *Pediatrics*, 1987; 79(1): 1-25.
5. Brandão AP; Brandão AA; Oliveira RC et al - Skin Color and Blood Pressure in Children and Adolescents - The Rio de Janeiro Study. In: *Annals of the Sixth International Interdisciplinary Conference on Hypertension in Blacks*. Salvador, 1991: 33.
6. Brandão AP; Brandão AA; Araújo EM - The Significance of Physical Development on the Blood Pressure Curve of Children between 6 and 9 years of age and its Relationship with Familial Aggregation. *J Hypertens*, 1989; 7(suppl 1): S37-S39.
7. Brandão AP; Brandão AA; Araújo EM, et al - Familial Aggregation of Arterial Blood Pressure and Possible Genetic Influence. *Hypertension*, 1992; 19(suppl II): II 214-II 217.
8. Cerqueira RCO, Brandão AP; Ginefra P - Avaliação Eletrocardiográfica de Adolescentes com Percentil 95 e 50 da Pressão Arterial (PA) - Estudo do Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59 (suppl II):24.
9. Brandão AA; Pozzan R; Brandão AP - Left ventricular (LV) Evaluation by EchoDopplercardiography in Adolescents According to Percentile of Blood Pressure (BP). Aceito para apresentação no 10th Scientific Meeting of the Inter-American Society of Hypertension. La Jolla - Califórnia. 25-29 abril 1993.
10. Brandão AP; Brandão AA; Albanesi Fº, FM - Estudo Ecocardiográfico da Distensibilidade da Aorta em Adolescentes com Percentil de Pressão Arterial (PA) 95 e 50. In: *Anais do I Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão*, 1992.
11. Pozzan R; Brandão AP; Brandão AA - Stress Test According to Percentile of Blood Pressure. Aceito para apresentação no 10th Scientific Meeting of the Inter-American Society of Hypertension. La Jolla - Califórnia, 25-29 abril 1993.
12. Brandão AP; Brandão AA; Oliveira RC et al - Longitudinal Study of Blood Pressure in Children and Adolescents - "Tracking Effect" - The Rio de Janeiro Study. In *Annals of the XIV Inter-American Congress of Cardiology*. Orlando, Flórida, 1992: 99.

ALGUNS ASPECTOS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL DO IDOSO

Emílio Antonio Francischetti, Virgínia Genelhu de Abreu Fagundes

Rio de Janeiro

RESUMO

A hipertensão arterial é uma das causas mais importantes de mortalidade e morbidade cardiovascular. O aumento da resistência vascular periférica é um fenômeno comum a maior parte de hipertensos idosos. Maior consumo de sódio, menor excreção do catione pela urina, níveis elevados de ouabaina endógena circulante e aumento dos níveis de cálcio intra-citosólico tem sido considerados fatores etiopatogênicos da hipertensão no idoso. A hipertensão sistólica isolada está relacionada principalmente à inelasticidade arterial e ao aumento da velocidade da onda de pulso. Na avaliação do hipertenso idoso deve-se estar atento a pseudo-hipertensão, ao buraco auscultatório e a hipotensão postural. A maioria dos hipertensos não tem doença básica que explique seus níveis pressóricos, justificando-se contudo uma investigação especializada quando houver fortes suspeitas clínicas. Os resultados de estudos recentes - SHEP, STOP e MRC apontam para a redução efetiva e cautelosa da PA nos idosos, incluindo aqueles com mais de 80 anos. A metade da população de hipertensos idosos pode ser controlada com doses baixas de diuréticos tiazídicos e ou beta-bloqueadores. Discute-se quando tratar o hipertenso idoso, o risco-benefício do tratamento e quando usar antagonistas de cálcio e inibidores de enzima de conversão.

Palavras-chave: hipertensão arterial no idoso; aspectos clínicos e epidemiológicos; controvérsias sobre o tratamento.

SUMMARY: AGING AND HIGH BLOOD PRESSURE: SOME CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS.

Population studies associate cardiovascular mortality to arterial hypertension in the elderly. An increase in the peripheral vascular resistance has been observed in most of the elderly hypertensive subjects over the age of 60 years. Higher sodium consumption, a decrease in urinary sodium excretion, an elevation of the endogenous ouabain levels and a higher intra-cystolic calcium have been suggested as possible etiopathonegetic factors of hypertension in the elderly. Isolated systolic hypertension is considered to be a result of arterial stiffening which increases the pulse wave velocity and causes the characteristic aortic impedance modulus to increase. Evaluation of the elderly hypertensive involves accurate determination of the baseline blood pressure. Underestimation and overestimation of the real blood pressure can occur if the patient has the "auscultatory hole", pseudohypertension and the "white-coat" hypertension. Recently published results from three clinical trials - SHEP, STOP and MRC have shown that the isolated systolic hypertension as well as the systolodiastolic hypertension of the elderly should be treated, even in patient over the age of 80 years. In SHEP, treatment has controlled the hypertension in 50% of highly-selected hypertensive subjects and there was a stistically significant reduction in cerebrovascular and cardiac events. Low doses of diuretics and beta-blockers were effective in controlling arterial hypertension of these patients. The present article discuss the benefits of the drug treatment of hypertension in the elderly, the factors that potentially might contribute to the increased risk of pharmacological treatment in the elderly, and decision analisys for the prescription of calcium antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors to this population.

Key-words: hypertension in the elderly, clinical and epidemiological aspects, promises and problems of the treatment.

Seção de Hipertensão, Metabolismo e Nutrição, Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência:

Dr. Emílio Antonio Francischetti

Rua Voluntários da Pátria, 329/603 - Cep 22270-000

Rio de Janeiro, RJ.

Recebido: 30/03/93

Acelto: 30/04/93

"É óbvio que o limite da idade que caracteriza o idoso - 60 ou mais anos, não passa de uma convenção porque, na realidade, abaixo dele há muitas pessoas que apresentam acentuados sinais de envelhecimento e acima dele há pessoas que se conservam em boa saúde, física e mental".

Américo Piquet Carneiro

INTRODUÇÃO

No início do século, o percentual de brasileiros que alcançava os 60 anos, nas condições de mortalidade da época, era apenas 25%. Em 1950, este percentual aumentou para 35%, em 1960 para 50% e, atualmente, aproxima-se dos 70%¹. Esta última estimativa já integra uma etapa de transição demográfica que se caracteriza pela continuidade da diminuição da mortalidade e o início da queda da natalidade. Em relação a população com mais de 60 anos, espera-se que a participação desse grupo no total de habitantes cresça progressiva (6,1%, em 1980; 7,2% em 1990; e 8,3% no ano 2000) e lentamente. No entanto, a partir do final do século as alterações ocorrerão rapidamente prevendo-se que os indivíduos de 60 anos ou mais alcancem o percentual de 15,1% da população total no ano 2025 ou seja 35 milhões². Caso se confirme as hipóteses levantadas a pirâmide populacional do Brasil terá então uma forma retangular a semelhança do que se observa em países desenvolvidos.

As características demográficas de países desenvolvidos mostram que no ano 2025 o Reino Unido terá aproximadamente 14 milhões de indivíduos com mais de 60 anos dos quais 2 milhões terão mais de 80 anos, representando 26% de sua população. Estima-se, também, que na Europa como um todo, nessa mesma época, um quarto da população terá 60 anos ou mais³. Atualmente, nos Estados Unidos o número de pessoas com 65 ou mais anos vai além de 25 milhões, projetando-se uma população acima de 50 milhões para o ano 2040.

Presentemente, a população de 60 anos ou mais no Brasil está próxima a 10 milhões o que coloca o País entre os 10 com maior população de idosos do mundo. Isto em termos absolutos. Em números relativos porém o percentual é muito inferior ao de países desenvolvidos (Suécia, Inglaterra, Dinamarca e Alemanha Ocidental) que já em 1980 ultrapassavam em 20% da população geral seu percentual de idosos⁴.

O crescimento progressivo da população geriátrica é pois fenômeno global com importantes repercussões sócio-econômicas e de saúde pública. As doenças neoplásicas, psiquiátricas, metabólicas e cardiovasculares embora mais frequentes em indivíduos com mais de 60 anos, são sub-diagnosticadas ou reconhecidas tardiamente, o que interfere na intervenção efetiva e precoce com vistas ao seu controle ou possível reversão.

A hipertensão arterial é uma das causas mais importantes de mortalidade e morbidade por elevar substancialmente o risco de acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, doença isquêmica miocárdica e disfunção renal^{5,6}. Essa associação, porém, parece menos clara

na população de "velhos muito velhos" (acima de 80 anos) existindo inclusive uma relação negativa entre os níveis pressóricos e as taxas de mortalidade quando a idade for igual ou superior a 85 anos, os hipertensos vivendo mais que os normotensos⁷. Tal relação negativa provavelmente reflete a presença de doenças cardíaca, respiratória e neoplásica em indivíduos que são muito velhos e que tem pressão arterial baixa.

O National Heart, Lung and Blood Institute define como hipertensão sistólica isolada (HSI) aquela cuja pressão arterial sistólica (PAS) é igual ou superior a 160 mmHg e a pressão arterial diastólica (PAD) inferior a 90 mmHg; hipertensão sistolo-diastólica (HSD) aquela cuja PAS está acima da faixa compreendida entre 140 a 160 mmHg e a PAD acima de 90 mmHg⁸. O 5º Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure publica em Janeiro de 1993 uma nova classificação de pressão arterial para adultos acima de 18 anos em que consta quatro estágios de hipertensão e leva em conta também a presença ou ausência de lesões em órgãos-alvos e a coexistência de fatores de risco de moléstia cardiovascular⁹ (Quadro 1 e Quadro 2).

Quadro 1

Classificação da Pressão Arterial para adultos com 18 ou mais anos.

Média PAD mmHg	Média PAS mmHg			
	<120	120-129	130-139	>140
<80	ótima	normal	normal alta	alta
80-84	normal	normal	normal alta	alta
85-89	normal alta	normal alta	normal alta	alta
>90	alta	alta	alta	alta

Pressão Arterial ótima em termos de risco cardiovascular é a pressão sistólica inferior a 120 mmHg e a diastólica inferior a 80 mmHg. Contudo, níveis pressóricos baixos devem ser avaliados quanto à sua significância clínica. V JNC, 1993.

Quadro 2

Classificação dos níveis pressóricos de acordo com a média de duas ou mais leituras realizadas em duas ou mais visitas ao médico.

Categoria	Sistólica mmHg	Diastólica mmHg
Normal	<130	<85
Normal Alta	130-139	85-89
Hipertensão		
Estágio 1 (Média)	140-159	90-99
Estágio 2 (Moderada)	160-179	100-109
Estágio 3 (Severa)	180-209	110-119
Estágio 4 (Muito Severa)	>210	>120

Além de classificar a hipertensão de acordo com estágios o clínico deve especificar a presença ou ausência de doenças em órgãos-alvos e fatores de risco adicionais. Por exemplo, Estágio 1 de hipertensão com hipertrofia ventricular esquerda e diabetes. V JNC, 1993.

EPIDEMIOLOGIA

Os estudos epidemiológicos tem demonstrado nítida relação positiva entre os níveis de pressão arterial e as taxas de mortalidade por doença cardiovascular em hipertensos jovens, estendendo-se a associação até a faixa de 60-69 anos^{5,6}, sendo porém menos evidente após os 75¹⁰ e, como foi mencionado, tornando-se negativa após os 85 anos^{7,11}.

Os dados epidemiológicos demonstram também que as cifras de pressão sistólica são mais preditivas de doença cardiovascular futura que as diastólicas, embora ambas permaneçam como fatores de risco independentes. Por exemplo, os estudos de Framingham apontam que 42% dos acidentes vasculares cerebrais registrados em idosos do sexo masculino e 70% daqueles ocorridos em mulheres com mais de 60 anos podem ser diretamente atribuídos a hipertensão^{7,10}.

Quando se analisa todos os fatores de risco de moléstia cardiovascular os níveis de PAS aparecem como o maior fator de risco de doença cardiovascular neste grupo etário. Além disso, a redução da capacidade cognitiva e o desenvolvimento de demência por infartos múltiplos lacunares estão nitidamente associados ao controle inadequado da hipertensão do grupo geriátrico. Os estudos de Framingham mostram, também, que a hipertrofia ventricular esquerda tem grande prevalência na população idosa, correlaciona-se com a elevação dos níveis sistólicos e é um fator de risco para arritmias ventriculares e morte súbita^{10,12}.

Em 1988 os resultados do Hypertension in Elderly Patients (HEP) mostraram as repercussões de doença cardíaca pré-existente nas taxas de mortalidade e sua associação com níveis pressóricos.

O número de mortes atribuído a doença coronária delineou a chamada curva J, a menor taxa de mortalidade sendo registrada em indivíduos com PAS entre 160-179 mmHg¹³. Quando se excluiu do grupo analisado os idosos com fibrilação atrial, bloqueio átrio-ventricular, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio prévio, asma brônquica, diabetes ou qualquer outra doença grave, o aumento da mortalidade observado com os níveis tensionais mais baixos virtualmente desapareceu. Esses resultados indicam que a curva J aponta um fenômeno mais secundário que casual. Recentemente, os estudos de Framingham confirmaram tais achados mostrando que a associação em forma de J era peculiar aos indivíduos com história prévia de infarto do miocárdio¹⁴. A prevalência de hipertensão acima de 65 anos varia muito dependendo da raça, definição do que é hipertensão, número de mensurações e características do estudo. No Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP) a prevalência de hipertensão sistolo-diastólica em indivíduos com mais de 60 anos foi de 15% em brancos e 25% em negros¹⁵. Durante a fase de seleção do Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP),

a HSI foi registrada em 10% e 20% daqueles que tinham 70 e 80 anos, respectivamente¹⁶. Mais recentemente, esses percentuais se elevaram dramaticamente quando se adotou, de acordo com o National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)¹⁷, níveis de 140 mmHg de pressão sistólica e 90 mmHg de pressão diastólica como limites a partir dos quais se define alguém como hipertenso. Assim, a hipertensão está presente em 60 por cento de não-Hispânicos brancos, 71 por cento de não-Hispânicos negros, e 61 por cento de Mexicanos Americanos com 60 ou mais anos de idade.

No Brasil, um levantamento domiciliar para avaliar a morbidade populacional, realizado no Município de São Paulo por pesquisadores leigos submetidos a treinamento, mostrou dados em que a hipertensão arterial foi a principal moléstia registrada, tendo sido referida por 36% dos entrevistados com 65 ou mais anos de idade¹⁸.

ALGUNS ASPECTOS DA FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO NO IDOSO

A avaliação morfo-funcional do eixo cárdio-renal mostra que o idoso normotenso apresenta alterações do processo hipertensivo sem que níveis tensionais elevados sejam constatados. Daí a expressão "hipertensão muda" proposta para caracterizar tal situação¹⁹. Por outro lado, indivíduos jovens hipertensos podem exibir achados hemodinâmicos semelhantes aos do normotenso idoso admitindo-se ser a hipertensão clínica um processo de envelhecimento precoce e acelerado^{20,21}. Entre as semelhanças qualitativas da estrutura e função cardiovascular nos dois grupos pode-se apontar em ambos: 1. hipertrofia ventricular esquerda; 2. diminuição do enchimento diastólico do ventrículo esquerdo na proto-diástole, 3. uma maior inelasticidade vascular e impedância aórtica; 4. redução da sensibilidade do baro-reflexo; 5. menor sensibilidade às catecolaminas atribuída à diminuição da resposta beta-adrenérgica pós-sináptica do coração e vasos, e 6. um fluxo plasmático renal reduzido^{21,23}.

Contudo, em que pese tais semelhanças qualitativas entre o processo de envelhecimento e a hipertensão clínica há que se ressaltar que quando se avalia, em termos rigorosamente quantitativos os dois grupos contata-se, por exemplo, que o débito cardíaco do hipertenso jovem costuma ser maior que o do normotenso idoso. Além disso, o débito cardíaco não diminui necessariamente com a idade, a semelhança do que se observa em pacientes hipertensos²⁴. Nos hipertensos idosos a resistência vascular periférica está significativamente mais elevada que no grupo controle normotenso pareado por idade e sexo²¹. Outros estudos mostram que indivíduos com mais de 65 anos apresentam seu débito cardíaco em repouso, frequência cardíaca, volu-

me sistólico, fluxo plasmático renal e atividade plasmática de renina significativamente menores que os obtidos de hipertensos com menos de 42 anos²⁵.

Na análise desses dados algumas críticas precisam ser feitas. Por exemplo, a heterogeneidade das populações estudadas é tão marcante quanto as tendências estatísticas dessas variáveis.

As diferenças morfo-funcionais entre o hipertenso não idoso e o normotenso idoso sugerem também que a hipertensão essencial não é simplesmente um estado de envelhecimento precoce e acelerado ou que a velhice é uma forma muda, inexpressa numericamente, de hipertensão.

A heterogeneidade observada na estrutura e função cárdio-renal entre indivíduos idosos, hipertensos e normotensos, pode exteriorizar um processo de interação onde estão presentes o próprio envelhecimento, a doença, o estilo e hábitos de vida. Repetindo Edward Lakatta, investigador do Gerontology Research Center, e responsável por vários projetos subsidiados pelo National Institute of Health: "tais interações nos deixam perplexos e seu conhecimento encontra-se na infância, sendo possível que a doença e o estilo de vida tenham um impacto funcional maior que o processo de envelhecimento por se"²¹.

Sódio, renina e hipertensão do idoso

O aumento da resistência vascular periférica e a hipertensão que ocorre na população idosa tem sido atribuídos ao excessivo consumo de sódio na dieta pelas comunidades aculturadas do mundo ocidental²⁶. A atividade plasmática de renina guarda relação com o consumo de sódio e sua excreção urinária. O idoso hipertenso e normotenso tem, ambos, níveis de renina basal mais baixos que seus congêneres jovens embora a atividade da enzima vasopressora aumente várias vezes em condições de restrição salina demonstrando que o sistema mantém-se intacto com a idade, ainda que reajustado para um ganho diferente^{27,28}. Tem-se admitido também que a excreção renal de sódio é menor no idoso por conta, entre outras causas, de uma deficiência do eucosanóide vasodilatador PGE₂²⁹. A retenção inadequada de sódio estimularia a secreção do hormônio natriurético (ouabaina endógena) que, inibindo a Na⁺K⁺ATPase, provocaria aumento da natriurese, acúmulo de sódio nas células da musculatura lisa vascular e elevação dos níveis de cálcio intracelular graças a troca Na-Ca³⁰. O resultado seria um incremento do tônus vascular e da resistência periférica. Essa cascata de eventos explicaria a hipertensão de muitos idosos principalmente a de indivíduos sódio-sensíveis. A purificação e identificação da ouabaina endógena bem como a possibilidade de mensurá-la no plasma por radioimunoensaio e ELISA poderão comprovar a hipó-

tese de que inibidores da bomba de sódio estão não só associados a hipertensão como também podem causá-la³¹.

A hipertensão sistólica do idoso

Mesmo dentro de limites considerados normais a pressão sistólica se eleva com a idade. Tal aumento parece estar relacionado à diminuição da elasticidade arterial, em parte devido às modificações estruturais da camada média arterial (mudanças das características do colágeno e sua maior deposição, alterações da elastina, fibrose intersticial e calcificação) que se refletem em aumento da velocidade da onda de pulso³¹. A perda da elasticidade arterial está também associada ao aumento de tonsus arterial modulado pela troca Na-Ca e por neurotransmissores³⁰. Por ser a elasticidade arterial, o maior determinante da impedância arterial, a inelasticidade eleva a velocidade da onda de pulso causando reflexão de ondas originadas em sítios periféricos, em direção à aorta ascendente, no período da ejeção ventricular. A pressão continua se elevando, nas fases tardias do período de ejeção, o que incrementa, ainda mais, os níveis sistólicos³¹.

Elevação secundária da pressão sistólica em hipertensos idosos essenciais pode resultar de aumento, a longo prazo, da resistência vascular periférica. Isto explica o aumento desproporcional da pressão sistólica em relação a diastólica sendo, também, a causa de hipertensão sistólica isolada de idosos cuja resistência periférica está alteada, mas não excessivamente³².

AVALIAÇÃO DO HIPERTENSO IDOSO: ALGUNS PONTOS A CONSIDERAR

A avaliação do hipertenso idoso não difere essencialmente daquela estabelecida para o jovem com hipertensão essencial. A obtenção de níveis de pressão em condições basais, a procura de lesões em órgãos-alvo e a exclusão, em alguns casos, de hipertensão secundária são etapas que devem ser alcançadas na população geriátrica.

Quase metade dos idosos rotulados como hipertensos não o são, embora recebam drogas antihipertensivas, expondo-se a todas as desvantagens de um diagnóstico equivocado. Isto reflete a execução de propedêutica apressada e mal feita. A hipotensão ortostática se torna mais frequente a medida que o indivíduo envelhece. Esse diagnóstico só é feito com a mensuração cuidadosa da pressão nas posições deitada, sentada e em pé. A recomendação é particularmente importante para os que recebem hipotensores.

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) começa agora a ser indicada com mais frequência na

população geriátrica. A mensuração da pressão arterial no consultório pode superestimar os níveis daqueles portadores da hipertensão do jaleco branco. Aqui estaria uma das indicações para a MAPA principalmente para os que não apresentam lesões em órgãos-alvo já que a decisão de tratar ou não esses pacientes é as vezes difícil devido as dúvidas que ainda existem sobre os efeitos positivos da terapêutica antihipertensiva na prevenção de eventos cardiovasculares futuros.

A pseudohipertensão é achado propedêutico de mensuração tensional que o médico deve estar sempre alerta durante o exame do paciente idoso. A pseudohipertensão ocorre quando houver calcificação ou endurecimento da parede arterial e torna inacurada a determinação da pressão pelo método convencional indireto e não invasivo. O reconhecimento dessa condição se faz insuflando-se o manguito acima dos níveis sistólicos; se as artérias radial ou braquial permanecerem palpáveis o paciente pode ser um pseudohipertenso. É importante, também, que a pressão sistólica seja determinada pelo método palpatório durante a insuflação sendo preferível iniciar-se a desinsuflação a partir de valores 30-40 mmHg acima da pressão sistólica. Isto evitará o registro de valores falsamente baixos para a pressão sistólica em virtude do "buraco auscultatório". A maioria dos hipertensos idosos não tem uma doença básica para explicar seus níveis pressóricos elevados. A avaliação diagnóstica é a usual e não deve ir além das determinações do hematócrito, glicose e creatinina no sangue, dos níveis séricos de sódio e potássio e do eletrocardiograma. As seguintes situações contudo podem levantar a suspeita de hipertensão secundária: 1. hipertensão resistente a despeito da observância de tríplice terapia instituída racionalmente; 2. desenvolvimento de hipertensão severa ou acelerada; 3. hipopotassemia não relacionada ao uso de diuréticos e 4. sintomas sugestivos de feocromocitoma.

TRATAMENTO

A decisão de tratar

Há pelo menos 10 anos a comunidade médica de muitos países incluindo o Brasil já aceitava tacitamente a prescrição de drogas para controlar a hipertensão do idoso (sistólica ou sistolo-diastólica). A decisão de tratar fundamentava-se mais na opinião do especialista, na pressão exercida pela indústria farmacêutica, nas exigências da prática clínica e em observações, não científicas, de que o tratamento antihipertensivo controlava sintomas funcionais tais como tonteira, cefaléia e vertigem. Não havia, em verdade, resultados provenientes de estudos clínicos bem desenhados e que demonstrassem as vantagens de se tratar o paciente idoso.

A partir de 1991 aparecem, pela primeira vez, os resultados finais de 3 estudos - o Systolic Hypertension in the

Elderly Program (SHEP)³³, o Swedish Trial of Old Patients with Hypertension (STOP)³⁴ e o Medical Research Council Trial (MRC)³⁵ apontando, todos, para as vantagens do tratamento antihipertensivo na redução das taxas de mortalidade e morbidade de moléstias cardiovasculares como um todo e especificamente na redução do número de acidentes cérebro-vasculares e, também, na diminuição, muito clara, dos eventos coronários. No SHEP, o objetivo do tratamento foi reduzir a pressão sistólica abaixo de 160 mmHg, quando os níveis iniciais situavam-se entre 160 - 179 mmHg, ou abatê-la, pelo menos em 20 mmHg, quando as cifras iniciais estavam acima de 180 mmHg. O principal critério para se entrar no estudo foi a idade superior a 60 anos, cifras sistólicas persistentemente acima de 160 a 219 mmHg e PAD abaixo de 90 mmHg. No STOP, a idade variou entre 70 e 84 anos e incluiu-se homens e mulheres que tivessem PAS entre 180 e 230 mmHg, PAD de pelo menos 90 mmHg ou cifras diastólicas entre 105 e 120 mmHg, irrespectivamente dos níveis sistólicos. No MRC, o critério de inclusão selecionou indivíduos (homens e mulheres) entre 65 e 74 anos, PAS na faixa de 160 e 209 mmHg e PAD superior a 114 mmHg.

Os resultados desses protocolos estimularam o renascimento da controvérsia sobre o uso de diuréticos e beta bloqueadores no controle da hipertensão. A controvérsia evoluiu para a discussão polêmica quando no bojo dela reapareceram os argumentos contra os diuréticos e bloqueadores beta principalmente os efeitos deletérios sobre o metabolismo dos lipídeos e da glicose, as arritmias devido a hipopotassemia e, também, os riscos em se reduzir excessivamente a pressão arterial^{36,38}.

O SHEP, por exemplo, mostrou que os efeitos dos diuréticos e beta-bloqueadores sobre os níveis de colesterol e triglicerídeos tornam-se pouco importantes se doses baixas, mas dentro da faixa terapêutica (12,5 a 25 mg de Clortalidona e 25 a 50 mg de Atenolol), forem utilizadas. O estudo, também, não confirmou a maior prevalência de eventos coronários associados a redução da pressão diastólica. As conclusões do SHEP foram corroboradas pelos resultados do MRC e do STOP. Que se mencione que os três estudos foram realizados durante um longo período, apresentaram excelente qualidade metodológica e critérios de inclusão muito precisos. Do SHEP foram excluídos os pacientes com arritmia, bloqueio átrio-ventricular, história prévia de infarto do miocárdio e acidente cérebro-vascular, cirurgia de revascularização miocárdica, diabetes insulino-dependente, demência e alcoolismo.

Contraditoriamente, o aspecto mais criticável desses projetos foi quanto a casuística. Por ter sido rigorosamente caracterizada, os grupos de hipertensos selecionados acabaram por não representar a realidade da população que clínicos, geriatras e cardiologistas vêem em seus consultórios onde a maioria de indivíduos

Group. Five-year findings of the hypertension, detection and follow-up program. *JAMA* 1979; 242: 2562-2572

16. Hulley SB, Furberg CD, Durland B, et al: Systolic hypertension in the elderly program: antihypertensive efficacy of chlorthalidone. *Am J Cardiol* 1985;56:913-919.

17. Working Group on Primary Prevention of Hypertension. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Primary Prevention of Hypertension. *Arch Intern Med* 1993; 153: 186-208.

18. Ramos LR, Saad PM: Morbidade da população idosa. In: *O idoso na Grande São Paulo. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados*. 1990; 161-172.

19. Lakatta EG: Is normotensive aging of the cardiovascular system a muted form of hypertensive cardiovascular disease? In Messerli FH (ed): *Heart and Hypertension*. New York, York Medical, 1987; pg 161.

20. Devereux RB, Savage DD, Drayer JIM, et al: Left ventricular hypertrophy and function in high, normal and low renin form of essential hypertension. *Hypertension* 1982; 4: 524-530.

21. Lakatta EG: Mechanisms of Hypertension in the Elderly. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 780-790.

22. Messerli FH, Frohlich ED, Suarez DH: Borderline hypertension: Relationship between age, hemodynamics and circulating catecholamines. *Circulation* 1981; 64: 760-766.

23. Applegate WB: Hypertension in elderly patients. *Ann Intern Med* 1989; 110: 901-907.

24. Lakata EG: Cardiovascular System, In: Kent B, Butler (eds): *Human aging research: concepts and techniques*. Aging, vol 34. New York, Raven Press, pg 199.

25. Messerli FH, Sundgaard-Ruse R, Ventura HD, et al: Essential hypertension in the elderly: hemodynamics, intravascular volume, plasma renin activity, and circulating catecholamines levels. *Lancet* 1983; 2: 983-991.

26. Page LB: Epidemiologic evidence on the etiology of human hypertension and its possible prevention. *Am Heart J* 1976; 91: 527-533.

27. Buhler FR, Burkart F, Lutold BE, et al: Antihypertensive beta blocking action as related to renin and age: a pharmacologic tool to identify pathogenetic mechanisms in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1975; 36: 653-659.

28. Crane MG, Harris JJ: Effect of aging on renin activity and aldosterone secretion. *J. Lab Clin Med* 1976; 87:947-951.

29. Sowers JR: Hypertension in the elderly. *Am J Med* 1987; (suppl 1B): 1-4.

30. Blaustein MP: How salt causes hypertension: The natriuretic hormone - Na/Ca exchange - hypertension hypothesis. *Klin Wochenschr* 1985; 63 (suppl III): 82-81.

31. Hamlyn JM, Manunta P: Ouabain, digitalis-like factors and hypertension. *J Hypertens* 1992; 10 (suppl 7) S99-S111.

32. Hicker RB: Aging and hypertension: hemodynamics implications of systolic pressure trends. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31: 423-429.

33. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 225: 3255-3264.

34. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP: Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.

35. MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-412.

36. Kaplan NM: Systolic Hypertension in the elderly program (SHEP) and Swedish Trial in old patients with hypertension (STOP). The promises and potential problems. *Am J Hypertens* 1992; 5: 331-334.

37. Menard J, Day M, Chatellier G, Laragh JH: Some lessons from systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *Am J Hypertens* 1992; 5: 325-330.

38. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ: Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987; i: 581-584.

39. Harris T, Lipsitz LA, Kleinman JC, Cornoni - Huntley J: Postural change in blood pressure associated with age and systolic blood pressure. The National Health and Nutrition Examination Survey II. *J Gerontology* 1991; 46: M 159-M 163.

40. European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly: Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet* 1987; i: 1349-1354.

AS COMPLICAÇÕES DA HIPERTENSÃO ARTERIAL: CARDÍACAS, RENAI E ENCEFÁLICAS

Francisco Manes Albanesi Filho*, Frederico Ruzanny**, José Maurício Godoy***

Rio de Janeiro

RESUMO

As complicações cardíacas, renais e neurológicas da hipertensão arterial são apresentadas conforme suas manifestações clínicas onde fatores patogênicos, prognósticos e terapêuticos são analisados permitindo uma abordagem científica para a prevenção e tratamento destas complicações.

Palavras-chave: hipertrofia ventricular esquerda, nefrosclerose, doença cerebro-vascular.

SUMMARY: THE COMPLICATIONS OF ARTERIAL HYPERTENSION - CARDIAC, RENAL AND ENCEPHALIC.

The cardiac, renal and encephalic complications of arterial hypertension are presented accordingly to their clinical manifestations with an analysis of the pathogenetic, prognostic and therapeutic factors allowing a scientific approach for the prevention and treatment of these complications.

Key-words: left ventricular hypertrophy, nephrosclerosis, cerebrovascular disease.

Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Departamentos de Especialidades Médicas (Cardiologia* e Neurologia***) e Medicina Interna (Nefrologia**).

Endereço para correspondência:

Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ.

Disciplina de Cardiologia

Av. 28 de setembro, 77 - 2º andar - CEP 20551-330

At. Dr. Francisco M. Albanesi Filho

Rio de Janeiro, RJ

Recebido: 20/04/93

Aceito: 31/05/93

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença em que a elevação crônica da pressão arterial (PA) pode acarretar acometimento em órgãos-alvo (coração, rins e encéfalo). Esse envolvimento varia de indivíduo para indivíduo e depende da agressão produzida ou por efeito hemodinâmico direto (aumento da PA) ou pela aceleração da aterosclerose.

1 - COMPLICAÇÕES CARDÍACAS

Elas podem ser de duas naturezas: hipertensiva (depende direto da elevação da PA) ou aterosclerótica (de múltipla origem, embora a HA possa representar quantitativamente o fator de risco mais significativo conhecido). No quadro 1 listamos essas complicações: as hipertensivas poderão ser prevenidas pela redução da PA, enquanto nas ateroscleróticas a diminuição pode não ser suficiente na prevenção e na progressão do processo¹.

QUADRO 1

Complicações hipertensivas e ateroscleróticas da hipertensão arterial no coração

COMPLICAÇÃO	HIPERTENSIVA	ATEROSCLERÓTICA
CORAÇÃO	Hipertrofia ventricular esquerda insuficiência cardíaca	Insuficiência coronariana Morte súbita

1.1 - Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE)

A HVE é devida ao aumento da massa do ventrículo esquerdo (VE) e era considerada até alguns anos atrás, como forma de adaptação do VE à sobrecarga crônica da PA elevada². Entretanto pode não ser encontrada em alguns pacientes com HA grave e crônica³, além de ser observada em normotensos sem razão definida para o seu desenvolvimento⁴. Assim, a presença de HA não conduz necessariamente ao desenvolvimento da HVE, como também não constitui pré-requisito para o seu encontro². A prevalência da HVE aumenta com a idade, é duas vezes mais frequente em portadores de PA acima de 160/95 mmHg do que em normotensos, sendo mais comum em negros do que em brancos⁵.

O aumento da pressão do VE nos pacientes com HVE é distribuído de maneira uniforme a uma maior área da secção transversa do miocárdio, não alterando o estresse sistólico na parede do VE e o encurtamento da fibra, permanecendo o volume ejetado normal e a função

miocárdica compensada apesar da sobrecarga imposta ao VE⁶.

O VE hipertrofiado pode apresentar um desequilíbrio de seus componentes celulares, com hipertrofia miocítica desproporcional ao aumento da matriz colágena extracelular⁷, com remodelação dessa matriz com alteração progressiva do seu padrão, passando a predominar em sua composição os tipos I e IV⁸. A hipertrofia miocítica não é acompanhada por crescimento proporcional dos capilares (redução relativa em sua densidade)⁹, que pode ocasionar aumento da resistência vascular coronariana¹⁰, além de comprometer a perfusão para o subendocárdio¹¹, alterar a autoregulação coronária gerando diminuição na vascularização quando comparado ao miocárdio normal¹².

O coração da HA apresenta diminuição na reserva do fluxo coronário¹³, presente mesmo em pacientes sem HVE¹⁴, podendo ocasionar isquemia subendocárdica durante estresse e taquicardia¹². Essa isquemia de consumo torna o miocárdio mais sensível aos agentes adrenérgicos e é diferente da isquemia de oferta que ocasiona acidose e deprime a atividade mecânica cardíaca¹⁵. Ela pode resultar em sinais e sintomas de isquemia miocárdica mesmo na ausência de aterosclerose coronária¹².

A primeira alteração na função ventricular, mesmo nos casos com boa oxigenação miocárdica, ocorre na função diastólica, acarretando diminuição no relaxamento ventricular^{16,17}. O enchimento diastólico permanece preservado, graças ao aumento da participação da sístole atrial (enchimento ativo), que pode ser detectado pelo aumento da dimensão do átrio esquerdo no eletrocardiograma (ECG) e no ecocardiograma (ECO)¹⁶. O aumento da massa do VE ajuda manter a função sistólica normal, mesmo após aumento da pressão do VE, porém conduz a lentificação no enchimento do VE e à elevação da pressão diastólica final¹⁸.

Durante os estados que acarretam hipóxia miocárdica e isquemia de consumo, o coração com HVE poderá apresentar marcada disfunção diastólica (por insuficiente relaxamento) com contractilidade normal, podendo ocasionar edema pulmonar agudo¹⁹. O agravamento do relaxamento do VE piora o prognóstico dos pacientes com HVE, podendo desencadear arritmias supraventriculares (fibrilação atrial e taquicardia supraventricular), resultando na sobrecarga atrial esquerda, em decorrência das alterações diastólicas oriundas da hipertensão arterial ou de doença isquêmica associada^{5,16,17}.

Kannel²⁰ observou que apenas 33% dos homens e 21% das mulheres que apresentavam alteração eletrocardiográficas da repolarização ventricular atribuída a HVE, sobreviviam mais que cinco anos. O aumento da mortalidade pode também decorrer de arritmias ventriculares e morte súbita^{21,22}. As extrassístoles frequentes e/ou complexas são muito comuns principal-

mente entre os pacientes com HVE e distúrbios da repolarização²². Essas arritmias são devidas, além da isquemia miocárdica, a alterações bioquímicas, estruturais e eletrofisiológicas. O estiramento excessivo do miocárdio associado a distensão diastólica ou ao aumento do estresse sistólico à parede do VE, são fatores que contribuem para o aparecimento das arritmias²³. A participação metabólica, principalmente a hipocalcemia e hipomagnesemia pode também desencadear essa alteração, principalmente nos pacientes que usam diuréticos^{22,23}.

Estudos realizados em tecido cardíaco isolado de corações hipertrofiados compensados ou em insuficiência, demonstram aumento na duração do potencial de ação²⁴. Isto poderá resultar na heterogeneidade do período refratário em corações hipertrofiados durante o processo isquêmico regional, predispondo arritmias de re-entrada²⁴.

Em pacientes com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda e coronárias normais, foi observado que o número e a gravidade das arritmias ventriculares (de acordo com a classificação de Lown) é diretamente proporcional ao grau de espessamento da parede do VE²⁵.

Até o momento não existe consenso, em virtude do pequeno número de trabalhos utilizando análise mais criteriosa, para julgar se a regressão da HVE com ou sem alteração na função miocárdica, poderá ter algum impacto ao longo do tempo quanto à morbidade^{25,28}.

Provavelmente, deverá ter efeito benéfico, pois a HVE tem grande importância como fator de risco cardiovascular²⁶. A função sistólica é mantida normal após a reversão da HVE²⁷. Nos pacientes em que a medicação antihipertensiva é suspensa, mesmo após a regressão da HVE, poderá ocorrer súbita insuficiência cardíaca²⁷, porém Schulman et al²⁸ observaram que após suspensão da terapêutica, em paciente com regressão da HVE, o retorno dos níveis da PA igual ao período pré-tratamento, não ocasionou nenhuma alteração na função sistólica avaliada em repouso ou durante exercício leve.

A HVE afeta a função simpática aferente do coração²⁹; o tratamento e a reversão da HVE, conduzem à restauração dos reflexos autonômicos, constituindo fator adicional na melhora da função ventricular³⁰.

Os pacientes com acentuada HVE do tipo concêntrico, com função sistólica preservada, apresentam maior acometimento de órgãos-alvo (rim e retina)¹⁸. Já os pacientes com HVE de grau leve no ECO não exibem evidências de alterações renais. Entretanto, nos casos de acometimento renal encontramos grande prevalência de HVE³¹.

1.2 - Insuficiência Coronariana

A HA de longa duração acelera a aterosclerose

coronariana, além de continuar atuando no miocárdio, aumentando o consumo de oxigênio pelo coração. Assim, a doença aterosclerótica coronariana é a causa mais frequente de morte cardíaca nos pacientes com HA³². Os pacientes com HVE apresentam maior risco de desenvolverem eventos isquêmicos miocárdicos^{12,13,14,15}. A isquemia miocárdica está relacionada com maior incidência de distúrbios eletrofisiológicos³³, podendo ser responsável, nesses casos, pelo elevado número de morte súbita³⁴.

Aproximadamente 50% dos pacientes com HA e que apresentam prova de tolerância ao esforço positiva, não exibem alterações anatômicas obstrutivas na porção subepicárdica das artérias coronárias (teste falso positivo), sendo essas alterações decorrentes das modificações na perfusão miocárdica^{35,36}, e no aumento da resistência nos pequenos ramos coronarianos intramiocárdicos devido a HVE^{14,37}. Entre as provas de esforço falso-positivas ela é mais encontrada em hipertensos do que normotensos^{14,37}.

Nos casos associados de lesão aterosclerótica obstrutiva na porção subepicárdica, a diminuição da reserva e a perda da autoregulação coronariana, aumentam o impacto funcional sobre essas lesões, o que explica maior morbidade e mortalidade de casos de infarto agudo do miocárdio na presença de HVE^{35,38}.

A prova de tolerância ao esforço negativa para isquemia miocárdica em pacientes com HA, exclui o envolvimento coronariano obstrutivo grave^{36,38}.

Até o momento, não temos seguras evidências que na HVE induzida pela HA, ocorreria reversão das alterações da circulação coronariana. Tal fato porém foi bem documentado em ratos onde a diminuição da reserva coronariana foi revertida com o adequado controle da PA³⁹.

Existe dúvida quanto à eficácia da redução da PA diastólica a nível inferior a 90 mmHg, pois foi observado que a redução inferior a 85 mmHg aumentou a mortalidade por doença isquêmica coronariana (fenômeno da curva em J), talvez devido à diminuição da pressão de perfusão miocárdica.

1.3 - Insuficiência Cardíaca (IC)

A HA de longa duração e a não tratada podem evoluir para IC, além de exacerbarem as de outras origens⁴². Os pacientes não toleram os níveis elevados da PA (aumenta a pós-carga ou a impedância à ejeção do VE), entretanto a função ventricular e os sintomas clínicos melhoram acentuadamente com a redução e/ou normalização da PA.

A análise da função ventricular na fase inicial mostra que a função sistólica está preservada, porém poderemos encontrar a diminuição do enchimento ventricular diastólico, refletindo uma gama de eventos tais como: diminuição do relaxamento ventricular, redução da com-

placência, deposição e aumento do tecido colágeno alterado, anormalidades das proteínas contráteis ou do metabolismo intracelular do cálcio^{16,17}. O insuficiente enchimento do VE conduz ao aumento da pressão diastólica final do VE, sobrecarregando e alargando o átrio esquerdo e fazendo surgir as arritmias atriais⁴³. A IC sistólica em repouso é o último achado da HA complicada⁴⁴, apesar da reserva sistólica insuficiente durante o exercício físico poder ser mais comum do que o reconhecido⁴⁵.

2 - COMPLICAÇÕES RENAIS

Alterações renais são causa e consequência da hipertensão arterial.

As complicações renais da hipertensão podem ser classificadas em nefrosclerose benigna e maligna, na dependência de achados anatomopatológicos e/ou velocidade na redução da função renal. Nos pacientes hipertensos de longa data, as alterações observadas são de arteriosclerose e esclerose glomerular associada a uma disfunção renal de progressão lenta reconhecida como nefrosclerose benigna. A hipertensão arterial grave, acompanhada de insuficiência renal rapidamente progressiva, apresenta caracteristicamente necrose de arteríolas e capilares glomerulares, e constitui nefrosclerose maligna.

Os fatores determinantes do tipo de lesão renal podem ser resumidos em: nível da PA e duração da mesma. Assim, com raras exceções, a nefrosclerose maligna ocorre com níveis extremamente altos de pressão arterial e a nefrosclerose benigna se manifesta após vários anos de hipertensão arterial moderada. A passagem de nefrosclerose benigna para a maligna caracteriza a hipertensão acelerada. Nestes casos, hipertensos com disfunção renal discreta desenvolvem um agravamento rápido e se não tratados, evoluem para uremia.

As complicações renais na hipertensão apresentam frequência variável desde os relatos de Perera em 1955⁴⁶. Naquela época, pacientes hipertensos não tratados desenvolviam proteinúria em 42%, retenção azotada em 18% e uremia em 10%. Sete por cento evoluíam para forma de hipertensão maligna. Atualmente, com a maior difusão da terapia anti-hipertensiva, a frequência da hipertensão maligna caiu para 1%⁴⁷.

Na hipertensão benigna, o papel do tratamento na prevenção das alterações renais é controverso. Enquanto o controle da hipertensão tem sido relacionado à redução da mortalidade cardiovascular⁴⁸, o mesmo fenômeno parece não ocorrer com a nefrosclerose benigna onde, a despeito de melhor controle da PA, não se tem observado uma redução na incidência de insuficiência renal terminal secundária a esta doença⁴⁹. Nos EUA a incidência de nefrosclerose hipertensiva como causa de insuficiência renal terminal, tem se mantido

estável através dos anos ou apresenta um aumento relativo⁵⁰. Em cerca de 16% dos pacientes hipertensos observa-se progressivo deterioramento da função renal apesar do controle adequado da PA⁵¹. Os fatos relacionados associando evidências de progressão da disfunção renal, independente do controle da PA, permitem reintroduzir a questão da participação causal da hipertensão arterial na disfunção renal ou de uma patologia renal intrínseca como determinante desta disfunção e da própria hipertensão. Provavelmente diferentes agentes estão implicados na gênese da nefrosclerose benigna, uns claramente dependentes da PA e outros onde a hipertensão é apenas um fator contributivo. Atualmente esta distinção não pode ser feita.

2.1 - Alterações funcionais

Estudos em pacientes com hipertensão lábil ou pré-hipertensos demonstraram um aumento do fluxo plasmático renal e da filtração glomerular⁵². Estes achados ocorreriam paralelo ao aumento do débito cardíaco ainda com resistência vascular normal⁵³. Nestes pacientes, observa-se maior natriurese à sobrecarga salina, do que em indivíduos normais.

Uma vez estabelecida a hipertensão, observa-se redução do fluxo plasmático renal com manutenção do filtrado glomerular⁵⁴. A fração de filtração (relação entre filtrado glomerular e fluxo plasmático) aumenta e conseqüentemente, eleva a pressão oncótica do sangue que irriga os túbulos contornados proximais facilitando a reabsorção de sódio nestes segmentos. Também nesta fase pode-se observar natriurese exagerada à expansão volêmica aguda, quando comparada a indivíduos normotensos. Este fenômeno tem sido atribuído a um estado sub-clínico de expansão volêmica ou a transmissão da pressão arterial para a rede capilar renal reduzindo a reabsorção tubular e que desaparece com o controle da hipertensão.

A hiperuricemia, sem outra causa, ocorre em 1/3 dos pacientes e é considerada secundária a vasoconstricção renal^{55,56}.

O sedimento urinário, nas fases iniciais, não apresenta anormalidades, podendo apresentar cilindros granulosos e largos, nas fases de disfunção renal. Sedimento nefrítico ocorre na hipertensão maligna.

A microalbuminúria (acima de 25 ug/min) ocorre em hipertensos e precede o aparecimento de proteinúria⁵⁷. A proteinúria usualmente não ultrapassa 1 g/24h, entretanto pode chegar a níveis nefróticos (acima de 3g/24h), na presença de disfunção renal e na hipertensão maligna. A redução progressiva da filtração glomerular ocorre em pacientes hipertensos, embora indivíduos normotensos também apresentem queda da filtração glomerular em 10 ml, para cada década de vida, a partir da quarta. A velocidade do decaimento é maior nos hipertensos não

tratados, porém pode ser revertida com tratamento apropriado na maioria dos indivíduos. Nos pacientes com nefrosclerose diabética, a hipertensão arterial tem sido apontada como o fator acelerador mais importante da perda de função renal e nesta patologia tem-se observado os melhores resultados na proteção da função renal com o tratamento anti-hipertensivo⁵⁸.

2.2 - Alterações patológicas

As principais anormalidades ocorrem ao nível dos vasos e variam conforme o calibre da artéria e gravidade da hipertensão. Na nefrosclerose benigna, as artérias interlobulares apresentam espessamento fibroelástico da íntima, com reduplicação da lâmina interna que pode se apresentar como espiral. As arteríolas apresentam espessamento da parede por hipertrofia e/ou hiperplasia das células musculares lisas associada a um depósito hialino de aspecto homogêneo e eosinofílico. Esta alteração atinge principalmente a arteríola aferente e em menor intensidade a eferente⁵⁹. Este alargamento da parede muscular é denominado de arteríolosclerose e não apresenta especificidade, ocorrendo também, com o envelhecimento em indivíduos normotensos. Os glomérulos apresentam sinais de isquemia, variando de enrugamento e espessamento da membrana basal, redução de circunferência até atrofia e esclerose global consequente aos diferentes graus de oclusão da luz das artérias intra renais⁵⁹.

Na nefrosclerose maligna, as alterações pré-existentes da hipertensão podem se associar a lesões mais graves e características. Nas artérias interlobulares observa-se um espessamento da íntima ocasionado por camadas concêntricas de colágeno e de células denominado de endarterite fibrosa ou proliferativa, na dependência do predomínio fibroso ou celular. Ainda ocorre intensa proliferação elástica e focos de necrose fibrinóide. Nas arteríolas, o aspecto mais característico é a necrose fibrinóide que frequentemente se estende ao glomérulo. Em algumas ocasiões, ela está associada a um infiltrado inflamatório constituindo a arteriolite necrotizante. Podem-se observar trombos intra-arteriolares. A necrose de alças capilares pode se associar à crescente proliferação das células epiteliais da cápsula de Bowman associadas à invasão de macrófagos da circulação sanguínea⁵⁹.

A patogênese das lesões acima estaria relacionada ao aumento da pressão intravascular, que atuaria como estímulo primário para vasoconstricção arteriolar em um mecanismo de defesa da delicada rede capilar glomerular. Os mecanismos de vasoconstricção de origem primariamente miogênica, junto a fatores humorais autóctones ou circulantes, formariam os estímulos necessários para hiperplasia e hipertrofia das células e aumento da matriz da parede vascular. Entre os fatores humorais, destacam-se as catecolaminas e

serotonina que estimulam a proliferação das células da musculatura lisa vascular^{60,61}. Prostaglandinas e tromboxane podem participar do estímulo mitogênico assim como o IGF-I (insulin growth factor I), um fator de crescimento secretado pela célula muscular. Outro fator de crescimento é o PDGF (platelet derived growth factor) cuja liberação, depende de ativação plaquetária. Esta ativação pode originar-se da lesão local do endotélio causada pela hipertensão.

O aumento da pressão intra-luminal força a transmigração de lipoproteínas e proteínas (inclusive fibrinogênio), para o interior da parede vascular, acelerando o processo de arteriosclerose e explicando o aspecto mucóide e fibrinóide das arteríolas na hipertensão maligna.

A ruptura dos mecanismos de defesa e a transmissão da hipertensão arterial para os capilares glomerulares, pode determinar a transudação de proteínas plasmáticas para o mesângio, com consequente esclerose glomerular, à semelhança do mecanismo de hiperfluxo proposto para progressão da doença renal em rins remanescentes⁶².

Tratamento:

Fundamentalmente consiste em normalizar a pressão arterial. Quando as lesões estruturais já existem, a normalização da PA resulta em um decréscimo do fluxo plasmático renal que se associa a um agravamento da função renal. Esta piora costuma ser transitória e se recupera em algumas semanas. Pacientes com hipertensão maligna, em insuficiência renal necessitando de diálise, podem recuperar alguma função renal, suficiente para prescindir tratamento dialítico, mesmo após vários meses.

As diferenças farmacológicas entre os vários anti-hipertensivos fornecem uma interessante discussão de base teórica, que entretanto não deve se afastar do seu objetivo principal de normalizar a PA.

Entre os beta-inibidores tem-se defendido as vantagens do labetalol com ação anti-alfa, em oposição ao propranolol que tem sido associado à discreta redução da filtração glomerular tida como irreversível por alguns⁶³.

Os bloqueadores de canais de cálcio teriam um papel protetor renal contra isquemia e contra o aumento do cálcio citosólico, portanto benéfico nas circunstâncias presentes na hipertensão arterial. Outros autores, atribuindo uma ação vasodilatadora predominantemente aferente preocupam-se com a possibilidade destes agentes facilitarem a transmissão da hipertensão para o glomérulo acelerando a esclerose glomerular⁶⁴.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) atuam ao nível da arteríola eferente e são os agentes de escolha. Estes agentes reduzem a pressão

arterial sistêmica e a resistência vascular renal pós glomerular, corrigindo o hiperfluxo e a hipertensão capilar glomerular e protegendo o glomérulo de futuros danos. Entretanto, pacientes com baixo fluxo plasmático renal, devido a estreitamento estrutural da rede vascular, podem apresentar queda acentuada da filtração glomerular com o uso dos inibidores da ECA. Nestes pacientes, o baixo fluxo plasmático é compensado por uma vasoconstrição da arteríola eferente, mediada pela angiotensina II, mantendo a pressão intra glomerular suficiente para ultrafiltração. Na ausência desta vasoconstrição, a diferença de pressão hidrostática entre as arteríolas aferente e eferente não é suficiente para gerar a filtração glomerular resultando em insuficiência renal. Portanto, a administração dos IECA em hipertensos com disfunção renal, deve ser acompanhada minuciosamente.

Os diuréticos têm sido propostos como um dos agentes iniciais para o tratamento da hipertensão. Nos pacientes com disfunção renal é bom lembrar que os tiazídicos perdem sua ação e os diuréticos de alça necessitam de doses maiores que as usuais. Todo cuidado deve ser tomado para evitar depleção volêmica e hipopotassemia. Elevação do ácido úrico é comum e não requer tratamento específico, exceto na gota ou valores acima de 14 mg/dl.

As demais drogas podem ser empregadas dentro das indicações habituais e todas aquelas com excreção renal, devem ser adaptadas ao nível da função renal. Um método prático de calcular a filtração glomerular pela creatinina sérica, utiliza a seguinte fórmula⁶⁵.

$$\text{DEPURAÇÃO DE CREATININA} = \frac{(140 - \text{IDADE}) \times \text{PESO}}{\text{CREATININA} \times 72}$$

Onde, idade em anos, peso em quilos, creatinina em mg/dl. Em mulheres o resultado deve ser multiplicado por 0,85.

Na tabela 1 encontram-se as principais medicações anti-hipertensivas de uso corrente e as adaptações em relação à taxa de filtração glomerular⁶⁶.

No tratamento da hipertensão arterial com comprometimento renal as seguintes regras práticas são úteis: Nos pacientes com proteinúria, os IECA são as drogas de preferência, sempre com cuidadoso acompanhamento dos níveis de potássio e de creatinina sérica. Na hipertensão maligna a PA deve ser reduzida de modo rápido, nas primeiras 24-48 horas, para 160/110 mmHg, a seguir lentamente para diastólica de 100 mmHg, acompanhando-se cuidadosamente as funções neurológica, coronariana e renal. Se sobrevier um quadro de insuficiência renal (com diastólicas acima ou igual a 120 mm Hg) deve-se persistir com a terapia anti-hipertensiva e corrigir a insuficiência renal, com métodos adequados inclusive de depuração extra-renal. Os vasodilatadores

primários (minoxidil, hidralazina) promovem retenção de sódio e devem ser utilizados com diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio podem causar hiperpotassemia em pacientes com insuficiência renal moderada (creatinina sérica em torno de 4 mg/dl) ou grave.

TABELA 1
CORREÇÃO DAS DOSES DE ANTI-HIPERTENSIVOS NA INSUFICIÊNCIA RENAL:

MEDICAMENTO	Dcr>50	Dcr=10-50	Dcr<10	OBS
DIURÉTICOS				
THIAZÍDICOS	INALTERADO	INALTERADO	NEFICAZ	
FUROSEMIDA	INALTERADO	DOBRAR (D)	DOBRAR/	
			TRIPlicAR (D)	
BUMETANIDA	INALTERADO	DOBRAR (D)	DOBRAR/	
			TRIPlicAR (D)	
ESPIRONO-LACTONA	INALTERADO	DOBRAR (I)	EVITAR	HIPERCALEMIA
BLOQUEADORES DE CÁLCIO				
NIFEDIPINA	INALTERADO	INALTERADO	INALTERADO	
DILTIAZEM	INALTERADO	INALTERADO	INALTERADO	
VERAPAMIL	INALTERADO	INALTERADO	INALTERADO	
NIMODIPINA	INALTERADO	INALTERADO	INALTERADO	
BLOQUEADORES BETA-ADRENÉRGICOS				
PROPRANOLOL	INALTERADO	INALTERADO	INALTERADO	
ATENOLOL	INALTERADO	REDUZIR 50% (D)	REDUZIR 75% (D)	
NADOLOL	INALTERADO	REDUZIR 50% (D)	REDUZIR 75% (D)	
PINDOLOL	INALTERADO	REDUZIR 50% (D)	REDUZIR 75% (D)	
INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO				
CAPTOPRIL	INALTERADO	INALTERADO	REDUZIR 50% (D)	HIPERCALEMIA
ENALAPRIL	INALTERADO	REDUZIR 25% (D)	REDUZIR 50% (D)	HIPERCALEMIA
LISINOPRIL	INALTERADO	REDUZIR 25/50% (D)	REDUZIR 50/75% (D)	HIPERCALEMIA
OUTROS				
HIDRALAZINA	I = 8/12 H	I = 8/12 H	I = 12/18 H	
MINOXIDIL	INALTERADO	INALTERADO	INALTERADO	IRC/PERICARDITE?
PAZOSIN	INALTERADO	INALTERADO	INALTERADO	
CLONIDINA	INALTERADO	INALTERADO	INALTERADO	
GUANABENZ	INALTERADO	INALTERADO	INALTERADO	
METILDOPA	INALTERADO	I = 9/18 H	I = 12/24 H	

Dcr = Depuração de creatinina, (D) = DOSE, (I) = INTERVALO

3 - COMPLICAÇÕES ENCEFÁLICAS

A HA é o fator mais importante no desencadeamento da doença cerebrovascular (DCV), aumentando em até sete vezes o risco de aterotrombose, crescendo proporcionalmente em relação à elevação da PA, em especial à da sistólica.

A despeito das variações circadianas da PA, a pressão na rede arteríolo-capilar do encéfalo mantém-se constante. Nos normotensos, as artérias penetrantes e arteríolas do sistema nervoso central (SNC) ajustam seu calibre em resposta às oscilações da PA. Este fenômeno é conhecido como autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC)⁶⁷. A curva de autorregulação apresenta dois pontos críticos: 55 e 155 mm Hg, entre

os quais o FSC mantém-se invariável. Logo, quando a PA cai abaixo do limite inferior, ocorrerá inadequada perfusão e consequente isquemia. Já quando esta ultrapassa o limite mais alto, a resistência das arteríolas pode ser vencida, com transudação de fluido, diapedese de células do sangue para o espaço extracelular e áreas de vasoespasmio intenso.

Os pacientes com HA crônica, têm sua curva de autorregulação desviada para a direita, ou seja, os pontos críticos tornam-se mais elevados. Logo, a rápida redução da PA nesses enfermos pode determinar infarto encefálico por inadequada perfusão tissular.^{68,69}

As complicações cerebrovasculares da HA incluem: aceleração do processo de aterosclerose, microangiopatia focal, microangiopatia difusa, hemorragia intraparenquimatosa e encefalopatia hipertensiva.

3.1 - Aceleração da aterogênese

A aterosclerose (AE) é sabidamente a causa maior dos infartos encefálicos (IE), ataques isquêmicos transitórios (AIT) e déficits neurológicos isquêmicos reversíveis (DNIR). Essa danificação é baseada na duração dos sinais e dos sintomas. O termo AIT é utilizado para descrever episódios de déficit neurológico focal, secundários ao suprimento inadequado de sangue e que ocorrem subitamente, com resolução total dentro de 24h. Em realidade, a maioria dos episódios cursa em tempo bem menor. Dyken et al⁷⁰, observaram que a duração média dos AIT oriundos do sistema carotídeo, era de 14 minutos e de 8 minutos para o vertebrobasilar. No primeiro grupo havia recidiva dentro de seis horas em 90% dos casos, enquanto que no último, em duas horas para o mesmo percentual.

Devido à observação através de fundoscopia ocular, de material fibrinóide, plaquetas de cristais de colesterol nas artérias da região, acredita-se que microembolia simile se aloje nos vasos intracranianos temporariamente. Em alguns pacientes, a causa primária de AIT pode ser secundária ao espasmo dos vasos de menor resistência, ao invés de tromboembolismo⁷¹.

Os AIT são observados, mais amiúde, nos indivíduos de raça branca, possivelmente devido à grande prevalência de AE na mesma população. Os homens são afetados cerca de duas vezes mais e o início dá-se, habitualmente, entre os 50 e 70 anos de idade.

Aproximadamente 90% dos AIT ocorrem no território carotídeo⁷², sendo o achado mais comum amaurosis fugax⁷³ com ou sem hemiparesia contralateral. O sistema vertebrobasilar contribui com 7% do total e as manifestações cardinais incluem: diplopia, ataxia, vertigem, disartria, hemi ou tetraparesia e anormalidades dos campos visuais e da vigília.

Ataques isquêmicos que excedem 24 horas, porém regredem em três ou quatro dias, são definidos como DNIR. Evidências apontam que tais eventos estão comumente ligados a infarto definido na tomografia computadorizada de crânio (TCC). Por outro lado, a ausência de lesão estrutural na TCC ligada aos AITs pode ser questionada. Awad et al⁷⁴, notaram irregularidades focais na TCC em 32% dos casos

de AIT e 77% quando o método complementar escolhido foi a ressonância nuclear magnética (RNM). Em outro trabalho, comparando AIT, DNIR e IE com pouco resíduo clínico, lesões isquêmicas focais, determinadas na TCC, foram encontradas em 25%, 25% e 35% dos pacientes, respectivamente⁷⁵.

Existe concordância universal de que, a distinção entre infarto e hemorragia, com subsídio clínico, é passível de erro. Utilizando a TCC como método diagnóstico de confrontação, Drury et al⁷⁶ atentaram que em torno de 25% das hemorragias encefálicas eram diagnosticadas como infarto. Visto que os AIT associam-se ao risco de IE em 6% ao ano, investigação rigorosa justifica-se na tentativa de diagnosticar fatores de risco tratáveis e mesmo, com a finalidade de confirmação de enfermidades isquêmicas, visto que outras entidades podem mimetizá-la⁷⁷⁻⁸⁰.

3.2 - Microangiopatia focal

Também conhecida como infarto lacunar, pode ser definida como pequena lesão encefálica cística subcortical, resultante de infarto isquêmico, geralmente acometendo as artérias penetrantes, de diâmetro compreendido entre 100 e 400 micra. Dependendo da raça e da existência de HA, essa variedade de infarto representa 10 à 30% de todas as DCV.

Em dois terços dos casos a HA é a doença de base, ocasionando depósito de fibrina no endotélio, resultando em lipohialinose, que enfraquece a parede arteriolar. O vaso torna-se tortuoso, podendo ocorrer dissecação da íntima e formação de microaneurismas com infarto secundário. Esse, após fagocitose do tecido necrótico, dá origem a cavidade residual (lacuna)⁸¹.

Nem todas as lacunas resultam em sinais e sintomas reconhecidos. Em algumas instâncias elas são encontradas acidentalmente na TCC, RNM ou durante a necropsia. Seis síndromes características são descritas na literatura e foram reunidas no quadro 2, obedecendo à ordem de maior ocorrência.

QUADRO 2

QUADRO CLÍNICO DOS INFARTOS LACUNARES

SÍNDROME (I.L.)	TOPOGRAFIA DA LESÃO	QUADRO CLÍNICO
Motora pura	braço anterior da cápsula interna ou ponte contralateral	hemiplegia motora sem alterações sensitivas, visuais ou da linguagem
Disartria mão inábil	ponte contralateral	disartria, paresia facial e do hipoglosso supranucleares, discreta disfagia e perda dos movimentos finos da mão.
Sensitiva-pura	núcleo ventral posterior do tálamo contralateral	hemihipoestesia com parestesias
Sensitivo motora	coroa radiada ou braço posterior da cápsula interna adjacente ao tálamo contralateral	hemiplegia sensitivo-motora com parestesias e na ausência de alterações visuais ou da linguagem.
Hemiplegia atáxica	entre a cápsula interna e a porção ventral da ponte contralateral	ataxia e paresia, em especial, nos membros inferiores.
Distúrbios movimento	núcleos da base contralaterais	hemioréa ou hemibalismo ou hemiparkinsonismo (dependendo do sítio da lesão).

A TCC e/ou a RNM são os métodos mais usados para o diagnóstico. Outrossim, eles podem não detectar lesões, se as imagens forem obtidas precocemente ou se as lacunas forem menores do que 3 mm de diâmetro. Portanto, nova avaliação por imagem deverá ser efetuada após cinco a sete dias.

3.3 - Microangiopatia difusa

Binswanger, em 1894, descreveu caso de enfermo com hemiparesia sensitivo-motora, disfasia e hemianopsia homônima, que desenvolveu quadro de demência progressiva⁸². No exame post mortem, foi observada acentuada atrofia difusa subcortical, associada à AE de grau importante nos grandes e pequenos vasos da mesma região. Desmielinização, rarefação axonal, espongirose e gliose disseminadas foram também descritas.

Diversos pacientes apresentados em revisão recente⁸³ foram sobreditsos como portadores de doença de Binswanger. Esta leucoencefalopatia aterosclerótica é secundária à hipoperfusão subaguda, em especial nas áreas subcorticais e com predileção pela população de hipertensos (80 à 100%).

Estudos com tomografia por emissão de pósitrons (PET) realizados em tais doentes, mostraram redução acentuada do FSC, particularmente nos que apresentavam-se demenciados⁸⁴.

O sintoma cardinal é a demência progressiva em 96% dos casos. Déficits neurológicos focais são observados amiúde. O início dá-se por volta da quinta década, havendo, todavia, descrição de casos de surgimento precoce. Não tem predileção por raça ou sexo.

Tratamento da doença cerebrovascular isquêmica

Durante o infarto cerebral, a autorregulação é perdida, tornando importante a monitorização da PA. Não é incomum a elevação desta durante as primeiras horas do ictus, havendo tendência a normalização dos níveis tensionais após poucos dias sem tratamento^{85,86}. O tratamento da HA no curso da DCV deve atentar para os seguintes pontos:

a) se órgãos vitais estão comprometidos; b) se a pressão diastólica for igual ou ultrapassar a 130 mm Hg; c) se, por ventura, a isquemia encefálica for secundária à dissecação aórtica⁸⁷.

Outra complicação potencial após DCV é o aparecimento de trombose venosa profunda (TVP), que ocorre em até 75% dos pacientes com himiplegia maciça⁸⁸. Administração de heparina em baixas doses, por via subcutânea, reduz de modo significativo o risco de TVP e embolia pulmonar⁸⁸.

Fator extremamente comum de deterioração e morte precoce nos primeiros sete dias após DCV aguda é o edema cerebral. Este desenvolve-se dentro de várias horas após o insulto vascular, atingindo pico máximo entre 24 e 96 horas. Tal fenômeno, é inicialmente, do tipo citotóxico e posteriormente vasogênico. O último é devido à quebra da barreira hemato-encefálica, enquanto o primeiro ocorre por disfunção metabólica intra-neuronal⁸⁹.

A terapia com manitol, isolado ou em associação com furosemda, tem sido indicada, exceto nos casos de hemorragia intraparenquimatosa, visto que seu uso pode aumentar a área de sangramento. Já os corticosteróides não provaram eficácia no tratamento do edema de etiologia vascular. A hiperventilação induzida, mantendo-se a PaCO₂ entre 25 e 30 mmHg, ainda permanece como o melhor método de tratamento.

3.4 - Hemorragia intraparenquimatosa

A HA é a causa mais frequente de hemorragia intraparenquimatosa (HIP), apesar dos mecanismos pelos quais esta provoca sangramento estarem sujeitos a contínua discussão. Este pode ser resultante de ruptura de arteríola, capilar ou veia. Além disso, o vaso comprometido deve estar frágil, tanto por efeito da HA como da AE.

Na maioria dos casos, a hemorragia origina-se no território das artérias penetrantes, algumas das quais adentram no encéfalo perpendicularmente. Nos indivíduos sadios as artérias pequenas possuem espessa camada muscular. Com a influência da HA e AE, elas tornam-se tortuosas e achatadas, há ruptura ou herniação da íntima, determinando a formação de aneurisma ou microdissecção. A HA crônica também pode provocar aparecimento de microaneurismas esféricos, de cerca de um milímetro de diâmetro, interpostos ao longo do trajeto vascular. Charcot & Bouchard os descreveram como dilatações endoteliais através de zonas de fragilidade da média⁹⁰.

Em sua grande maioria, os HIP se iniciam como um hematoma líquido que diseca através dos tratos, comprimindo o tecido adjacente. O encéfalo edemacia, o tecido normal é rachado e infarto secundário se instala. Outrossim, o sangramento pode parar se o vaso se contrai ou caso o coágulo atue como tampão hemostático.

A apresentação clínica evidencia certos achados que refletem a presença de massa intraparenquimatosa rapidamente em expansão, com cefaléia, vômitos e depressão da consciência. Outro dado importante das HIP, durante sua fase de instalação, é a tendência a produzir progressão gradual do déficit neurológico,

tornando difícil a sua diferenciação clínica dos "stroke in evolution". O quadro 3 sumariza as HIPs conforme o território acometido e por ordem de maior ocorrência.

QUADRO 3
Quadro clínico das hemorragias intraparenquimatosas

TOPOGRAFIA DA H.I.P.	QUADRO CLÍNICO
Putâmen	hemiplegia, hemihipoestesia, hemianopsia homônima, desvio do olhar conjugado para o território do sangramento, afasia (no caso de lesão do hemisfério dominante)
Tálamo	semelhante à anterior, exceto pelos achados neuro-oftalmológicos que incluem: paralisia do olhar vertical superior com tendência a desvio para baixo e mióse bilateral fotorreagente
Caudado	discreta hemiparesia, rigidez de nuca devido à ruptura frequente para o ventrículo lateral
Cerebelo	vertigem de início abrupto, ataxia da marcha, sinais e sintomas incipientes de hipertensão intracraniana, paralisia do abducente com ou sem oftalmoplegia internuclear, paralisia facial periférica
Ponte	tetraparesia ou hemiparesia, postura decerebrada uni ou bilateral, oftalmoplegia horizontal, pupilas puntiformes, alterações respiratórias e da consciência

3.5 - Encefalopatia hipertensiva

A encefalopatia hipertensiva (EH) caracteriza, segundo Kawano et al ⁹¹, termo obsoleto utilizado para definir síndrome heterogênea caracterizada por sinais equívocos, tais como cefaléia aguda, distúrbios da consciência crises convulsivas e anomalias visuais. Em verdade, essa síndrome está associada à disfunção encefálica difusa e, a menos que seja tratada imediatamente, sua evolução é fatal.

Existem dois conceitos que podem explicar a fisiopatologia da EH. O mais aceito deriva da sobrecarga imposta, pela PA elevada, à resistência da rede vascular do SNC, determinando transudação de fluido, extravasamento de células para o espaço extracelular e vasoespasmismo disseminado. O outro, baseia-se na teoria da "quebra da autorregulação com vasodilatação cerebral forçada". Nesse caso, haveria elevação paradoxal do FSC quando a PA ultrapassasse o limite superior da curva ⁹².

Tratando-se de situação de emergência, na grande maioria dos casos, exames de emergência são dispensáveis. A neuroimagem (TCC e/ou RNM) pode ser normal ou apontar para a presença de edema cerebral difuso que desaparece com a resolução do quadro clínico. Sumarizamos, no Quadro 4, os fármacos utilizados habitualmente para o tratamento da EH.

QUADRO 4
Tratamento da encefalopatia hipertensiva

DROGA	DOSE	INÍCIO DA AÇÃO	OBSERVAÇÕES
Nitroprussiato de sódio	50/100mg/l infusão contínua	imediate	iniciar com a menor dose, verificando a PA a cada minuto; ajustar individualmente
Diazóxido	300/600 mg EV	3 min	doses subsequentes serão ajustadas conforme a necessidade
Furosemida	40/80 mg EV	20 min	

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplan N M - *Systemic Hypertension: Mechanism and diagnosis in: Braunwald E ed, Heart Disease, 4th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1992; 871 - 851.*
2. Weber JR - *Left ventricular hypertrophy: importance. Am Heart J, 1988; 116: 272-279.*
3. Savage D - *Overall risk of left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension. Am J. Cardiol, 1987; 60: 81-121.*
4. Drayer J, Gardin J, Brewer D, Weber M - *Disparate relations between blood pressure and left ventricular hypertrophy. Hypertension, 1987; 95 (suppl 1): 1161 - 1164.*
5. Kannel WB, Gordon T, Offutt D - *Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in The Framingham Heart Study. Ann Intern Med, 1969; 71: 89-105.*
6. Lorell BH, Grossman W - *Cardiac hypertrophy: the consequences for diastole. J Am Coll Cardiol, 1987; 9: 1189-1193.*
7. Jalil JE, Doering CW, Janicki JS, Pick R, Shroff SG, Weber K T - *Fibrillar Collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. Circ Res 1989; 64: 1041-1050.*
8. Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, Pick R, Chen RM, Bashey RI - *Collagen remodeling of the pressure overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium. Circ Res, 1988; 62: 757-765.*
9. Harrison DG, Barnes DH, Hiratzka LF, Eastham CL, Kerber RE, Marcus ML - *The effect of cardiac hypertrophy on the coronary collateral circulation. Circulation, 1985; 71: 1135-1145.*

10. Bache RJ, Alyono D, Sublett E, Dai XZ - Myocardial blood flow in left ventricular hypertrophy developing in young and adult dogs. *Am J Physiol*, 1986; 251: H 949 - H 956.
11. Rembert JC, Kleinman LH, Fedor JM, Wechsler AS, Greenfield JC - Myocardial blood flow distribution in concentric left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*, 1978; 62: 379-386.
12. Marcus ML, Harrison DG, Chilian WM et al - Alterations in the coronary circulation in hypertrophied ventricles. *Circulation*, 1987; 75 (suppl.1): 119-125.
13. Opher D, Mall G, Zebe H et al - Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation*, 1984; 69: 1-7.
14. Brush Jr J, Cannon RO, Schenke BA et al - Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*, 1988; 319: 1302-1307.
15. Apstein CS, Grossman W - Opposite initial effects of supply and demand ischemia on left ventricular diastolic compliance the ischemia - diastolic paradox. *J Mol Cell Cardiol*, 1987; 19: 119-128.
16. Dreslinki GR, Frohlich ED, Dunn FG, Messerli FH, Suarez DH, Reisin E - Echocardiographic diastolic ventricular abnormality in hypertensive heart disease: atrial emptying index. *Am J Cardiol*, 1981; 47: 1087-1090.
17. Fouad FM, Slominski JM, Tarazi RC - Left ventricular diastolic function in hypertension: relation to left ventricular mass and systolic function. *J Am Coll Cardiol*, 1984; 3: 1500-1506.
18. Blake J, Devereux RB, Herrold EM et al - Relation of concentric left ventricular hypertrophy and extracardiac target organ damage to supranormal left ventricular performance in established essential hypertension. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 246-252.
19. Plehn JF, Lotvin A, Apstein CS - Life-threatening pulmonary edema due to left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation*, 1987 (suppl IV): 411.
20. Kannel WB - Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J Hypertens*, 1991; 9 (suppl 2): 53-59.
21. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, Dunn FG, Frohlich ED - Hypertension and sudden death: increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med*, 1984; 77: 18-22.
22. Levy D, Anderson KW, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP - Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol*, 1987; 60: 560-565.
23. Hansen DE, Craig CS, Hondeghem LM - Stretch-induced arrhythmias in the isolated canine ventricle. Evidence for the importance of mechanoelectrical feedback. *Circulation*, 1990; 81: 1094-1105.
24. Kohya T, Kimura S, Myerburg RJ, Bassett AL - Susceptibility of hypertrophied rat hearts to ventricular fibrillation during acute ischemia. *J Mol Cell Cardiol*, 1988; 20: 159-168.
25. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, Lizo Y - Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 1277-1282.
26. Dunn FG, Ventura HO, Messerli FH, Kobrin I, Frohlich ED - Time Course of regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with atenolol. *Circulation*, 1987; 76: 254-258.
27. Balogun MO, Dunn FG - Systolic and diastolic function following regression of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Hypertens*, 1991; 9 (suppl 2): S 51- S 55.
28. Schulman SP, Weiss JL, Becker LC et al - The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. *N Engl J Med*, 1990; 322: 1350-1356.
29. Shepherd JT, Mancia G - Reflex control of the human cardiovascular system. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 1986; 105: 1-99.
30. Giannattasio C, Cattaneo BM, Seravalle G, Grassi G - Left ventricular hypertrophy and the cardiogenic reflex in man. *J Hypertens*, 1991; 9 (suppl 2): S 43-S 50.
31. Kobrin I, Frohlich ED, Ventura HO, Messerli FH - Renal involvement follows cardiac enlargement in essential hypertension. *Arch Intern Med*, 1986; 146: 272-276.
32. Kannel WB - Hypertension, blood lipids and cigarette smoking as corisk factors for coronary heart disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1978; 304: 128-134.
33. Martins JB, Kim W, Mafcus ML - Chronic hypertension and left ventricular hypertrophy facilitate induction of sustained ventricular tachycardia in dogs 3 hours after left circumflex coronary artery occlusion *J Am Coll Cardiol*, 1989; 14: 1365-1373.
34. Koyanagi S, Eastham G, Mafcus ML - Effects of chronic hypertension and left ventricular hypertrophy on the incidence of sudden cardiac death after coronary artery occlusion in conscious dogs. *Circulation*, 1982; 65: 1192-1197.
35. Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, von Dohlen TW, Prisant LM - Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 43-51.
36. Wasserman AG, Katz RJ, Varghese PJ et al - Exercise radionuclide ventriculographic responses in hypertensive

patients with chest pain. *N Engl J Med*, 1984; 311: 1276-1280.

37. Klepzig M, Eisenlohr H, Steindl J, Schmiebusch H, Strauer BE - Media Hypertrophy in hypertensive coronary resistance vessels. *J. Cardiovasc Pharmacol*, 1987; 10 (suppl 6): S 97 - S 102.

38. Inou T, Lamberth Jr WC, Koyanagi S, Harrison DG, Eastham CL, Marcus CL - Relative importance of hypertensive after coronary occlusion in chronic hypertensive dogs with LVH. *Am J Physiol*, 1987; 253: 1148-1158.

39. Ioyama S, Ito N, Kuroha M, Takishima T - Complete reversibility of physiological coronary vascular abnormalities in hypertrophied hearts produced by pressure overload in the rat. *J Clin Invest*, 1989; 84: 288-294.

40. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ - Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet*, 1987; 1: 581-584.

41. Alderman MH, Ooi WL, Madhavan S, Cohen H - Treatment - induced blood pressure reduction and the risk of myocardial infarction. *JAMA*, 1989; 262: 920-924.

42. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, McKee PA, Feinleib M - Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham Study. *N Engl J Med*, 1972; 287: 781-787.

43. Tarazi RC, Frohlich ED, Dustan HP - Left atrial abnormality and ventricular prejection period in hypertension. *Dis Chest*, 1969; 55: 214-218.

44. Frohlich ED, Tarazi RC, Dustan HP - Clinical Physiological correlations in the development of hypertensive heart disease. *Circulation*, 1971; 44: 446-455.

45. Wasserman AG, Katz RJ, Varghese PJ et al - Exercise radionuclide ventriculographic responses in hypertensive patients with chest pain. *N Engl J Med*, 1984; 311: 1276-1280.

46. Perera GA: Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis*, 1955; 1: 33-42.

47. Kincaid-Smith P: Parenchymatous diseases of the kidney and hypertension. Em Genest J, Kuchel O, Hamet P, et al (eds): *Hypertension*. 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1983, pp 990-992.

48. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II: Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA*, 1970; 213: 1143-1952.

49. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA, Pate BA: Racial differences in the incidence of treatment for stage renal disease. *N. Engl J Med*, 1982; 306: 1276-9.

50. Whelton PK, Klag MJ: Hypertension as a risk factor for renal disease. Review of clinical and epidemiological evidence. *Hypertension*, 1989; 13: 119-27.

51. Rostand SG, Brown G, Kirk KA, Rusky EA, Dustan HP: Renal insufficiency in treated hypertension. *N Engl J Med*, 1989; 320: 684-8.

52. Trimarco B, De Simone A, Volpe M, Ricciardelli B, Ungaro B, Sacca L, Rengo F, Condorelli M: Renal function in borderline Hypertensive first-degree relatives of essential hypertensives. Effect of sodium load. *Cardiology*, 1982; 69: 288-96.

53. Julius B, Schork MA: Borderline Hypertension - a critical review. *J. Chronic Dis*, 1971; 23: 723-54.

54. Cowley AW Jr, Roman RJ: Renal dysfunction in essential hypertension - implications of experimental studies. *Am J Nephrol*, 1983; 3: 59-72.

55. Cannon PG, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH: Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med*, 1966; 275: 457-64.

56. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinki GR, Suarez DH, Aristimuno GG: Serum uric acid in essential hypertension: an indication of renal vascular involvement. *Ann Intern Med*, 1980; 93: 817-21.

57. Mogensen CE, Hansen KW, Sommer S, Klebe J, Christensen CK, Marshall S, Schnutz A, Pedersen MM, Christiansen JS, Pedersen EB, Jeppesen B, Petersen RS, Schintz O, Damsgaard EM, Froland A: Microalbuminuria; Studies in diabetes, essential hypertension, and renal diseases as compared with the background population. In Grunfeld, Bach, Funk-Bretano, Maxwell (eds). *Advances in Nephrology*, 1992; vol. 20: 191-228.

58. Mogensen CE: Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med*, 1982; J. 285: 685-8.

59. Heptinstall RH: Hypertension in Heptinstall RH (eds) *Pathology of the Kidney* Little Brown & Comp. Boston, 1974; Vol. 1: 121-219.

60. Yamori Y, Mano M, Nara Y, Horie R: Catecholamine-induced polyploidization in vascular smooth muscle cells. *Circulation*, 1987; 75: 192-95.

61. Kavanaugh WM, Williams LT, Ives HE, Coughlin SR: Serotonin-induced deoxyribonucleic acid synthesis in vascular smooth muscle cells involves a novel, pertussis toxin-sensitive pathway. *Mol Endocrinol*, 1988; 2: 599-605.

62. Brenner, BM: Nephron adaptation to renal injury of ablation. *Am J Physiol*, 1985; 249: f324-337.

63. Bauer JH, Brooks CS: The long term effect of propranolol therapy on renal function. *Am J Med*, 1979; 66: 405 - 10.

64. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM, Zayas MA, Lafferty HM, Troy JL, Sandstrom D: Nifedipine versus fosinopril in uninephrectomized diabetic rats. *Kidney Int*, 1992; 41: 891-7.

65. Cockcroft DW, Gault NH: Prediction of creatinine clearance

from serum creatinine. *Nephron*, 1976; 16: 31 - 41.

66. Swan SK, Bennett WM: Drug use in renal patients and the extracorporeal treatment of poisonings. In Levine DZ (eds) *Care of the renal patient*. WB Saunders Co. Philadelphia, 1991; 130 - 8, cap. 12.

67. Powers WJ - Hemodynamic and metabolism in ischemic cerebrovascular disease. *Neurol Clin*, 1992; 10:31 - 48.

68 - Buchan A - Advance in cerebral ischemia: experimental approaches. *Neurol Clin*, 1992; 10: 49-62.

69. Ginsberg MD - Cerebral circulation: Its regulation, pharmacology, and pathophysiology. In AK ASBURY, GM MCKHANN & WIMACDONAL (Eds.). *Disease of the Nervous System. Clinical Neurobiology*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1992; pp.989-1001.

70. Dyken ML, Conneally PM, Haerer AF - Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischemic attacks. 1. Background, organization, and clinical survey. *JAMA*, 1977; 237: 882-886.

71. Friberg L, Olsen TS - Cerebrovascular instability in a subset of patients with stroke and TIA. *Arch Neurol*, 1991; 48: 1026-1031.

72. Harrison MJG, Iasenk R, Marshall J - Clinical identification of bias due to carotid stenosis. *Stroke*, 1986; 17: 391-392.

73. Parkin PJ, Kendall BE, Marshall J, McDonald WI - Amaurosis fugax: some aspects of management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1982; 45: 1-6.

74. Awad I, Modic M, Litter JR - Focal parenchymal lesions in transient ischemic attacks: correlation of computed tomography and magnetic resonance imaging. *Stroke*, 1986; 17: 399-403.

75. Calandre L, Gomara S, Bermejo F - Clinical - CT correlation in TIA, RIND, and stroke with minimum residuum. *Stroke*, 1984; 15: 663 - 666.

76. Drury I, Whisnant JP, Garraway WM - Primary intracerebral hemorrhage: impact of CT on incidence. *Neurology*, 1984; 34: 653 - 657.

77. Reggia JA, Tabb DR, Price TR - Computed aided assessment of transient ischemic attacks. A clinical evaluation. *Arch Neurol*, 1984; 41; 1248 - 1254.

78. Norris JW, Hachinski VC - Misdiagnosis of stroke. *Lancet*, 1982; 1: 328 - 331.

79. Fisher M, Davidson RI, Marcus EM - Transient focal cerebral ischemia as a presenting manifestation of unruptured cerebral aneurysms. *Ann Neurol*, 1980; 8: 367 - 372.

80. Moster ML, Johnston DE, Reinmuth OM - Chronic subdural hematoma with transient neurological deficits; a review of 15 cases. *Ann Neurol*, 1983; 14: 539 - 542.

81. Estol C, Claassen D, Hirsch W, Wechsler L, Mossy J - Correlative angiographic and pathologic findings in the diagnosis of ulcerated plaques in the carotid artery. *Arch Neurol*, 1991; 48:692-694.

82. Binswanger O - Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. *Berl Klin Wochenschr*, 1984; 31:1103-1105.

83. Fisher CM - Binswanger encephalopathy: a review. *J Neurol*, 1989; 236: 65-79.

84. De Reuck J, Van Alken J, Decoo D - Cerebral blood flow and oxygen metabolism in leuko-araiosis - a PET study. *Cerebrovasc Dis*, 1991; 1:25-30.

85. Wallace JD, Levy LL - Blood pressure after stroke. *JAMA*, 1981; 246:2177-2180.

86. Yatsu FM, Zivin J - Hypertension in acute ischemic strokes: not to treat. *Arch Neurol*, 42:999-1000, 1985.

87. Lavin P - Management of hypertension in patients with acute stroke. *Arch Intern Med*, 1986; 146:66-68.

88. McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D - Low-dose heparin as a prophylaxis against deep vein thrombosis after acute stroke. *Lancet*, 1977; 2:800-801.

89. Katzman R, Claassen R, Klatzo I - Report of Joint Committee for Stroke Resources IV. Brain edema in stroke. *Stroke*, 1977; 8: 512-540.

90. Toole JF - *Cerebrovascular Disorders*. Fourth Edition. Raven Press, New York, 1990.

91. Kawano Y, Omar T, Zamaguchi T - Hypertension encephalopathy. In JF Toole (ed.). *Handbook of Clinical Neurology*, vol 54 - *Vascular Diseases*, part II, Elsevier, Amsterdam, 1989, pp.211-220.

92. Rubens EB, Escalante C - Hypertension crisis. *Critical Care Clin*, 1989; 5: 477-495.

HIPERTENSÃO ARTERIAL SECUNDÁRIA: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Armando da Rocha Nogueira, Maria Eliane Campos Magalhães

Rio de Janeiro

RESUMO

O diagnóstico diferencial da hipertensão arterial primária e secundária é discutido segundo modelo clínico epidemiológico. Uma árvore decisória baseada na história clínica, exame físico e laboratório é elaborada, considerando-se relação custo-benefício desta investigação. A revisão do estágio atual do diagnóstico e tratamento da hipertensão renovascular, hiperaldosteronismo, e feocromocitoma é apresentada seguindo este enfoque.

Palavras-chave: hipertensão secundária, renovascular, diagnóstico

SUMMARY: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SECONDARY HYPERTENSION

The differential diagnosis of primary and secondary hypertension according a clinical epidemiology model is presented. A decision tree based on clinical history, physical examination and laboratory profile has been elaborated, considering the cost benefit. A review is presented on the diagnosis and treatment of renovascular hypertension, primary aldosteronism and pheocromocytoma.

Key-words: secondary hypertension, renovascular hypertension, pheocromocytoma, primary aldosteronism.

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência:

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Av. Brigadeiro Trompowsky s/n 5º andar SAC - CEP 21941-590

Rio de Janeiro, RJ

Recebido: 30/04/93

Aceito: 31/05/93

INTRODUÇÃO

A prevalência de hipertensão arterial secundária varia de 2% a 11% dos casos de hipertensão^{1,2}. Esta grande variação é devido ao fato dos estudos sobre o assunto estarem condicionados a tendenciosidades de referência e serem de base populacional ou de instituições de cuidados terciários. Na realidade a importância do assunto não se prende a estimativas numéricas mas sim a construir uma árvore decisória para avaliar este problema clínico de uma forma efetiva e inteligente usando os recursos de exames complementares de forma razoável para uma relação custo-benefício aceitável.

A importância de identificar formas curáveis de hipertensão arterial tem sido muito valorizada recentemente pelas novas conquistas tecnológicas, particularmente o desenvolvimento da angioplastia para o tratamento da doença renovascular, e o advento do teste do captopril que de uma forma simples e não muito dispendiosa tem retirado vários pacientes do grupo de hipertensos essenciais para designá-los renovasculares³. Porém, não seria eficiente acrescentar simplesmente na rotina de investigação dos hipertensos mais um teste, quando se estima que a prevalência de hipertensão renovascular é de 1% de todos os hipertensos⁴.

As hipertensões resistentes ao tratamento, que podem sugerir a presença de causas secundárias, quando estudadas de forma sistemática não confirmam esta expectativa. Em recente publicação Yakovlevitch e Black² revendo os casos definidos como hipertensão resistente na Yale Hypertension Clinic encontraram que a principal causa para esta resistência era um regime terapêutico insuficiente (43%) sendo hipertensão arterial secundária não previamente diagnosticada encontrada somente em 11% dos casos.

Neste artigo discutiremos como um clínico pode se conduzir para definir que hipertensos devem ter uma avaliação mais detalhada para investigar causas secundárias de hipertensão e de que modo isto poderia ser feito em casos suspeitos de hipertensão renovascular, no hiperaldosteronismo e no feocromocitoma.

BASES PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HIPERTENSÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA.

A inexistência de testes simples e de baixo custo com alta sensibilidade e especificidade para triar os casos de hipertensão arterial secundária nos remete a grande importância da história, exame físico e rotina laboratorial básica nos pacientes hipertensos. Estes dados estão muito bem resumidos no Consenso Brasileiro para o Tratamento da Hipertensão Arterial⁵.

História

A anamnese no diagnóstico diferencial da hipertensão arterial é muito relevante. As causas iatrogênicas como uso de anticoncepcional oral e terapia estrogênica, abuso de descongestionantes orais ou sistêmicos, abuso de álcool, uso de cocaína, uso de antidepressivos tricíclicos são diagnosticados nesta etapa. História de comprometimento renal evidenciando glomerulonefrite, proteinúria, hematúria, noctúria, poliúria, infecção recorrente de trato urinário, cólica ou trauma renal sugere uma base renal da hipertensão arterial. Polidipsia, poliúria e noctúria são comuns no hiperaldosteronismo primário e história de fraqueza muscular acompanha os estados de hipopotassemia e hipercalemia.

A presença de história de hipertensão arterial de início abrupto, principalmente em pessoas antes dos 30 anos ou após os 50 anos, sugere hipertensão renovascular. Esta hipótese fica ainda mais fundamentada quando não existir história familiar de hipertensão arterial. Edema pulmonar de repetição é outro dado de anamnese que indica a possibilidade de doença renovascular ou feocromocitoma^{6,7}.

Transpiração excessiva, palpitações, hipermetabolismo com perda de peso e fenômenos vasomotores localizados na face são dados importantes para a suspeita de feocromocitoma.

História de hipertensão resistente ao tratamento, após serem excluídas as causas mais comuns como esquema terapêutico insuficiente, não aderência ao tratamento e intolerância as drogas usadas, deve ser valorizada para futuras investigações de causa secundária de hipertensão arterial.

Exame Físico

No exame físico a presença de taquicardia, tremores periféricos e fenômenos vasomotores sugerem feocromocitoma, hipertireoidismo, alcoolismo crônico e uso de cocaína ou derivados anfetamínicos⁸. Assim como neurofibromas múltiplos ou maculas café com leite na pele indicam uma base familiar para a possibilidade de feocromocitoma.

Síndrome de Cushing pode ser evidenciada nesta etapa pela presença de obesidade centrípeta e faces de lua cheia, calvice frontal, extremidades atroficas com estrias abdominais, atrofia de pele e equimoses espontâneas.

Palidez cutâneo mucosa, edema periorbitário e periférico, e hábito urêmico chamam atenção para insuficiência renal.

A medida da pressão arterial, que deve ser tomada em ambos os braços⁹, quando confirmada uma diferença de 20 mmHg na pressão sistólica entre dois membros sugere o diagnóstico de coarctação da aorta.

Os achados de exame físico que melhor discriminam a presença de estenose de artéria renal, são os mais negligenciados em nosso meio pois os médicos não estão atentos a uma rotina de exame que inclua ausculta de sopros abdominais e a fundoscopia¹⁰. Segundo Svetkey¹¹ a presença de sopros abdominais em hipertensos prognostica 55% de chance de hipertensão renovascular. Assim, como a prevalência desta causa de hipertensão sobe de 1% para 23% no grupo de pacientes com hipertensão severa e fundo de olho grau III e IV pela classificação de Keith-Wagener-Barker¹².

Avaliação Laboratorial

O Consenso Brasileiro para o Tratamento da Hipertensão Arterial⁶ definiu alguns exames básicos para a avaliação de rotina do hipertenso. Destes exames é importante ressaltar que a creatinina sérica anormal indica doença renal parenquimatosa ou doença renovascular bilateral. Hipopotassemia (potássio sérico inferior a 3mEq/L), no hipertenso não tratado sugere hiperaldosteronismo primário. Além disto hipocalcemia esta associada à doença renovascular sendo a prevalência desta de 32,5% nos hipertensos com potássio sérico abaixo de 3mEq/L. Isto ocorre como resultado da hiperreninemia que estimula a angiotensina e a aldosterona com suas consequências em relação a perda de potássio.

O exame de urina tipo I e a proteinúria são de grande utilidade para a suspeita diagnóstica de doença renal parenquimatosa (nefropatia como causa ou consequência da hipertensão arterial sistêmica) e da doença renovascular, sendo descrito na literatura que a proteinúria da hipertensão renovascular pode alcançar cifras de síndrome nefrótica.

Cabe ainda ressaltar que alguns pesquisadores estão tentando padronizar os achados da monitorização contínua ambulatorial da pressão arterial para este exame discriminar possíveis pacientes com hipertensão arterial secundária. Os dados são promissores, porém ainda não é possível a sua utilização rotineira na prática clínica.

Cumpridas estas três etapas básicas de avaliação de um hipertenso poderemos selecionar, baseado nos dados descritos acima, um subgrupo no qual a prevalência de hipertensão arterial secundária seja alta. Nestes indivíduos a utilização de testes mais sofisticados esta indicado para confirmar ou afastar o diagnóstico.

Hipertensão Renovascular

A prevalência da hipertensão renovascular é estimulada em 1% do total de hipertensos. Alguns autores conside-

ram esta prevalência subestimada pela falta de testes que selecionem melhor na população de hipertensos o subgrupo a ser especificamente investigado¹⁴.

Harry Goldblatt e seus colaboradores, em 1930, foram os primeiros a demonstrar que uma redução no fluxo sanguíneo para os rins produzia hipertensão arterial. Esta redução do fluxo sanguíneo (e consequentemente isquemia renal) é fundamental para a definição de hipertensão renovascular. A demonstração de estenose da artéria renal é comum em pacientes normotensos¹⁵, podendo além disto coexistir com hipertensão arterial sem que haja relação de causa e efeito. Por este motivo, a melhor definição de hipertensão renovascular é a da hipertensão que é curada ou melhorada após a revascularização.

A estenose de artéria renal de qualquer etiologia pode causar hipertensão renovascular, sendo as principais causas de estenose:

1. aterosclerose
2. displasia fibromuscular
3. artrite
4. coarctação de aorta
5. neurofibromatose
6. irradiação
7. estenose congênita de artéria renal
8. aneurisma de artéria renal.

A aterosclerose da artéria renal é responsável por aproximadamente dois terços das hipertensões renovasculares e a displasia fibromuscular por um terço destas. Consequentemente, as demais etiologias são muito raras como causa de hipertensão renovascular. A fisiopatologia da hipertensão renovascular apresenta ainda alguns pontos controversos. Em recente revisão sobre este tema Martínez-Maldonado¹⁸ divide esta fisiopatologia em 3 fases:

1. Fase I ou fase renina-angiotensino dependente quando, imediatamente após a redução do fluxo sanguíneo para um rim, constatar-se aumento na atividade de renina plasmática e na pressão arterial sistêmica. A angiotensina II sistêmica também se eleva sendo este peptídeo responsável pela elevação da pressão arterial.

2. Fase II ou fase de retenção de sal, que é dependente das alterações descritas na fase I.

3. Fase III ou fase independente da renina-angiotensina sistêmica, confirmada pela presença de RNA mensageiro de renina na parede arterial, no coração, nas adrenais e no cérebro. Esta expressão genética extrarenal não parece estar sob controle do mecanismo de retroalimentação do balanço de sal ou dos níveis de renina-angiotensina circulantes. Isto poderia explicar a

persistência da vasoconstrição renal e periférica.

Diagnóstico Laboratorial

O melhor teste para confirmação diagnóstica de hipertensão arterial renovascular nos pacientes hipertensos com esta suspeita clínica é o teste do captopril. Este teste pode ser realizado em regime ambulatorial e apresenta sensibilidade e especificidade maiores que 95%. As instruções para a realização deste são as seguintes:

- a) Manter o paciente em ingesta normal de sal sem receber diuréticos.
- b) Se possível suspender a medicação antihipertensiva 3 semanas antes do teste.
- c) Manter o paciente sentado em repouso, por pelo menos 30 minutos antes do início do teste.
- d) Medir a pressão arterial após 20, 25 e 30 minutos de repouso sentado e usar a média das 3 leituras para obter a pressão de repouso.
- e) Obter uma amostra de sangue após os 30 minutos de repouso sentado para dosagem da atividade plasmática de renina não estimulada.
- f) Medir a pressão arterial 15, 30, 40, 50, 55 e 60 minutos após a administração do captopril.
- h) Após 60 minutos da administração do captopril colher uma segunda amostra de sangue para dosar a atividade plasmática de renina estimulada.

Os critérios padronizados para considerar o teste positivo são os seguintes.

- a) Atividade plasmática de renina estimulada superior a 12 ng/l por hora.
- b) Aumento absoluto da atividade plasmática de renina inferior a 10 ng/l por hora.
- c) Aumento da atividade plasmática de renina superior a 150% ou inferior a 400% se a atividade de renina plasmática for menor 3 ng/l por hora em repouso.

Este teste sendo positivo indica-se a realização da avaliação radiológica da vasculatura arterial renal por algum método angiográfico que pode ser a angiografia digital com subtração de imagem ou a arteriografia renal. Este último procedimento pode ser mais proveitoso pois em sendo confirmado estenose de artéria renal passível de angioplastia, esta poderá ser realizada simultaneamente.

Cabe ressaltar que estes testes funcionam de forma adequada nos casos de estenose renal unilateral e função renal normal. Nos casos de estenose renal bilateral ou uremia os resultados não são tão animadores.

Tratamento

O tratamento da hipertensão renovascular é baseado nos achados angiográficos. Vários trabalhos recentes^{17,18,19} permitem definir a seguinte conduta terapêutica.

O tratamento farmacológico deve ser o inicial nas fibrodisplasias da média, porque a perda da função renal é pouco comum, devendo a angioplastia ou a revascularização cirúrgica serem reservados para os casos de hipertensão não controlável com esquema de múltiplas drogas. Nos casos de estenose de artéria renal decorrentes de fibrodisplasia da íntima ou perimedial, que envolvem com grande frequência para atrofia renal isquêmica, a revascularização deve ser a terapêutica indicada. A angioplastia está indicada nos casos de fibrodisplasia da artéria renal principal. Nos casos de lesão nos ramos da artéria renal a revascularização cirúrgica é a melhor opção.

Na estenose de artéria renal por aterosclerose novamente a primeira tentativa de tratamento deverá ser farmacológica, sendo reservado a revascularização para as hipertensões resistentes ao tratamento. A angioplastia está indicada nos casos de lesão aterosclerótica não ostial de artéria renal. Contudo as lesões ateroscleróticas mais comuns de artéria renal são as ostiais, onde os resultados da angioplastia são ruins sendo mais indicada a revascularização cirúrgica.

Hiperaldosteronismo Primário

A prevalência estimada de hiperaldosteronismo primário é de 0,05% da população de hipertensos²⁰. As causas mais frequentes são:

- 1) Adenoma unilateral produtor de aldosterona
- 2) Hiperplasia adrenal bilateral ou hiperaldosteronismo idiopático
- 3) Carcinoma adrenocortical produtor de aldosterona

O adenoma unilateral e o hiperaldosteronismo idiopático são encontrados respectivamente em 64% e 32% dos casos de hiperaldosteronismo primário²¹.

Os achados característicos do hiperaldosteronismo primário são a hipertensão arterial, a hipocalcemia, e a supressão dos sistema renina-angiotensina.

Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico do hiperaldosteronismo primário é suscitado quando existe hipocalcemia com uma atividade plasmática de renina inferior a 3 ng/l por hora. Nestes pacientes o teste de supressão da aldosterona deve ser realizado. A aldosterona urinária deve ser medida após

a sobrecarga de cloreto de sódio e reposição de potássio. Quando medida nestas condições de ingesta de sal elevada a aldosterona urinária é suprimida em pessoas normais para menos de 10 a 14 ng/24h. Os pacientes com hiperaldosteronismo primário não apresentam esta supressão. Deve-se concomitantemente dosar nesta urina de 24 horas o sódio, cortisol, e creatinina, sendo o potássio sérico e a atividade plasmática de renina novamente dosados. A presença de uma taxa de excreção de aldosterona elevada em um paciente com hipocalemia espontânea, atividade plasmática de renina baixa e excreção normal de cortisol confirma o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.

A seguir, a distinção entre adenoma unilateral produtor de aldosterona e hiperaldosteronismo idiopático deverá ser feita utilizando o teste da resposta postural da aldosterona plasmática²², e a tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética das adrenais²¹.

Tratamento

O tratamento cirúrgico está indicado nos casos de adenoma unilateral e carcinoma adrenocortical produtor de aldosterona. Adrenalectomia pela via posterior é a cirurgia proposta, devendo ser corrigida a hipocalemia com espironolactoma durante 6 semanas antes da cirurgia.

Os casos de hiperaldosteronismo idiopático deverão ser tratados clinicamente com dieta hipossódica (< 2g de sódio/24 horas), suplementação de potássio, e uso de diuréticos poupadores de potássio como espironolactoma ou amilorida. Persistindo a hipertensão arterial bloqueadores do canal de cálcio, inibidores de enzima da conversão ou tiazídicos devem ser associados. Destes agentes o que tem demonstrado o melhor resultado é a nifedipina, que tem sido particularmente eficaz em diminuir os níveis plasmáticos de aldosterona restabelecendo o potássio sérico e a pressão arterial para limites normais.

Feocromocitoma

A prevalência de feocromocitoma como causa de hipertensão arterial é menor que 0,1%²³. No entanto, seu diagnóstico deve ser considerado em todos os hipertensos que apresentam sinais e sintomas de hiperfunção adrenal, frequentemente inespecíficos. A descoberta do tumor quando feita precocemente, evita o uso desnecessário de terapêutica medicamentosa e contribui significativamente para a redução da morbi-mortalidade associadas a esta patologia²⁴.

Feocromocitomas são tumores de células cromafínicas oriundas dos feocromoblastos, por sua vez diferencia-

dos das células da crista neural primitiva, chamadas simpatogonia. Estas células são capazes de sintetizar uma grande variedade de peptídeos e aminas incluindo galanina, opióides, endopeptídio Y e somatostatina.

As simpatogonia podem também se diferenciar em simpatoblastos, que dão origem as células ganglionares simpáticas e feocromoblastos que dão origem as células cromafínicas. Tumores podem surgir de cada uma dessas linhagens de células com características histológicas e bioquímicas próprias.

As células cromafínicas tem a capacidade de sintetizar e estocar catecolaminas e estão localizadas principalmente na medula adrenal (90% dos casos) não obstante serem também encontradas em qualquer ponto da cadeia simpática ganglionar (mais adequadamente denominados paragangliomas. Em relação a incidência, a maioria dos tumores é esporádica, somente 10 a 15% tem ocorrência familiar, especialmente quando bilaterais e em 10% dos casos são malignos.

As manifestações clínicas dos feocromocitomas resultam do excesso de liberação de catecolaminas secretadas pelo tumor.

Nor-epinefrina e epinefrina estão presentes naqueles localizados na medula adrenal, especialmente esta última. Por outro lado, com raras exceções feocromocitomas extra-adrenais só secretam nor-epinefrina. Pequenos tumores tendem a secretar grandes proporções de catecolamina ativa enquanto grandes tumores tendo maior capacidade de armazenamento, liberam menores quantidades de aminas, a maioria de forma inativa.

Assim, a frequência e severidade dos sintomas e sinais relaciona-se ao padrão secretório do tumor que liberam seus estoques continuamente provocam hipertensão sustentada com poucos "paroxismos", uma vez que os receptores adrenérgicos tornam-se dessensibilizados após longa exposição aos seus agonistas. A forma de liberação contínua de catecolaminas, observada em outros tumores, induzem as crises de hipertensão paroxística.

Diagnóstico Laboratorial

O procedimento laboratorial de mais fácil realização é a dosagem das metanefrinas urinárias, com uma única amostra "spot" de urina. O valor normal das metanefrinas varia de 0,06 a 1.18 mcg por mg de creatinina (média de 0.35 + 0.35) e correlaciona-se bem com os valores obtidos na análise da urina de 24 horas.

A dosagem das catecolaminas totais e seus metabólitos no plasma e urina são de grande importância no diagnóstico do feocromocitoma, pois nestas circunstâncias encontram-se elevadas, especialmente quando obtidas após um paroxismo de hipertensão²⁵.

O aperfeiçoamento dos métodos bioquímicos para a

determinação plasmática das catecolaminas reduziu o grande percentual de resultados falso-positivos encontrados, contribuindo para uma maior sensibilidade do método²³ persistindo ainda dificuldades em estabelecer limites de normalidades e afastar condições basais de atividade simpático-adrenal aumentadas.

Valores normais de Catecolaminas e seus Metabólitos:

Plasma

Dopamina	<100 pg/ml
Epinefrina	31 a 95 pg/ml
Nor-epinefrina	15 a 475 pg/ml

Urina

Ac.Vanil-Mandélio (VHA)	< 8.8 mg/dl
Metanefrinas	< 1.3 mg/dl
Epinefrinas	< 10.0 mcg/dl
Nor-epinefrinas	< 100.0 mcg/dl
Catecolaminas totais	< 120.0 mcg/dl

Nas situações limítrofes é útil realizar testes provocativos ou supressivos para detectar o tumor. Os testes de supressão com a clonidina quando o paciente é hipertenso ou o teste provocativo com o glucagon, histamina ou tiramina nos normotensos, modificando os valores da nor-epinefrina antes e após sua realização, são bastante sensíveis embora acarretem algum risco. Hiperglicemia é uma condição associada muito frequente bem como a elevação plasmática dos hormônios tireoidianos.

A investigação laboratorial do feocromocitoma visa além da confirmação do diagnóstico, a localização do tumor, com vistas ao ato cirúrgico. A tomografia computadorizada permite detectar massas tumorais de pequeno tamanho quer em localização abdominal ou em sítios anômalos.

Tratamento

Deve-se controlar os sintomas do paciente reduzindo os níveis pressóricos mas, o objetivo maior é o tratamento cirúrgico com a expectativa de cura após remoção do tumor. Mesmo os que apresentam características de malignidade devem se possível ser retirados, na tentativa de limitar ou minorar sua ação.

O tratamento da crise hipertensiva deve ser realizado com a administração de bloqueadores alfa-adrenérgicos (fentolamina) intravenosamente, na dose de 2 a 5 mg cada 5 minutos, até o controle da pressão arterial. Pode-se adicionar beta-bloqueadores (propranolol EV, 1 a 2mg cada 5-10 minutos) em presença de taquicardia ou

arritmias²⁴.

O controle pré-operatório da pressão arterial deve ser feito com a administração dos alfa e beta bloqueadores. O alfa bloqueio reduz a hipertensão arterial mediada pela vaso-constricção adrenérgica e o beta-bloqueio previne a elevação da frequência cardíaca e o surgimento de arritmias. O bloqueador beta deve ser sempre precedido do uso do alfa-bloqueador em doses adequadas. A droga preferida nestas circunstâncias é a fenoxibenzamina, por ter ação mais prolongada e permitir maior intervalo entre as doses. A dose preconizada é de 10 mg a cada 12 horas, com aumento gradual, podendo-se alcançar até 120 mg/dia. Beta-bloqueadores quando utilizados isoladamente podem causar elevação "paradoxal" da pressão arterial e provocar edema agudo de pulmão.

A utilização combinada dos alfa e beta-bloqueadores (labetalol) tem se mostrado uma boa alternativa na estratégia do tratamento clínico desses pacientes, porém como causam bloqueio mais acentuado dos receptores beta, eventualmente podem desencadear resposta hipertensiva.

CONCLUSÃO

No atual estágio do conhecimento médico a adequada avaliação clínico-laboratorial dos pacientes hipertensos é fundamental. Conhecer os mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial para decidir sobre possíveis investigações laboratoriais mais complexas e dispendiosas, é também avaliar o custo-benefício destas intervenções com vista a instituir a melhor terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Hart JT. *Some mechanisms of secondary hypertension*. In Hart, JT (ed) *Hypertension community control of high blood pressure*. Churchill Livingstone, second edition, 1987.
- 2- Yakovlevitch, M and Black HR. *Resistant hypertension in tertiary Care Clinic*. Arch Intern Med, September 1991;151:1786-92.
- 3- Mueller FB and Laragh JH. *Clinical Evaluation and differential diagnosis of the individual hypertensive patient*. Clinical Chemistry, 1991;37(10B): 1868-79.
- 4- Dunnick NR and Sfakianakis GN. *Screening for Renovascular Hypertension*. Radiol Clin of North Am, 29(3), 1991;497-510.

- 5- Consenso Brasileiro para o tratamento da Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*, 1991;56(Supl A): A1-A16.
- 6- Pickering TG. Diagnosis and evaluation of Renovascular Hypertension. *Circulation*, 1991; 83 (2 Suppl): 1147-1154.
- 7- Magalhães MEC. Feocromocitoma: Um estudo de 13 casos . Tese de Mestrado, 1982; UERJ.
- 8- Kakoff LR and Garbowit D. Adreno-Medullary Hypertension: a review of syndromes, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Clin Chem*, 1991; 37(10B): 1849-53.
- 9- Frohlich EA; Grim C; Labarthe PR et al. Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers *Hypertension*, 1988; 10:210A-221A.
- 10- Nogueira AR; Alves PM; Baltar CA et al. Qualidade de atendimento ao paciente hipertenso no Hospital Clementino Fraga Filho. *Rev Acadêmica*, 1992;4(1):9-14.
- 11 - Svetkey LP; Helens MS; Dunnick NR et al. Clinical characteristics useful in screening for renovascular hypertension. *South Med J*, 1991; 83: 743-7.
- 12 - Davis BA; Crook JE; Vestid RE et al. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III ou IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med*, 1979; 301:1273-76.
- 13 - Von Hoyninger-Huene K; Mack B; Gonschior P et al. The daynight rhythm in the 24 - hour blood pressure profile. A possibility of distinguishing between primary and secondary hypertension *Dtsch Med Wochensehr*, 1992; 117(16):613-8.
- 14 - Pickering TG. The role of laboratory testing in the diagnosis of renovascular hypertension *Clini. Chem*, 1991; 37(10B):1831-37.
- 15 - Eyler WR; Clark MA; Barman JE et al. Angiography of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenosis in patients with and without hypertension. *Radiology*, 1962; 78:879-891.
- 16 - Martines Maldonado M. Pathophysiology of Renovascular hypertension. *Hypertension*, 1991; 17(5): 702-19.
- 17 - Novick AC. Management of Renovascular disease: a surgical perspective. *Circulation*, 1991; 83 (2 Suppl): 1167-1171.
- 18 - Tegtmeier CJ; Selby JB; Hartwell BA et al. Results and complication of angioplasty in fibromuscular disease. *Circulation*, 1991; 83(2 Suppl) 1155-161.
- 19 - Weibull H; Bergqvist S; Jentteg A et al. Clinical outcome and health care costs in renal revascularization percutaneous transluminal renal angioplasty versus reconstructive surgery. *Br J Surg*, 1991; 78:620-4.
- 20 - Lund JO; Nielsen MD and Giese J. Prevalence of primary aldosteronism. *Acta Med Scand*, 1991; 646(suppl): 54-7.
- 21 - Young WF; Hogan MJ; Klee GG et al. Primary aldosteronism: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 1990; 65(1): 96-110.
- 22 - Biglieri EG and Kater CE. Steroids characteristics of mineralocorticoid adreno cortical hypertension. *Clin Chem*, 1991; 37(10B):1843-48.
- 23 - Lenders JWM; Willemsen JJ; Beissel T; Kloppenborg PWC; Thier T and Benrrad T - Value of the Plasma Norepinephrine/3,4-Dihydroxyphenylglycol. Ratio for the diagnosis of pheochromocytoma. *Am J Med*, 1992; Fev(2): 147-52.
- 24 - Schwarz RJ; Schmidt N. Efficient management of adrenal tumors. *J Surg*, May, 1991; 161(5):576-9.

ASPECTOS ATUAIS E PERSPECTIVAS DO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Virginia Genelhu de Abreu Fagundes, Roberto Soares de Moura, Antonio Felipe Sanjuliani, Emílio Antonio Francischetti.

Rio de Janeiro

RESUMO

Nas últimas cinco décadas a soma de esforços dispendidos em observações clínicas e experimentais causou impacto no desenvolvimento do tratamento da hipertensão pela emergência de conhecimentos que constituem as bases do tratamento da hipertensão arterial. Os diuréticos e os beta-bloqueadores, exaustivamente testados por várias décadas, têm mantido a posição de liderança como as drogas mais utilizadas no tratamento da hipertensão. Os inibidores da enzima de conversão, os antagonistas do cálcio e os bloqueadores adrenérgicos seletivos alfa, são alternativas cada vez mais utilizadas. Embora a frequência de emprego dessas drogas seja variável nos diferentes países, esses medicamentos estão inteiramente integrados no tratamento farmacológico da hipertensão arterial. Outros grupos de drogas têm perdido muito sua importância como agentes terapêuticos em decorrência de efeitos colaterais, como ocorre com os ganglioplégicos, bloqueadores adrenérgicos periféricos, agonistas de receptores alfa₂ centrais e vasodilatadores diretos. Vários mecanismos do controle da pressão arterial estão agora sendo melhor conhecidos o que torna possível a síntese de agentes antihipertensivos potencialmente eficazes como: 1-agonistas seletivos de receptores imidazólicos no sistema nervoso central, 2 - inibidores de renina; 3 - bloqueadores de receptores da angiotensina II; 4 - ativadores de canais de potássio; 5 - inibidores de endopeptidases, o que aumenta os níveis do peptídeo atrial natriurético; 6 - drogas que atuam por mecanismos multifatoriais presentes em moléculas híbridas.

Palavras-chave: hipertensão arterial, tratamento, novas drogas.

SUMMARY - ASPECTS AND PERSPECTIVES ON HYPERTENSION THERAPY

In the last five decades clinical and basic research have been contributing to the development of new antihypertensive drugs. Diuretics and beta-blockers are still the most prescribed drugs for treating hypertension in all over the world. Nevertheless, angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, and the alfa₁ adrenergics blockers have been achieving an important place on the pharmacological control of hypertension. This has been related to the scarcity of adverse reactions and better quality of life observed in those patients treated with these drugs, mainly the angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. In the last decade several new mechanisms of hypertension have been recognized, thus explaining the new emergent drugs for blood pressure control, some of them still in experimental phase. In the present study both the old and newer drugs are critically presented and a special emphasis is given to their collateral effects, and also to the decision to treat. The new agents such as renin inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, the openers of potassium channels, the endopeptidases inhibitors, the hybrid drugs and others, are presented and their perceptsives discussed.

Key-words: arterial hypertension, treatment, new drugs.

Seção de Hipertensão, Metabolismo e Nutrição, Hospital Universitário Pedro Ernesto e Departamento de Farmacologia, Instituto de Biologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência:

Prof. Virginia Genelhu de Abreu Fagundes
Rua Voluntários da Pátria - 329/603 - CEP: 22270
Rio de Janeiro, RJ.

Recebido: 14/05/93

Aceito: 31/05/93

INTRODUÇÃO

Atualmente a hipertensão arterial (HA) é a principal causa de consulta médica bem como de prescrição de drogas, o que pode ser explicado por numerosos fatores entre eles:

1. a frequência com que a doença ocorre, afetando em países do primeiro mundo, como os EUA, 35 a 50 milhões de indivíduos;
2. a constatação definitiva de ser a HA o principal fator de risco de doença cardiovascular prematura;
3. a disponibilidade e facilidade de uso de agentes antihipertensivos, que acabam dando sustentação ao ponto de vista de que o tratamento pode reduzir os riscos das doenças cerebrovascular, cardiovascular e renal secundárias à HA.

Tais fatores, combinados a iniciativa do médico e do próprio paciente em adotar uma atitude ativa para superar riscos, justificam as razões do aumento crescente do reconhecimento e tratamento da doença. Há que se admitir entretanto que existem riscos e benefícios advindos da expansão rápida do diagnóstico e tratamento da HA. Entre os benefícios considera-se que o tratamento da HA tem sido em parte responsável pela queda dramática na mortalidade atribuída aos acidentes vasculares encefálicos (AVE) e a doença isquêmica coronária. Entre as consequências indesejáveis reconhece-se que inúmeras pessoas são consideradas hipertensas por apresentarem elevação transitória da pressão arterial. Nestes casos podem ocorrer desajustes sociais e psicológicos sinalizados, objetivamente, por aumento de absenteísmo ao trabalho. Além disso, estão sendo prescritas drogas que podem aumentar o risco de doença cardiovascular devido às alterações metabólicas. Outra inconveniência, possivelmente menos lembrada, é a interferência do tratamento da HA, medicamentoso ou não, na qualidade de vida do indivíduo¹.

Há que se considerar então a verdadeira frequência de HA, os riscos da doença não tratada e um tratamento racional com o objetivo de maximizar os benefícios, reduzindo ao mínimo os riscos do tratamento. É consenso que o tratamento não farmacológico deve ser instituído a todos os casos de hipertensão arterial diastólica e sistólica qualquer que seja a idade do paciente. Quanto ao tratamento farmacológico, a decisão de quando tratar deve levar em conta, além das cifras pressóricas, a presença ou não de fatores de risco para moléstia cardiovascular, lesões em órgãos alvos, sexo e raça do indivíduo. Estes aspectos são relevantes considerando que os mesmos níveis tensionais podem ocasionar lesões de grau variável em órgãos alvos e maior número de complicações em homens da raça negra. Além disso, os estudos realizados em Framingham mostraram clara-

mente que a presença de outros fatores de risco, como hipercolesterolemia, intolerância aos hidratos de carbono, fumo e hipertrofia ventricular esquerda, associados a HA, aumenta, significativamente, a frequência de eventos cardiovasculares².

Ressalta-se ainda a importância da individualização no tratamento da hipertensão arterial quando se está diante de condições especiais.

Enquanto discute-se, se a redução da PAD abaixo de 85 mmHg não aumentaria a taxa de morbidade e mortalidade em pacientes com doença isquêmica miocárdica, advoga-se que o tratamento farmacológico precoce deve ser considerado para pacientes diabéticos e portadores de nefropatia crônica.

A DECISÃO DE TRATAR

Os participantes da 1ª Convenção Brasileira sobre Tratamento da Hipertensão Arterial (CBHA)³ reunidos em Campos do Jordão, São Paulo, em setembro de 1990, decidiram por, consenso, que o tratamento não farmacológico deve ser instituído a todos os casos de hipertensão arterial diastólica e sistólica, qualquer que seja a idade do paciente.

Quanto ao tratamento farmacológico a decisão de quando tratar deve levar em conta além das cifras pressóricas, a presença ou não de fatores de risco para moléstias cardiovasculares e lesões em órgãos alvos. São ressaltados os seguintes pontos:

Pressão arterial diastólica igual ou superior a 110 mmHg

Esses níveis de pressão apontam para o tratamento farmacológico imediato.

Pressão arterial diastólica igual ou superior a 100 mmHg e menor que 110 mmHg

São cifras que também indicam tratamento farmacológico imediato quando estiverem presentes lesões em órgãos alvos ou fatores de risco associados. Caso contrário, deve-se marcar o retorno do paciente para quatro a seis semanas após a visita inicial, para avaliação da resposta às medidas terapêuticas (não farmacológicas) e presença de possíveis fatores de risco e lesões em órgãos alvos ainda não identificados. A instituição de tratamento farmacológico estará indicada nos hipertensos com envolvimento de órgãos alvos ou presença de fatores de risco e naqueles que permaneceram com a pressão diastólica acima de 100 mmHg.

Pressão arterial diastólica igual ou superior a 85 mmHg e inferior a 90 mmHg

A presença de história familiar de hipertensão ou doença cardiovascular precoce implica em acompanhamento anual dos níveis.

Fatores que apontam para a instituição do regime com drogas.

1. Persistência da pressão arterial sistólica acima de 160 mmHg após três meses de tratamento não medicamentoso, desde que a PAD permaneça acima de 90 mmHg.

2. Presença de lesões em órgãos alvos.

Coração

- Evidências de hipertrofia ventricular esquerda, ao exame clínico, eletro ou ecocardiográfico,
- Evidências radiológicas de aumento da área cardíaca,
- Evidências clínicas, eletrocardiográficas ou ecocardiográficas de doença isquêmica miocárdica.

Artérias

- História de acidente vascular encefálico.
- Manifestação de isquemia encefálica transitória.
- Sinais de retinopatia hipertensiva
- Evidências de arteriopatia periférica obstrutiva.

Rins

- Comprometimento renal exteriorizado por creatinina sérica acima de 1,5 mg/dl, proteinúria ou hematúria.

3. Presença de fatores associados de risco de moléstia cardiovascular:

- Dislipidemia
- Resistência à insulina, intolerância à glicose ou diabetes
- Tabagismo
- Obesidade resistente ao tratamento higieno-dietético
- História familiar de hipertensão ou doença cardiovascular precoce
- Sexo masculino, raça negra e hiperuricemia são fatores que devem ser considerados na decisão terapêutica, quando dois deles estiverem presentes

A idade avançada não representa contra-indicação para o tratamento farmacológico. Contudo, cuidados especiais devem ser tomados em função da maior sensibilidade do idoso ao efeito terapêutico das drogas antihipertensivas e maior suscetibilidade aos seus efeitos colaterais.

4. Hipertensão arterial sistólica isolada

Hipertensão arterial sistólica isolada, mesmo assintomática requer terapêutica não farmacológica. A decisão de tratamento farmacológico depende de lesão em órgãos-alvos ou de fatores de risco associados descritos previamente.

Decisão terapêutica em condições especiais

1. Pacientes diabéticos ou portadores de nefropatia crônica devem receber tratamento farmacológico precoce, a fim de preservar sua função renal.

2. Discute-se se a redução de PAD abaixo de 85 mmHg não aumentaria as taxas de morbidade e mortalidade em pacientes com doença isquêmica miocárdica. Até esclarecimento maior sobre o assunto, recomenda-se atenção para o fato.

3. Crianças hipertensas devem ser submetidas à intervenção não farmacológica, atendendo às peculiaridades de cada caso. Tratamento medicamentoso deve ser indicado apenas para as que permanecem com nível de pressão arterial acima do 99º percentil esperado.

As relações custo/benefício e risco/benefício devem ser sempre consideradas na decisão terapêutica que implica o uso de drogas. Nesse particular, deve-se estar atento à possibilidade de que, após 12 meses de uso de antihipertensivo, um número significativo de hipertensos leves poderá controlar sua hipertensão reduzindo, por etapas, a dose do antihipertensivo ou mesmo suspendendo o esquema medicamentoso. O retorno da hipertensão, contudo, é possibilidade que o médico deve ter sempre em conta.

No intuito de auxiliar a decisão terapêutica, sugere-se a criação de grupos multidisciplinares para orientação e controle dos hipertensos e avaliação dos esquemas instituídos.

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

O emprego de esquemas terapêuticos que não utilizam drogas poderá ser a única intervenção necessária para o controle adequado da pressão arterial ou, então, a alternativa adjunta à terapêutica farmacológica. Convém lembrar que as situações que decidirem favoravel-

mente à instituição desse tipo de terapêutica incluem ausência de outros fatores de risco para doença cardiovascular e lesões em órgãos alvos, massa ventricular esquerda normal e níveis de PA diastólica nunca superior a 100 mmHg.

Modificações na Dieta

A instituição de dieta pobre em sal (consumo diário de cloreto de sódio inferior a 5g) pode diminuir a pressão arterial (PA)^{4,5}. Ainda que tal medida seja mais eficiente em alguns pacientes que em outros, e mesmo não se dispondo de uma avaliação crítica das repercussões deste tipo de intervenção em um universo de pacientes, deve-se admitir que a restrição de sódio tem mais benefícios que riscos⁵. Previne, por exemplo, a espoliação de potássio que acompanha, com frequência, a terapêutica diurética e o aumento do volume extracelular secundário ao uso de bloqueadores beta-adrenérgicos e vasodilatadores^{4,5,6}. A observância, porém, da dieta hipossódica é tão ou mais difícil que as dietas que restringem calorias. Estudos antropológicos revelam que a ingestão de sódio é um hábito cultural, profundamente arraigado na população⁷. A sensibilidade das papilas gustativas ao sódio é extremamente variável e o apetite salino pode diminuir após alguns meses da instituição da dieta hipossódica. Um outro aspecto é que as pessoas idosas perdem parte da sensibilidade gustativa ao sódio, exigindo, assim, um consumo progressivamente maior do catione⁷. Todos os hipertensos devem ser orientados a: não adicionar sal aos alimentos servidos durante as refeições; limitar a adição de sal durante a preparação dos alimentos, evitar o consumo de produtos defumados, enlatados, congelados e os denominados "salgadinhos"⁸.

A utilização de produtos tidos como "substitutos do sal" ou seja, aqueles que contém quantidades de potássio maiores que as de cloreto de sódio tem sido utilizados por alguns hipertensos. Há atualmente, várias combinações de sais de potássio e sódio denominados "sal alternativo". Essas substâncias não devem ser recomendadas ao tratamento da hipertensão arterial, pois contém apreciável quantidade de sódio⁸.

A correlação entre o consumo de potássio e a hipertensão já se tornou clássico com as constatações, de um lado, de que os vegetarianos tem pressão arterial menor graças ao consumo de potássio e, de outro, de que a hipertensão relaciona-se mais com o consumo baixo de potássio do que alto em sódio^{9,10}. Do ponto de vista prático, a ingestão de dieta pobre em sódio se acompanha de elevado consumo de potássio, principalmente se usarmos frutas, legumes, verduras e outros alimentos naturais.

A restrição calórica exclusiva reduz muitas vezes a pressão arterial, mesmo se o peso ideal não for alcan-

çado¹¹. Há relatos de que a redução da PA, registrada nos primeiros dias após a instituição da dieta hipocalórica, está mais relacionada à atenuação da atividade do sistema nervoso simpático do que a perda da gordura corporal, enquanto a manutenção do controle dos níveis tensionais, observada ao longo da restrição calórica, correlaciona-se com a diminuição do volume sanguíneo total e do débito cardíaco¹¹. A redução do valor calórico total deve ser feita à custa, sobretudo, de hidrato de carbono. O paciente deverá ser orientado quanto ao consumo de gorduras saturadas, proteínas e bases purínicas, quando dislipidemias, retenção azotada e hiperuricemia estiverem presentes^{8,11}.

Outras medidas

As avaliações sobre o consumo de cálcio e sua repercussão sobre os níveis tensionais, mostraram que os indivíduos que recebem dieta com reduzido teor de cálcio tem maior prevalência de hipertensão arterial e que a suplementação desse cátion diminui a PA^{12,13}. Presentemente, os fatos parecem ser mais complexos do que se julgava no início, admitindo-se a existência de um subgrupo de hipertensos essenciais, aqueles com hipertensão sódio-volume dependente, atividade plasmática de renina e cálcio ionizável reduzidos, que se beneficiam com a suplementação de cálcio¹⁴.

A partir dos anos 80, vários estudos clínicos e epidemiológicos mostraram correlação inversa entre o consumo de magnésio e a pressão arterial, assim como o efeito hipotensor da suplementação oral de magnésio^{15,16,17}. Recentemente, o nosso grupo de trabalho, da Seção de Hipertensão, Metabolismo e Nutrição da UERJ, constatou através de um estudo randomizado duplo cego e cruzado que a suplementação oral de 420 mg/dia de cálcio não produziu modificações significativas da PA. Entretanto, a suplementação de magnésio reduziu significativamente a PA, o conteúdo intracelular de sódio e aumentou os níveis de magnésio intracelular. Constatamos também que o efeito hipotensor do magnésio foi maior nos pacientes com menos tempo de doença¹⁸.

O álcool, quando ingerido em quantidades excessivas eleva a PA¹⁹. A ingestão de quantidades inferiores a 60ml de álcool por dia, que correspondem, aproximadamente a 60 ml de whisky 100% puro, 300 ml de vinho e meio litro de cereja, parece não interferir nos níveis pressóricos¹⁹.

O hábito de fumar e o consumo de café, aumentam em condições agudas de consumo, a PA²⁰. O uso crônico de cafeína e nicotina parece não induzir alterações hemodinâmicas significativas²⁰. O hábito de fumar pode ser um fator de risco independente para o desenvolvimento prematuro de doença cardiovascular e morte súbita e deve ser insistentemente desaconselhado.

Os exercícios dinâmicos como ciclismo, natação, tênis, caminhar, futebol e basquetebol são considerados "ajustadores cardiovasculares"^{21,22}. Além de auxiliarem na redução do peso interferem também no controle da hipertensão arterial. O condicionamento físico reduz a resposta pressórica aguda do hipertenso ao exercício^{21,22}. E em condições de repouso, tanto a pressão sistólica com a diastólica podem diminuir de 10 a 20 mmHg no hipertenso fisicamente condicionado. Redução da atividade simpática e da atividade plasmática de renina e elevação nos níveis de prostaglandinas vasodilatadoras acompanham a resposta hemodinâmica ao condicionamento^{21,22}. Os exercícios estáticos ou isométricos (levantamento de peso) não devem ser recomendados²⁰. Durante a realização dos mesmos, há elevação das pressões sistólicas, diastólicas e da frequência cardíaca pela atenuação do tônus vagal e aumento da resistência periférica²⁰.

Várias técnicas como meditação transcendental, yoga, "biofeedback" e relaxamento muscular vem sendo praticados, como meio de reduzir a PA²³. Até a presente data não há evidências de modificações significativas da PA pela adoção dessas medidas exclusivamente. Os hipertensos limitrofes poderiam se beneficiar dessas técnicas, principalmente, se associados a dieta hipossódica e exercícios isotônicos.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A utilização de agentes ganglioplégicos, no final da década de 40 foi o marco inicial do tratamento farmacológico da hipertensão essencial²⁴.

A história mostra que ao longo das últimas cinco décadas a soma de esforços dispendidos em observações clínicas e experimentais causou impacto no tratamento da hipertensão pela emergência de conhecimentos que constituem a base de uma série de drogas antihipertensivas correntemente utilizadas.

Os diuréticos e os beta bloqueadores, exaustivamente testados por vários anos, têm mantido a posição de liderança entre as drogas mais utilizadas no tratamento da hipertensão²⁵.

Os inibidores da enzima de conversão, os antagonistas do cálcio e os bloqueadores adrenérgicos seletivos alfa, são agentes antihipertensivos que embora tenham frequência de utilização variável nos diferentes países, estão inteiramente integrados ao tratamento farmacológico da hipertensão arterial.

Outros grupos de drogas perderam sua importância como agentes terapêuticos em decorrência de seus efeitos colaterais. É o que ocorreu com os agentes ganglioplégicos, os bloqueadores adrenérgicos periféricos, os agonistas de receptores alfa₂ centrais e os vasodilatadores diretos.

Vários mecanismos do controle da pressão arterial

estão agora sendo melhor conhecidos o que torna possível a síntese de antihipertensivos potencialmente eficazes tais como: 1 - agonistas seletivos de receptores imidazólicos no sistema nervoso central (SNC); 2 - inibidores de renina; 3 - bloqueadores de receptores da angiotensina II; 4 - ativadores de canais de potássio; 5 - inibidores de endopeptidases, o que aumenta os níveis do peptídeo atrial natriurético; 6 - drogas que atuam por mecanismos multifatoriais presentes em moléculas híbridas.

Diuréticos

Os diuréticos tiazídicos foram, durante muitos anos, as drogas de primeira escolha no tratamento da hipertensão arterial particularmente das formas leve e moderada.

Em verdade, são drogas efetivas na monoterapia antihipertensiva em aproximadamente 50% da população não selecionada de hipertensos leves, apresentando algumas vantagens tais como o custo, que é baixo, o fato de poderem ser administradas apenas uma vez ao dia, e o fácil ajuste da dose²⁶. Não desenvolvem pseudotolerância e foram usados no passado, com muita frequência, em associação aos hipotensores que retinham líquido²⁷.

Levando-se em conta os aspectos fisiopatológicos da hipertensão, os diuréticos são uma das alternativas para o tratamento da hipertensão sódio-dependente²⁸. São também eficazes em hipertensos negros²⁹ e idosos³⁰ e podem ser utilizados como droga de primeira linha na hipertensão que cursa com hipercalcúria e nefrolitíase por oxalato de cálcio³¹. Recaem sobre eles a preferência do tratamento do hipertenso obeso³².

Os hipertensos com insuficiência cardíaca por disfunção sistólica se beneficiam do uso de tiazídicos ou diuréticos de alça e os renais crônicos, cuja pressão diastólica se correlaciona positivamente com o volume plasmático, têm nesses últimos agentes sua primeira opção³³.

Três principais classes de diuréticos são utilizadas no tratamento da hipertensão arterial: 1 - os diuréticos tiazídicos, que exercem seus efeitos bloqueadores a reabsorção de sódio nas porções iniciais do túbulo distal³⁴; 2 - os diuréticos de alça, que inibem o processo de co-transporte sódio-cloreto na região ascendente espessa da alça de Henle³⁵, e 3 - os diuréticos poupadores de potássio, que atuam nos mecanismos de troca sódio-potássio-hidrogênio no túbulo distal e nos ductos coletores³⁶.

Diuréticos tiazídicos

Os diuréticos tiazídicos e seus derivados, tais como hidroclorotiazida e clortalidona, inibem a reabsorção de

sódio nas primeiras porções do túbulo distal³⁷. Quando comparados aos diuréticos de alça, são menos potentes e têm um tempo de ação mais longo, entre 12 e 24 horas, ou até 36 a 48 horas, como a clortalidona³⁸. Estudos a longo prazo demonstraram que esses agentes são mais efetivos como antihipertensivos que os diuréticos de alça³⁹.

No início do tratamento, o efeito hipotensor observado está possivelmente relacionado à depleção de volume devido à perda urinária substancial de sódio e água. Nesta fase, observa-se redução do volume plasmático, do volume de líquido extracelular e do débito cardíaco. Em contraposição, observa-se discreto aumento na resistência vascular periférica e da atividade plasmática de renina⁴⁰. Após uma ou duas semanas, o efeito natriurético diminui e o balanço de sódio se restabelece. O débito cardíaco e o volume plasmático retornam gradualmente a valores próximos do normal, ocorrendo, simultaneamente, atenuação da resistência vascular periférica. Admite-se que a diminuição da resistência periférica seja devido à redução da reatividade vascular aos estímulos pressores e que esse comportamento estaria relacionado ao conteúdo de sódio na parede vascular⁴¹.

Diuréticos de alça

Os diuréticos de alça são mais potentes e têm início de ação mais rápido que os tiazídicos. Contudo, não são mais efetivos em reduzir a pressão arterial ou isentos de causar efeitos colaterais quando administrados em quantidades equipotentes³⁹.

A ação rápida dos diuréticos de alça, menos de seis horas após a administração oral de furosemide, limita, a longo prazo, o efeito antihipertensivo dessas drogas pela impossibilidade de se manter o balanço hidrossalino negativo, nos intervalos de administração dos mesmos⁴². Considera-se, por isso, que poucas razões favorecem a utilização de diuréticos de alça no tratamento da maioria dos casos de hipertensão não complicada. Em presença de insuficiência renal, porém, diuréticos de alça são mais eficazes que os tiazídicos e são considerados agentes terapêuticos importantes no controle da hipertensão arterial volume dependente que acompanha comumente esta condição⁴³.

Diuréticos poupadores de potássio

No néfron distal, o sódio é reabsorvido por processo ativo estimulado pela aldosterona⁴⁴. Os diuréticos que inibem este mecanismo são considerados pouco potentes, mas eles retêm o efeito metabólico de conservar potássio³⁸. Os diuréticos poupadores de potássio, tais como espironolactona, amilorida e triamterene exercem

a ação anticalciurética especialmente na porção cortical do túbulo coletor⁴⁴.

A capacidade de diuréticos, como o amilorida, o triamterene e a espironolactona, em poupar potássio constitui-se em vantagem que deve ser considerada nos pacientes em uso de digital ou nos que apresentam irritabilidade ventricular. Tais drogas, porém, necessitam vigilância quando prescritas aos diabéticos, renais crônicos e aos que usam, concomitantemente, inibidores da enzima conversora, a fim de não se deparar com situação inversa, que é a hipercalemia. O triamterene deve ser utilizado com cautela naqueles que têm ou contam história de cálculo renal. O amilorida pode induzir hiponatremia em hipertensos idosos⁴⁵.

Riscos da terapêutica com diuréticos

No final da década de 80 os diuréticos tiazídicos foram severamente criticados devido aos problemas metabólicos⁴⁶ e eletrolíticos⁴⁷ advindos com uso prolongado desses agentes no tratamento da HA. O potencial proaterogênico e pró-arritmogênico dessas drogas foi amplamente discutido salientando-se seus efeitos desfavoráveis no perfil lipídico, na calemia e na resistência a insulina^{46,47}.

Estudos epidemiológicos demonstraram que o tratamento antihipertensivo com diuréticos e/ou betabloqueadores representava apenas uma proteção marginal ou nenhuma proteção contra o infarto do miocárdio⁴⁸, fato este explicado por vários autores como decorrentes dos efeitos metabólicos das referidas drogas.

Contudo, a associação entre os efeitos metabólicos atribuídos aos diuréticos e a ocorrência de eventos coronários necessita de uma análise crítica pelas seguintes razões:

- 1 - as modificações no perfil lipídico são modestas e tendem a desaparecer após meses de tratamento;
- 2 - o quadro de resistência a insulina causado pelos diuréticos não significa necessariamente um estado pré-diabetes melilitus não estando suas repercussões definitivamente estabelecidas;
- 3 - os efeitos metabólicos desfavoráveis tem sido observados quando se utiliza altas doses de diuréticos; com baixas doses estes efeitos não ocorrem ou são muito menos pronunciados²⁴.

Presentemente, a conduta em relação aos diuréticos no tratamento de hipertensão essencial é de prescrevê-lo desde que sejam utilizados em baixas doses e que se esteja atento aos seus efeitos metabólicos. Os benefícios dos diuréticos no tratamento de idosos hipertensos

foram recentemente demonstrados em três grandes estudos populacionais: Systolic Hypertension in the Elderly Program⁴⁹, Swedish Trial on Old Patients with Hypertension⁵⁰ and Medical Research Council⁵¹ (Ver artigo sobre hipertensão no idoso neste mesmo número).

Bloqueadores beta-adrenérgicos

O emprego de bloqueadores beta-adrenérgicos no tratamento da HA teve início há 20 anos, quando Prichard injetando pronetolol endovenosamente observou que a droga reduzia a PA. Daí para cá registrou-se uma fase inicial que correspondeu não só ao uso, cada vez maior, de bloqueadores beta-adrenérgicos no controle da hipertensão como também à síntese de novas moléculas com particularidades distintas do propranolol, que foi a primeira droga a ser usada em larga escala, inclusive em projetos comparativos⁵². Presentemente, vivemos uma segunda fase, onde já se sabe que os bloqueadores beta diminuem a PA apenas da metade dos hipertensos, aumentando, em alguns outros, o parâmetro hemodinâmico. Além disso, estudos prospectivos foram capazes de apontar subgrupos de indivíduos com baixa resposta à droga, correspondendo aos hipertensos da raça negra, aos que têm atividade plasmática da renina (APR) baixa e aos idosos⁴⁵.

Outras propriedades que caracterizam determinados bloqueadores beta tais como: seletividade para receptores beta, adrenérgicos, atividade simpaticomimética intrínseca, perfil farmacocinético, duração de ação e solubilidade lipídica ou hídrica, não modificam verdadeiramente a eficácia terapêutica mas são importantes quando se pensa em efeitos colaterais e esquemas posológicos⁵³.

No tratamento da HA essencial todos os bloqueadores beta presentemente disponíveis são igualmente efetivos quando administrados em doses apropriadas. Portanto, a escolha de um bloqueador beta, em particular, pode não ser tarefa das mais simples pelas seguintes razões.

1. a seletividade para receptores beta, não apresenta na clínica evidências que suportem a utilidade teórica inerente a essa propriedade. Contudo, os bloqueadores beta, seletivos são utilizados com maior segurança em hipertensos diabéticos e também quando doença vascular periférica ocorre simultaneamente⁵⁴;

2. a atividade simpaticomimética intrínseca é valiosa do ponto de vista hemodinâmico. Além da vasodilatação e redução da resistência vascular periférica, o crono e inotropismo cardíaco são menos afetados quando a pressão arterial é reduzida. Contudo, as evidências clínicas não confirmam as vantagens teóricas atribuí-

das aos bloqueadores beta com atividade simpaticomimética intrínseca, não são mais efetivos como agentes antihipertensivos e não se apresentam com perfil distinto no que se refere aos efeitos colaterais⁵⁵.

3. o tempo de ação determinado pelo perfil farmacocinético da droga certamente representa, do ponto de vista prático, a característica que merece maior atenção. A possibilidade de se prescrever um bloqueador beta uma única vez ao dia, aumenta significativamente a observância ao tratamento, que constitui na realidade o maior problema com que o médico se depara ao tentar controlar a pressão arterial do seu doente⁴⁵;

4. a solubilidade lipídica reduzida, característica farmacológica inerente a alguns bloqueadores beta, reduz a penetração da droga no tecido cerebral, causando assim menor número de efeitos deletérios sobre o sistema nervoso central, tais como depressão, perda de memória, distúrbios do sono e pesadelos⁵⁶.

As alterações no metabolismo dos lipídios (elevação dos triglicerídeos e diminuição das lipoproteínas de alta densidade) devido ao uso de bloqueadores beta vêm sendo amplamente divulgadas, principalmente após relatório do "MRFIT", onde se utilizou um beta-bloqueador clássico, o propranolol. Os bloqueadores com atividade simpaticomimética intrínseca e aqueles com alta seletividade para receptores beta, são considerados virtualmente neutros no que se refere ao metabolismo de lipídeos^{24,53}.

Presentemente, existe a preocupação em se dispor de agentes beta-bloqueadores que tenham ação prolongada. As atenções se concentram no perfil farmacocinético de uma droga que deverá ter eliminação renal e/ou hepática lenta ou em preparações de meia vida curta, mas com formulação farmacêutica de liberação lenta. Há uma grande expectativa diante dos resultados clínicos da administração de bloqueadores beta recém desenvolvidos, como o celiprolol e o carvedilol que têm um componente vasodilatador adicional²⁴. Esses novos compostos são denominados drogas híbridas pelo fato de reunirem dois ou mais princípios farmacológicos em uma única entidade química⁵⁷. A atividade vasodilatadora seria vantajosa do ponto de vista hemodinâmico, no tratamento da HA e da angina pectoris, considerando que o bloqueador beta poderia suprimir a taquicardia reflexa provocada pela vasodilatação.

Antihipertensivos de ação central

Metildopa, Clonidina e Rilmenidine

Metildopa

Durante duas décadas, de 1960 até o final dos anos 70, quando surgiram os bloqueadores beta, a metildopa foi a droga mais popular, depois dos diuréticos, no tratamento da hipertensão arterial essencial. Sua ação se faz sobre o sistema nervoso central e depende de estímulos exercidos sobre receptores alfa-adrenérgicos localizados no núcleo do trato solitário⁵⁸.

A eficácia antihipertensiva da metildopa é indiscutível. Seu mecanismo de ação, reduzindo a PA por intervir no SNC enquanto a atividade reflexa periférica, permanece intacta, continua merecendo atenção para o desenvolvimento de outros hipotensores²⁴. Contudo, nos últimos anos a metildopa vem perdendo muito de sua importância devido aos seus efeitos colaterais presentes e por vezes severos⁵⁹.

Clonidina

A clonidina é um simpaticolítico potente e bastante eficiente no controle de hipertensos leves e moderados. Seu efeito antihipertensivo seria explicado pela ação agonista central, tendo a droga, a semelhança da metildopa, a propriedade de estimular receptores alfa₂ adrenérgicos, localizados no núcleo do trato solitário⁵⁸. A clonidina, como derivado imidazólico, liga-se a receptores cerebrais específicos, produzindo inibição da atividade simpática periférica com consequente redução da pressão arterial⁵³.

A clonidina tem efeitos colaterais muito semelhantes aos da metildopa, porém de menor monta. Contudo, a suspensão brusca do tratamento pode produzir hipertensão rebote, às vezes severa, e que é controlada com a reintrodução da droga⁵⁹.

Presentemente já se encontra disponível, ainda não em nosso meio, uma preparação transdérmica de clonidina, que libera lentamente, por 7 dias, a droga. Isto resultaria em menores efeitos colaterais sem prejuízo da eficácia. Alguns trabalhos tem mostrado que a preparação transdérmica causa irritação cutânea intensa e praticamente os mesmos efeitos colaterais da apresentação oral da clonidina, inclusive a hipertensão rebote⁵³.

Rilmenidine

Rilmenidine é um derivado oxazolinico que foi historicamente classificado como agonista de receptores alfa-adrenérgicos centrais e desenvolvido na tentativa de se dissociar a eficácia antihipertensiva do perfil das reações adversas relacionadas aos hipotensores de ação central, classicamente utilizados, como metildopa e clonidina⁶⁰.

Estudos experimentais tem mostrado que a rilmenidine é seletiva para os receptores alfa₂ adrenérgicos centrais

e também para os receptores imidazólicos, não adrenérgicos, recém identificados no cérebro e periferia. A rilmenidine difere da clonidina por ter atividade agonista altamente seletiva para os receptores imidazólicos ao contrário da clonidina que se liga principalmente aos receptores alfa₂. Em doses hipotensoras equipotentes a rilmenidine causa menos bradicardia e menos redução de débito cardíaco, menor sedação e pouca ou nenhuma alteração da atividade mental, comparada com a clonidina. Estudos clínicos tem demonstrado que a retenção de sódio e aumento de peso, classicamente descritos com o uso prolongado de clonidina, estão ausentes durante o tratamento crônico com rilmenidine^{60,61}.

São necessários estudos clínicos experimentais a longo prazo que corroborem os resultados até então favoráveis à administração de rilmenidine no que se refere a resistência a insulina, ao perfil lipídico e a hipertrofia ventricular esquerda⁶².

Bloqueadores alfa-adrenérgicos e Drogas híbridas

Prazosin, Indoramina, Labetalol, Ketanserin e Urapidil

A constatação de que existem dois tipos funcionais de receptores alfa: os alfa₁, localizados dentro da região da sinapse e ativados por neurotransmissores liberados pelo terminal neural, e os alfa₂, situados em áreas mais distintas da sinapse e estimulados por catecolaminas circulantes, permitiu que algumas casas farmacêuticas sintetizassem substâncias que inibem essas estruturas. O prazosin, por exemplo, apresenta um alto grau de seletividade para os receptores adrenérgicos alfa₁, sendo, por isso, capaz de inibir os eventos vasoconstritores pós-sinápticos sem provocar o surgimento de efeitos indesejáveis dos receptores alfa₂ pré-sinápticos. Seu emprego, em doses moderadas, não se acompanha de taquicardia reflexa e a combinação do prazosin com um diurético é uma das alternativas mais úteis para o tratamento de hipertensos jovens moderados. A tolerância à droga é razoável não se relatando, até o momento, mudanças indesejáveis dos níveis sanguíneos de triglicerídeos e colesterol. Por razões ainda não esclarecidas pode aparecer, após a primeira dose do medicamento, síncope postural, raramente registrada se a dose não ultrapassar 1 mg/dia. Hipotensão postural, taquicardia, alucinações e pesadelos são reações colaterais relatadas por alguns pacientes^{45,53}.

A indoramina é outro agente antihipertensivo que atua bloqueando predominantemente receptores alfa₁ adrenérgicos, mas difere do prazosin por atuar, também, no sistema nervoso central⁵³.

O labetalol bloqueia ambos os receptores. Em doses baixas comporta-se mais como um bloqueador beta e

em doses elevadas passa a exibir propriedades de um bloqueador alfa que se manifesta inclusive por graus discretos de hipotensão postural. Afirma-se que seu emprego interfere favoravelmente no perfil lipídico e que a droga é efetiva tanto em pretos como em brancos⁴⁵.

Ketanserina e Urapidil

Urapidil e Ketanserina são protótipos de um pequeno grupo de drogas híbridas que, simultaneamente, interagem com receptores serotoninérgicos (5HT) e receptores alfa-adrenérgicos^{63,64}.

O ketanserina é um agente vasodilatador e antihipertensivo de potência moderada. É um exemplo genuíno de droga híbrida, exercendo sua ação hipotensora por bloqueio seletivo de receptores 5HT₂ além de exercer discreto antagonismo sobre receptores alfa₁ adrenérgicos^{64,65}.

O urapidil, derivado do uracil, tem como característica farmacodinâmica principal o bloqueio seletivo de receptores alfa₁ adrenérgicos e, à semelhança do prazosina, causa redução da resistência vascular periférica e da pressão arterial⁶³.

Além de atividade antagonista alfa₁ adrenérgica, o urapidil exerce seu efeito antihipertensivo por um mecanismo de ação central que envolve a estimulação de receptores 5HT_{1A}, conforme evidenciado em estudos experimentais⁶⁶.

A atividade vasodilatadora e antihipertensiva do urapidil não se associa a taquicardia reflexa, sendo importante argumento a favor de um componente central no perfil farmacodinâmico da droga. O bloqueio central de receptores alfa₁ adrenérgicos é mecanismo reconhecido de interrupção da alça de atividade reflexa de barorreceptores⁶⁷, o que poderia explicar a ausência de taquicardia com o uso de urapidil⁶⁸.

Vasodilatadores de ação direta

Hidralazina e Minoxidil

Essas drogas são caracterizadas como vasodilatadores por atuarem diretamente na musculatura lisa dos vasos, principalmente das arteríolas, tendo, porém, ação desprezível nos vasos de capacitância (veias e vênulas). Desta forma, reduzem a resistência vascular periférica e a pressão arterial⁵³.

Diferentemente dos outros agentes antihipertensivos a hidralazina e o minoxidil não apresentam ação inibitória sobre o sistema nervoso central. Pelo contrário, coincidentemente com a vasodilatação arteriolar observa-se aumento da atividade adrenérgica caracterizada por liberação de catecolamina pelas terminações nervosas e de renina pelo aparelho justaglomerular. A elevação da frequência cardíaca do volume sistólico e do consu-

mo de oxigênio pelo miocárdio, resultantes da hiperatividade adrenérgica, podem predispor a episódios anginosos especialmente em pacientes com doença coronária preexistente⁴⁵.

A associação de um bloqueador beta-adrenérgico quase sempre se faz necessária para diminuir os efeitos produzidos pelo aumento reflexo da atividade adrenérgica. Da mesma forma, a adição de um diurético tiazídico ou de alça é importante para contrabalançar a retenção hídrica produzida pelo medicamento⁵³.

Além disso a hidralazina e o minoxidil podem causar efeitos colaterais que os tornaram inaceitáveis como drogas de primeira linha no tratamento da hipertensão arterial essencial. A hidralazina, em doses superiores a 200 mg pode fazer surgir quadros clínicos semelhantes ao lúpus eritematoso e reações febris tipo doença do soro. Tais complicações desaparecem quando a droga é suspensa⁵³.

Um dos efeitos colaterais mais frequentes do minoxidil é o desenvolvimento de hipertricose que traz repercussões muito desagradáveis às mulheres. O desenvolvimento de derrame pericárdico ocorre em alguns doentes, especialmente nos portadores de doença do colágeno. O seu aparecimento está temporariamente associado ao ganho de peso e edema. Alguns pacientes tratados com minoxidil podem desenvolver quadro de hipertensão pulmonar cujo mecanismo não está bem esclarecido⁴⁵.

Em resumo, os vasodilatadores "diretos" são agentes antihipertensivos eficazes. Entretanto, devido aos seus efeitos reflexos sobre o sistema nervoso simpático e sobre a dinâmica renal não se recomenda usá-los como droga inicial, não obstante serem recomendadas em condições especiais, como a hidralazina, na doença hipertensiva gestacional e ambas as drogas, hidralazina e minoxidil no controle de hipertensões severas e refratárias⁴⁵.

Bloqueadores de cálcio (BCC)

A modulação da interação da actinmiosina, que determina o tônus da musculatura lisa arteriolar, é exercida pelo cálcio através de vários mecanismos. Como a alteração hemodinâmica fundamental na HA é o aumento da resistência periférica, a inibição da entrada de cálcio, na estrutura vascular contrátil, proporciona mais uma alternativa de tratamento da HA. Este efeito é obtido graças à ação inibidora dessas drogas sobre os canais de cálcio dependentes de voltagem e operados por receptores. O resultado é a diminuição proporcional da contração da musculatura lisa arteriolar^{53,69}.

A maior parte dos bloqueadores de canal de cálcio apresenta um efeito vasodilatador potente e direto. Neste particular, os bloqueadores de cálcio comportam-se de modo distinto de outros vasodilatadores como a

hidralazina e o minoxidil, onde a vasodilatação é contraposta pelos efeitos de mecanismos reguladores mediados pelo sistema nervoso simpático e sistema renina-aldosterona e que acabam por induzir retenção de sódio e água, taquicardia e aumento da contratilidade miocárdica. Um ação inibidora alfa-adrenérgica explica, o controle do aumento reflexo da atividade simpática. Embora os bloqueadores de cálcio elevem a APR, não se registra aumento concomitante da secreção de aldosterona pela ação atenuadora da droga na liberação do hormônio. Por razões ainda não bem conhecidas alguns bloqueadores de cálcio têm ações diuréticas^{45,49}. A experiência clínica, que se vem adquirindo com esta categoria de medicamentos, mostra que a redução da pressão arterial parece ser proporcional à elevação dos níveis tensionais, tanto que não interferem na PA de normotensos, e quadros de hipotensão arterial são raramente observados. Os idosos, com APR baixa e resistência vascular elevada, são os que mais se beneficiam com sua indicação. Isto não se aplica à população negra, pois em que pese apresentar, como um todo, níveis baixos de APR, os BCC são menos efetivos como antihipertensivos que nos não negros^{45,49}.

Como os hipertensos com APR baixa apresentam boa resposta ao tratamento com diuréticos, em virtude de um provável "defeito" na excreção renal de sódio, vem-se questionando se os BCC não seriam uma opção mais vantajosa, já que parecem não interferir sobre o metabolismo glicídico. Ensaios clínicos indicam que a resposta hipotensora dos bloqueadores de cálcio e dos diuréticos é praticamente igual, não se observando quedas adicionais da PA quando se prescreve um diurético ao hipertenso que já está em uso do BCC⁴⁵. Os BCC são eficazes no tratamento medicamentoso da HA que se acompanha de angina de peito clássica e de suas variantes como a angina de Prinzmetal. Essas drogas possuem a capacidade de aumentar o fluxo coronário colateral para as regiões isquêmicas, protegendo o hipertenso do fenômeno de vasoespasmos e das crises de angina de peito⁵³.

Além do efeito vasodilatador arteriolar, os BCC apresentam, particularmente o verapamil e diltiazem, efeito cronotrópico negativo que parece limitar a taquicardia reflexa que comumente acompanha os vasodilatadores diretos^{70,71}.

Em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica secundária a HA, os BCC melhoram a função diastólica ventricular, aumentam a distensibilidade ventricular e, conseqüentemente, o volume de enchimento diastólico final. Cuidados, porém, devem ser tomados em pacientes com disfunção ventricular esquerda, onde as propriedades inotrópicas negativas, principalmente do verapamil, podem, ser prejudiciais. Nestes casos, a nifedipina poderá ser a opção mais adequada, uma vez que seu potente efeito vasodilatador pode favorecer um desempenho melhor da bomba cardíaca^{45,53}.

No que diz respeito a redução da massa ventricular esquerda o diltiazem, a isradipina e a amlodipina, por exemplo, não só reduzem o parâmetro como diminuem as dimensões diastólicas da cavidade sem interferir nos seus índices de enchimento⁷².

Os BCC quando estudados durante a prática do exercício dinâmico não interferem na elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca, sendo, por isso, mais eficientes na manutenção da capacidade funcional cardíaca, durante o exercício, que os bloqueadores beta-adrenérgicos⁷³.

Alguns BCC di-hidropiridínicos como a nitrendipina, a nifedipina e a amlodipina aumentam o fluxo plasmático renal e ritmo de filtração glomerular tanto quando administrados aguda ou cronicamente. A hiperfiltração glomerular "per se" pode contribuir para a perda progressiva da função renal. Não obstante, alguns trabalhos experimentais têm mostrado que os BCC exercem um efeito protetor sobre os rins, reduzindo a proteinúria e a progressão para a glomeruloesclerose. Em que pese promoverem hipertensão intrarenal persistente em alguns modelos de hipertensão experimental atuam eficientemente sobre a morfologia renal (redução do aumento do raio dos capilares glomerular, diminuição da tensão parietal, controle do crescimento renal), minimizando a injúria glomerular e protegendo, portanto, o rim⁷⁴. Em humanos há que se dispor de um número maior de estudos, tanto em hipertensos com função renal preservada como comprometida para se avaliar criticamente este ponto. A isradipina, por exemplo, administrada cronicamente e em doses habituais a hipertensos com função renal normal não causa hiperfiltração glomerular e mantém natriurese estável, em que pese a redução da pressão arterial. Parece exercer assim efeito protetor sobre a hemodinâmica renal⁷⁵.

Os efeitos dos BCC di-hidropiridínicos sobre o processo aterogênico de modelos animais são muito promissores. Os resultados demonstram que, além do efeito indireto resultante do controle pressórico, existem outros diretos potencialmente atribuídos à diminuição da sobrecarga intracelular de cálcio, inibição da proliferação de células da musculatura lisa, estímulo da síntese de receptores das LDL, inibição da quimiotaxia de neutrófilos, macrófagos e outros. A potência antiaterogênica varia consideravelmente, a isradipina sendo nesse particular 50 e 350 vezes mais potente que a nifedipina e o diltiazem, respectivamente. Tais efeitos estão sendo agora estudados e avaliados em ensaios clínicos. O estudo MIDAS (The Multicenter Isradipine/Diuretic Atherosclerosis Study), além de analisar as propriedades antiaterogênicas da isradipina, monitoriza também os efeitos dessa droga na progressão da aterosclerose carotídea. O estudo INTACT, recentemente publicado, mostrou que a nifedipina é capaz de retardar o desenvolvimento de novas lesões

ateroscleróticas em coronariopatas^{76,79}.

A associação de BCC com bloqueadores beta-adrenérgicos pode ser vantajosa no tratamento da HA com angina pectoris, já que estas drogas atuam distintamente. Entretanto, em pacientes com disfunção ventricular esquerda é prudente evitar tal associação, principalmente quando o BCC empregado for o verapamil, uma vez que os efeitos inotrópicos negativos são acumulativos e favorecem o aparecimento de quadros de insuficiência cardíaca.

Os BCC demonstraram ter papel relevante no tratamento das crises hipertensivas. Esta situação clínica representa uma ameaça aguda aos órgãos vitais e necessita tratamento urgente. A redução da pressão arterial requer unidades de monitorização, pois sua queda abrupta associa-se, frequentemente, com alta morbidade, principalmente para o lado neurológico, com o surgimento de acidente vascular cerebral isquêmico e cegueira (isquemia occipital) e, para o lado cardíaco, precipitação de quadro isquêmico agudo ou mesmo de infarto do miocárdio. O verapamil foi o primeiro BCC utilizado com sucesso no controle das crises hipertensivas. A sua administração, sob forma de "dripping" de 40mg, diluídos em 200 ml de soro glicosado, ou 5 a 10 mg injetados diretamente na veia, por um período de cinco a dez minutos, reduz a pressão arterial praticamente em todos os hipertensos. O início da ação é observado nos primeiros dez minutos após a injeção, e seu efeito pode durar 30 a 60 minutos. Por vezes, uma intensa bradicardia, acompanhada de prolongamento do espaço PR, ECG pode ser observada. Recomenda-se, assim, a monitorização da frequência cardíaca, principalmente nos hipertensos portadores de distúrbios da condução atrioventricular ou naqueles em uso de digital ou bloqueador beta-adrenérgico⁴⁵.

A nifedipina tem sido também usada no tratamento das crises hipertensivas. Uma das principais razões do seu sucesso é sua via de administração, a sublingual. Se após os primeiros 5mg o efeito desejado não for alcançado pode-se administrar por via oral ou sublingual mais 5 ou 10mg. Na maioria dos hipertensos 10mg de nifedipina reduz, significativamente, a pressão arterial. Sua ação tem início dentro dos primeiros 15 minutos, e o efeito hipotensor máximo é observado dentro de uma hora, prolongando-se por três a quatro horas. Há que se atentar porém, para a possibilidade de quadros de hipotensão severa com repercussões para o coração e cérebro. As repercussões sobre a frequência cardíaca são variáveis. Em geral, observa-se, no início, elevação da mesma, que volta aos níveis prévios, antes que o efeito hipotensor desapareça. Tem-se notado que a taquicardia é mais comum nos jovens do que nos idosos⁵³.

A nifedipina vem sendo empregada em situações de crise hipertensiva acompanhada de insuficiência cardíaca aguda. Estudos hemodinâmicos, realizados nesta

situação, mostram uma significativa diminuição na pressão de enchimento ventricular esquerdo, redução da resistência vascular periférica e da impedância do ventrículo esquerdo e aumento do débito cardíaco. Tais efeitos podem melhorar a função ventricular aliviando, assim, os sintomas relacionados ao edema agudo pulmonar^{45,53}.

Quanto às alterações hemodinâmicas intracerebrais, os BCC, principalmente a nifedipina, parecem preservar o fluxo encefálico apesar da queda tensional, além de protegerem a função cerebral dos efeitos adversos do vasoespasm observado durante quadros de hemorragia cerebral⁵³.

Os efeitos colaterais mais comuns da nifedipina são: sensação de queimação na face e nos membros, "flush" facial, palpitações, cefaléia, dor nos olhos, edema pedal, este último relacionado a vasodilatação local e urticária. Ainda que raros, os quadros de urticária e alterações cutâneas e ungueais causadas pela BCC podem ser graves. O verapamil causa principalmente constipação intestinal, distúrbios da condução atrioventricular, náuseas, vômitos. O diltiazem, exceto o "flush" e a palpitação, tem os mesmos efeitos colaterais da nifedipina⁴⁵.

A Tabela 1 mostra algumas características dos BCC clássicos e dos novos derivados di-hidropiridínicos recém introduzidos.

O desenvolvimento de novos BCC procurou atender, basicamente, aos seguintes objetivos:

1. compostos com duração de ação mais prolongada e que permitia a administração de uma única dose diária.
2. compostos com seletividade específica para determinados leitos vasculares tais como: vasos de resistência (tratamento de HA); sistema coronário (tratamento de angina pectoris) e circulação cerebral (tratamento de patologias cérebro-vasculares). Naturalmente, o desenvolvimento do BCC mais seletivos possibilitaria a obtenção do efeito terapêutico desejado com o menor número de efeitos colaterais.
3. compostos com componente diurético significativo. A promoção da natriurese, em adição aos efeitos vasculares, aumentaria a eficácia antihipertensiva e impediria a retenção de sódio e água em presença de vasodilatação sistêmica.
4. compostos com componente anti-aterogênico. Admite-se que esta seja a adição mais valiosa aos já conhecidos efeitos vasculares dos BCC.

Inibidores da enzima de conversão

Graças aos trabalhos realizados por Ferreira, Cushman

e Ondetti dispõe-se, nos dias atuais, de uma classe de compostos químicos que, inibindo a enzima conversora de angiotensina I em II, reduzem a resistência periférica por uma multiplicidade de mecanismo, cujo denominador comum é a diminuição dos níveis circulantes de angiotensina II. Como consequência, um menor número de receptores, ao nível da musculatura lisa arteriolar, é ocupado pelo peptídeo pressor e o estímulo direto, angiotensino-dependente, da síntese de aldosterona, também diminui. Além disso, a menor disponibilidade de angiotensina II aos receptores localizados no sistema nervoso central contribui igualmente para a queda da PA, já que são interrompidos os efeitos estimulantes sobre os núcleos paraventriculares do cérebro que aumentam o tônus simpáticos⁸⁰.

A inibição da enzima conversora aumenta, também, os níveis de bradicinina, vasodilatador que pode ter papel importante na redução da PA. Tem-se demonstrado que parte da ação hipotensora é indireta, via síntese de prostaglandinas vasodilatadoras, e não apenas o resultado direto da ação da bradicinina sobre a resistência periférica total. Fato que fortalece esta hipótese é a redução do efeito hipotensor dos inibidores de enzima de conversão (IEC) quando se administra concomitantemente um inibidor da síntese de prostaglandinas, como a indometacina⁸¹.

Do ponto de vista hemodinâmico os IEC, quando reduzem a pressão arterial, alteram pouco o débito e a frequência cardíaca e o volume extracelular (VEC).

Apesar da vasodilatação arteriolar, não se observa taquicardia reflexa mediada por barorreceptores, provavelmente pela ausência de angiotensina II que facilitaria a liberação de catecolaminas das terminações nervosas. A ausência de expansão do VEC reflete a ação dos IEC sobre a secreção de aldosterona e seu efeito sobre a hemodinâmica renal quando promove aumento do fluxo plasmático renal. Os IEC, em que pese a redução da PA que determinam, aumentam a excreção de sódio pelo rim, poupando, ao mesmo tempo, potássio⁸².

No início dos estudos clínicos com o captopril, modelo de droga que inibe a enzima de conversão, julgava-se que sua eficácia manifestava-se exclusivamente nos casos de HA renino-dependente. Mais tarde, viu-se que a resposta aguda à droga estaria relacionada à sua ação sobre o sistema renina-angiotensina circulante, mas, com o passar do tempo, postulou-se que outros mecanismos, como o da bradicinina e o das prostaglandinas, também atuariam. Considerando-se, porém, que os IEC podem interferir nas ações da angiotensina II sobre órgãos vários, entenderemos porque os mecanismos de ação dessas drogas são mais complexos do que inicialmente se admitia. Constatou-se, por exemplo, que o sistema renina-angiotensina circulante não é exclusivo como sistema iniciador e mantenedor de processos hipertensivos experimentais e humanos. A angiotensina I e II e a enzima conversora podem ser sintetizadas em

outros órgãos além do rim e pulmão. As células musculares lisas das arteríolas, o miocárdio, o cérebro, as glândulas salivares, o útero, os folículos ovarianos e outros tecidos são capazes de produzir peptídeos ativos (via renina e substratos locais ou como ocorre, mais frequentemente, via renina circulante). Tais peptídeos de síntese tecidual teriam funções parácrinas e autócrinas^{93,94}.

TABELA 1 - BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO

DROGA	USO TERAPÊUTICO	FREQUÊNCIA DE DOSES
Verapamil	Angina Hipertensão	3 vezes ao dia SR - 1 vez ao dia EV AP - 2 vezes ao dia
Nifedipine	Angina Hipertensão	3 a 4 vezes ao dia SR - 2 vezes ao dia
Diltiazem	Angina Hipertensão	3 vezes ao dia SR - 2 vezes ao dia
Amlodipine	Angina Hipertensão	SR - 1 vez ao dia
Felodipine	Hipertensão	SR - 2 vezes ao dia
Isradipine	Hipertensão	2 vezes ao dia SR - 1 vez ao dia
Nicardipine	Angina Hipertensão	3 vezes ao dia
Nimodipine	Doença cérebro vascular	EV VO - 6 vezes ao dia
Nisoldipine	Angina	2 vezes ao dia
Nitrendipine	Hipertensão	1 vez ao dia

AP - ação prolongada; SR - liberação lenta; VO - via oral; EV - endovenosa

Por função parácrina entende-se a integração local de um hormônio com outro hormônio. Assim a angiotensina II interagiria, no rim, com o sistema calcicreína-cinina e com as prostaglandinas. Na parede das arteríolas com fatores derivados do endotélio e das plaquetas que promovem hipertrofia e hiperplasia dos miócitos. Interações locais com a serotonina, fator natriurético atrial, terminações neurais pós-ganglionares tem sido, também, descritas. Essas interações estariam implicadas na sustentação do processo hipertensivo graças às mudanças morfológicas que produziriam, tais como hipertrofia vascular e miocárdica⁹⁴.

As ações autócrinas da angiotensina II seriam as que se processariam na intimidade do órgão em que o peptídeo é gerado. Por exemplo, a ação da angiotensina II sobre o "tônus" arteriolar estaria além e acima das ações da angiotensina circulante. As funções parácrinas e autócrinas, peculiares a angiotensina II, poderiam, desse modo, explicar o papel do sistema renina-angiotensina na gênese da elevação pressórica de anéfricos e de pacientes com atividade plasmática de renina baixa, como também o controle dessas modalidades de hipertensão pelo uso de IEC. A regressão da hipertrofia

arterial: anti-adrenérgicos de ação central, betabloqueadores, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da cininase II. Assim, muitos anos já se passaram sem que a farmacologia cardiovascular tenha descrito para os clínicos mais um novo mecanismo de ação para o controle farmacológico da hipertensão arterial.

Não resta a menor dúvida que a definição do mecanismo de ação de um novo medicamento, para que o mesmo possa ser incluído no tratamento farmacológico da hipertensão, passa por uma fase de extensa pesquisa na área da Fisiologia e da Farmacologia Cardiovascular. Nos últimos anos, inúmeros trabalhos científicos publicados em periódicos de alta exigência editorial, revelaram dois mecanismos de controle de tônus vascular, fazendo ressurgir novas esperanças no tratamento farmacológico da hipertensão arterial. Referimo-nos aos estudos sobre os canais de potássio e aqueles relacionados aos autácóides ou fatores liberados pelo endotélio vascular e a importância dos mesmos no controle do tônus vascular e, indiretamente, da resistência vascular periférica.

Ativadores de Canais de Potássio

A resistência vascular periférica é determinada pela contratilidade do músculo liso das arteríolas à qual é intensamente modulada pela concentração de cálcio livre ao nível das proteínas reguladoras da contratilidade do músculo liso vascular. Em condições de relaxamento, a concentração de cálcio ionizado (Ca^{2+}) no citosol é muito baixa, da ordem de aproximadamente 10^{-7} M. Todavia, para início da contração do músculo liso vascular, a concentração de Ca^{2+} intracelular deve subir para valores em torno de 10^{-4} M. Apesar de não se conhecer todos os detalhes que participam do controle da concentração de Ca^{2+} intracelular, pelo menos quatro mecanismos são importantes neste evento: o influxo, o efluxo e a mobilização e captação de Ca^{2+99} .

O influxo e a mobilização de Ca^{2+} são fenômenos passivos, e correspondem ao fluxo de Ca^{2+} através do sarcolema e das membranas das organelas intracelulares (retículo sarcoplasmático, talvez o mais importante) seguindo um gradiente de concentração, pois a concentração de Ca^{2+} extracelular e no interior das organelas citoplasmáticas é mais de 1.000 vezes maior do que no citosol. Portanto, existe um elevado gradiente químico que tende a possibilitar o influxo e a mobilização de Ca^{2+} para o citosol. Em condições de relaxamento vascular, praticamente não ocorre fluxo de Ca^{2+} através dessas membranas, pois os canais de Ca^{2+} estão inativados e devido a sua camada de solvatação, o Ca^{2+} é totalmente insolúvel nos fosfolípidos que compõem as membranas. Desta forma pode-se dizer que o músculo liso estará sempre relaxado enquanto os canais de Ca^{2+} nas membranas estiverem inativados. A

vasoconstrição ocorrerá quando houver aumento da concentração de Ca^{2+} no citosol, condição esta que exige a ativação (abertura) dos canais de Ca^{2+} , permitindo um grande influxo e mobilização que indiretamente induz a ativação de proteínas moduladoras da contração do músculo liso.

A contração do músculo liso vascular se inicia com o influxo e mobilização de Ca^{2+} , o relaxamento por outro lado depende de mecanismos que tendem a reduzir a concentração de Ca^{2+} no citosol como captação e efluxo de Ca^{2+} (mas menores influxo e mobilização podem também participar do relaxamento).

O fluxo é fenômeno ativo e consiste em um transporte ativo de Ca^{2+} do citosol para o espaço extracelular, possivelmente modulado por uma bomba de Ca^{2+} (ATPase) e ainda troca de Ca^{2+} por certos íons. A captação seria a volta de Ca^{2+} para as organelas citoplasmáticas e consiste também em processo ativo com a participação do GMPc¹⁰⁰.

É fácil compreender que o equilíbrio entre os fatores que tendem a contrair (aumento do Ca^{2+} intracelular) e a relaxar (redução do Ca^{2+} intracelular) o músculo liso vascular, é fenômeno de mais alta importância no controle do tônus vascular, da resistência vascular periférica e, portanto, da pressão diastólica do paciente hipertenso.

O influxo de Ca^{2+} através do sarcolema, fator importantíssimo no controle do tônus vascular, é modulado pelo estado funcional do canal de Ca^{2+} do sarcolema, o qual é modulado por pelo menos dois mecanismos: um dependente da ativação de receptores e outro dependente do potencial elétrico da membrana. O aumento da pressão arterial observado com a injeção ou liberação de noradrenalina parece ser decorrente da ligação deste neurotransmissor com os receptores alfa-adrenérgicos na membrana, que induz ativação da Proteína G e, indiretamente, ativação dos canais de Ca^{2+} receptor dependente. É importante salientar que, quando ocorre entrada de Ca^{2+} através dos canais modulados pelo receptor, pode não ocorrer variação de potencial de membrana pois simultaneamente aparece uma corrente de K^{+} retificadora de saída que contrabalança a corrente de Ca^{2+} de entrada¹⁰¹.

Quando se estimula eletricamente um vaso isolado, observamos contração do músculo liso vascular que é precedido de despolarização da membrana, ativação de canais de Ca^{2+} potencial-dependente e consequente aumento do influxo de Ca^{2+} . Tem assim, o nível de potencial de membrana papel importante na modulação do influxo de Ca^{2+} através da membrana. Desta maneira qualquer tendência para despolarização seria acompanhada de ativação dos canais de Ca^{2+} , aumento do influxo Ca^{2+} e consequente tendência para constrição vascular. Obviamente, qualquer tendência para hiperpolarização seria acompanhada de inativação dos canais de Ca^{2+} , redução do influxo de Ca^{2+} e

consequentemente tendência para relaxamento vascular. O potencial de membrana em estado de repouso (potencial de repouso) é dependente de um efluxo passivo de K^+ e, em menor escala, da atividade da bomba $Na^+ K^+ - ATPase$. Isto porque, em repouso somente os canais de K^+ estão, abertos ao passo que os canais de Na^+ e de Ca^{2+} estão praticamente fechados. Em condições de repouso ou de relaxamento, o potencial de membrana do músculo liso é da ordem de -55 mV. Evidentemente, muito menor do que o potencial de repouso da fibra cardíaca que é da ordem de -90 mV. Esta diferença decorre da menor condutância (menor número de canais de K^+ na fase de ativação). Em outras palavras, em repouso, os canais de K^+ do músculo liso não estão todos ativados, mas mesmo assim, este menor potencial de repouso ainda é suficiente para manter os canais de Ca^{2+} potencialmente modulados na fase de inativação, pois os mesmos só são ativados quando o potencial de membrana alcança valores próximos de -40 mV. É fácil depreender que qualquer medicamento que tenda a aumentar a condutância, ou melhor ativar, os canais de K^+ , tenderá a hiperpolarizar a membrana e tornará a célula muscular lisa menos excitável e portanto mais relaxada.

Em 1986, Hamilton, Weir e Weston¹⁰² mostraram que um derivado benzopirâmico o BRL 34915, hoje conhecido como cromacalina, produzia relaxamento do músculo liso vascular, que era acompanhado de hiperpolarização do sarcolema. Imediatamente, estes autores demonstraram que esta hiperpolarização era decorrente de um maior efluxo de K^+ através do sarcolema. Este maior efluxo de K^+ , produz hiperpolarização e consequente redução da condutância da Ca^{2+} levando ao relaxamento vascular. Esta experiência pioneira, mostrou pela primeira vez que era possível relaxar o músculo liso vascular por um mecanismo totalmente novo, isto é, por ativação de canais de K^+ .

Inúmeros medicamentos, à semelhança dos benzopirâmicos, têm a propriedade de ativar os canais do potássio¹⁰³. Entre estes encontramos o diazóxido, substância utilizada no tratamento da crise hipertensiva e que tem seu efeito dilatador vascular mediado por ativação de canais de K^+ na célula muscular lisa. Todavia, diferindo da cromacalina, o diazóxido produz grande elevação da glicemia, que é decorrente da ativação de canais de K^+ nas células pancreáticas, com subsequente redução da secreção de insulina. Tem portanto a cromacalina grande vantagem sobre o diazóxido, pois em doses terapêuticas não atua nas células pancreáticas e assim não modifica a secreção de insulina. Pode-se afirmar que a cromacalina tem maior afinidade para os canais de K^+ na célula muscular lisa do que na célula pancreática.

A cromacalina é capaz de relaxar vários tipos de músculos lisos, não só os das artérias como os das veias¹⁰⁴. Músculo liso não vascular também é sensível à

cromacalina como o respiratório¹⁰⁵, uterino¹⁰⁶, vesical¹⁰⁷ e prostático¹⁰⁸.

No momento, os ativadores de canais de K^+ se encontram ainda em fase experimental mas possivelmente, em futuro próximo, os clínicos estarão aplicando estes medicamentos no tratamento da hipertensão arterial e mesmo da cardiopatia isquêmica.

Fatores Relaxadores Derivados do Endotélio

No início da década de 80, Robert F Furchgott, professor de Farmacologia da "State University of New York", demonstrou que o endotélio vascular era capaz de sintetizar e liberar uma substância com capacidade de relaxar o músculo liso vascular. Furchgott denominou esta hipotética substância de "Endothelium-Derived-Relaxing-Factor" (EDRF)¹⁰⁹.

Trabalhos experimentais vieram demonstrar que pelo menos duas substâncias responderiam pelo relaxamento vascular, o óxido nítrico (NO-nitric oxide) e o "Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor" (EDHF)¹¹⁰. Até o momento desconhece-se a composição química do EDHF, mas possivelmente sua ação dilatadora vascular seja dependente de uma ativação da bomba $Na^+, K^+ - ATPase$ ou da ativação de canais de potássio. A ação relaxadora do NO seria dependente da ativação da guanilato ciclase com aumento da formação de GMPc que induziria aumento da captação de Ca^{2+} pelas organelas intracelulares.

O EDRF é substância muito lábil, com meia vida de alguns segundos sendo rapidamente destruída pelo anion superóxido. Inúmeros autácidos controlam a liberação de EDRF, sendo os mais conhecidos a acetilcolina, bradicinina, serotonina, histamina, arginina-vasopressina e ADP. Presentemente, são desconhecidos os mecanismos que modulam a liberação de EDRF. O NO é sintetizado a partir da L-Arginina via ação catalítica de um sistema enzimático mono ou diozigenase, cálcio-dependente, denominado NO sintase. Pelo menos dois tipos de NO sintase existem, a NO sintase induzida e a NO sintase constitutiva¹¹¹.

O endotélio deve ter papel importantíssimo no controle do fluxo sanguíneo e da pressão arterial visto que, em pacientes hipertensos, a dilatação vascular induzida pela injeção de acetilcolina é menor do que a observada em indivíduos normotensos¹¹². Estes achados experimentais sugerem que na hipertensão arterial deva haver alguma disfunção endotelial que pode ser uma das causas ou ainda consequência da hipertensão.

A síntese de NO pode ser bloqueada com a aplicação de análogos da L-arginina como por exemplo, a NO-metil-L-arginina, a NO-amino-L-arginina ou "NO-nitro-L-arginina-metil ester" (L-NA-ME). Recentemente, foi demonstrado que a inibição crônica da síntese de NO, induzida pela aplicação oral de L-NAME em ratos acordados, provoca uma hipertensão arterial experimental com lesões vasculares renais semelhantes às encontra-

das na hipertensão maligna¹¹³. Esta hipertensão pode ser impedida totalmente pela aplicação simultânea de L-arginina ou parcialmente com a aplicação de um antagonista da angiotensina II¹¹³. Resultados obtidos em nosso laboratório mostram que o captopril não só impede totalmente o aparecimento da hipertensão e de lesões renais, como também, se aplicado em plena fase de hipertensão induzida pela aplicação de L-NAME, reverte totalmente o quadro da hipertensão¹¹⁴.

No momento ainda não existem substâncias que sejam capazes de aumentar a formação de EDRF nas arteríolas mas, futuramente, espera-se que a Farmacologia Experimental seja capaz de desenvolver potencialmente seu efeito vasodilatador.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplan, NM: *Hypertension in the Population at Large*. In: Kaplan NM (ed). *Clinical Hypertension*. Maryland: Williams & Wilkins, 1990, p.1.
2. Kannel, WB: An overview of risk factors for cardiovascular disease. In: Genest, I; Koiw, E; Kuchel, O (eds). *Hypertension: Physiopathology and Treatment*. New York, MC Graw Hill, 1988, p. 888.
3. Relatório da Primeira Convenção Brasileira para o Tratamento da Hipertensão Arterial (CBHA). *J Bras Nefrol*, 1990; Vol. XII, nº 4 (supl.2).
4. Mac Gregor, G.A.; Markanov, N.D.; Bety, F.E. et al: "Double-blind randomized crossover trial of moderate sodium restriction in essential hypertension". *Lancet*, 1982; 1: 351-355.
5. Mac Gregor, G.A.: Sodium is more important than calcium in essential hypertension. *Hypertension*, 1985; 7: 628-637.
6. Folkow, B.; Ely, D.L.: Dietary sodium effects on cardiovascular and sympatetic neural effect or functions as studied in various rat models. *J Hypertens*, 1987; 5: 383-395.
7. Amiler, J.D.: Studies of salt intake in hypertension. What can epidemiology teach us? *Am J Hypertens* August, 1990; 3(8 Pt 1): 645.
8. Beevers, D.G.; Mac Gregor, G.A.: Non drug control of blood pressure. In: D.G. Beevers and G.A. Mac Gregor. *Hypertension in Practice*. Martin Dumitz Ltda; London, 1987.
9. Freis, E.D.: Critic of the clinical importance of diuretic induced hypokalemia and elevated cholesterol level. *Arch Intern Med*, 1989; 149: 2640-2648.
10. Mac Gregor, G.A.; Smith, S.J.; Markanow, N.D. et al: "Moderate potassium supplementation in essential hypertension". *Lancet*, 1982; 2: 567-570.
11. Reisin, E.; Abel, R.; Modan, M. et al: Effect of weight loss without salt restriction in the reduction of blood pressure in over weight hypertensive patients. *New Eng J Med*, 1978; 298: 1-6.
12. Mc Carron, D.A.: Low serum concentrations of ionized calcium in patients with hypertension. *N. Eng J Med*, 1982; 307: 226-228.
13. Mc Carron, D.A.; Morris, C.D.: Blood pressure response to oral calcium in persons with mild to moderate hypertension: a randomized double blind, placebo-controlled, crossover trail. *Ann Intern Med*, 1985; 103 (6 part 1): 825-831.
14. Resnick, L.M.; Muller, F.B.; Laragh, J.H.: Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Inter Med*, 1986; 105: 649-654.
15. Dyckner, T.; Wester, P.O.: Effect of magnesium on blood pressure. *Br Med J*, 1983; 286: 1847-1849.
16. Motoyama, T.; Sano, H.; Fukuzak, H.: Oral magnesium supplementation in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 1989; 13: 227-232.
17. Olhaberry, J.; Reyes, A.J.; Acosta Barrios, T.N.; Leary, W.P.; Queiruga, G.: Pilot evaluation of the putative antihypertensive effect of magnesium. *Magnesium Bull*, 1977; 9: 181-184.
18. Sanjuliani, A.F.; Fagundes, V.G.A.; Duarte, A.V.B.; Francischetti, E.A.: Evaluation of Oral Calcium and Magnesium Supplementation on Blood Pressure and Intracellular Ions Levels. In: 14^o Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 1992, Madrid, Spain.
19. Patter, J.F. and Buvers, D.G.: The pressor effect of alcohol in hypertension. *Lancet*, 1984; 1: 119-122.
20. Hansson, L.; Robertson, J.I.S.: Is hypertension treated adequately? *Drugs*, 1987; 34 (Suppl 3): 1-6.
21. Croog, S.H.; Kong, W.; Derine, S. et al: Hypertensive black men and women: Quality of life and effects of antihypertensive medications. *Arch Intern Med*, 1990; 150: 1733-1741.

22. Moser, M.: Stepped-care hypertension therapy. Is it still appropriate? *Postgrad Med*, 1987; 81(7): 111-114; 117-121.
23. Patel, C.; Marmot, M.G. and Terry, D.G.: Controlled trial of biofeed-back-aided behaviour methods in reducing mild hypertension. *Birt Med J*, 1981; 282: 2005-2008.
24. Van Zwieten, PA: Development and trends in the drug treatment of essential hypertension. *J. Hypertens*, 1992; 10 (suppl 7): S1-S2.
25. The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The 1984 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 1984; 144: 1045-1057.
26. Gifford Jr. RW, Borazanian RA. Traditional First-Line Therapy. Overview of medical Benefits and Side Effects. *Hypertension*, 1988; 13 (suppl 1): 1-119.
27. Francischetti EA, Fagundes VGA, Lamas CC. Diuréticos como agentes anti-hipertensivos. *Revista Latina de Cardiologia*, 1991; 12 (suppl 1): 3-14.
28. Laragh JH. The Renin System in High Blood Pressure, from disbelief to reality: Converting-enzyme blockade for analysis and treatment. *Prog Cardiovasc Dis*, 1978; 21: 159-166.
29. Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents: Comparison of Propanolol and Hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension: I. Results of short-term titration with emphasis on racial differences in response. *JAMA*, 1982; 248: 1996-2003.
30. Amery A, Brixko P, Clerment D et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet*, 1985; i: 1349-1354.
31. Black HR. Choosing Initial Therapy for Hypertension. *Hypertension*, 1989; 13 (Suppl 1): 1-149.
32. Laragh JH. Issues, goals and guidelines in selecting first-line drugs therapy for hypertension. *Hypertension*, 1989; 13 (Suppl 1): 1-103.
33. Dustan HP, Tarazi RC, Bravo EL. Plasma and Extracellular fluid volumes in hypertension. *Circ Res*, 1973; 32/33 (Suppl 1): 1-73.
34. Berger BE, Warnock DG. Clinical uses and mechanisms of action of diuretic agents. In: Brenner BM, Rector FC Jr, eds. *The Kidney*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986; p.433.
35. Warnock DG, Eveloff J. Editorial Review. NaCl entry mechanisms across the luminal membrane of the renal tubule. *Am J Physiol*, 1982; 242: F561-F568.
36. Corvol P, Claire M, Oblain ME, Rossier B. Mechanisms of the antimineralocorticoid effect of spiro lactones. *Kidney Int*, 1981; 20: 1-6.
37. Ellison DN, Velasquez H, Wright FS. Thiazide sensitive sodium chloride cotransport in early distal tubule. *Am J Physiol*, 1987; 253: F546.
38. Moser M. Diuretic in the management of hypertension. *Med Clin N Am*, 1987; 71 (5): 935.
39. Finnerty FA, Maxwell MH, Lunn J et al. Longterm effects of furosemide and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A two-year comparison of efficacy and safety. *Angiology*, 1977; 28: 125.
40. Tarazi RC, Dustan NP, Frohlich EC. Longterm thiazide in essential hypertension. Evidence for persistent alteration in plasma volume and renin activity. *Circulation*, 1970; 41: 709.
41. Cannon P. Diuretics: their mechanism of action and use in hypertension. *Cardiovasc Rev Reports*, 1983; 4: 649.
42. Prichard BNC, Owens CWI: Drug Treatment of Hypertension. In J. Genest, O. Kuchel, P Hamet (eds): *Hypertension*, 2nd Ed. New York, Mc Grow Hill, 1983; p1171.
43. Levine SD. Diuretics. *Med Clin N Am*, 1989; 73 (2): 271-276.
44. Kokko JP. Site and mechanism of action of diuretics. *Am J Med*, 1984; 77(5A): 11-15.
45. Francischetti, EA; Fagundes, VGA; Sanjuliani, AF: Como diagnosticar e tratar Hipertensão arterial. *Rev Bras Med*, 1991; 48, nº 7, Edição Especial.
46. Ames RP. Metabolic disturbances increasing the risk of coronary heart disease during diuretic-based antihypertensive therapy, lipid alterations and glucose metabolism. *Am Heart J*, 1983; 106: 1207-1212.
47. Lown B et al. Monitoring for serious arrhythmias and high risk of sudden death. *Circulation*, 1975; 51,52 (suppl 3): 189-193.

48. Sever P: 1985 - The year of hypertension trials: interpreting the results. *Trends Pharmacol Sci*, 1986; 6: 134-139.
49. SHEP Cooperative Research Group: prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA*, 1991; 265: 3255-3264.
50. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Eckbom T, Wester PO: Morbidity and mortality in Swedish Trial in Old Patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*, 1991; 338: 1281-1285.
51. MRC Working Party: Medical Research Council trial of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*, 1992; 304: 405-412.
52. Prichard BNC, Owens CWI: Beta-Adrenoceptor blocking drugs. In *Handbook of Hypertension*, vol 5. Edited by Doyle AE. Amsterdam: Elsevier, 1984; p 169.
53. Kaplan NM: Treatment of Hypertension: Drug Therapy. In: Kaplan NM (ed) *Clinical Hypertension Maryland*. Williams & Wilkins, 1990; p. 182.
54. Simon G, Franciosa JA, Gimenez J et al: Short-term systemic hemodynamic adaption to beta-adrenergic inhibition with atenolol in hypertensive patients. *Hypertension*, 1981; 3: 262-268.
55. Svendsen TL, Carlsen JE, Harthing O et al: A comparison of the acute hemodynamic effects of propranolol and pindolol at rest and during supine exercises in man. *Clin. Sci*, 1980; 59: 465-468.
56. Henningsen NC, Mattiasson I: Long-term clinical experience with atenolol - a new selective beta-1-blocker with few side effects from the central nervous system. *Acta Medica Scandinavica*, 1979; 205: 61-72.
57. Van Zwieten PA: Hybrid or multifactorial drugs in antihypertensive treatment. *J Hypertens*, 1990; 8:687-696.
58. Kobinger W, Pichler L: Centrally acting drugs (clonidine, methyldopa, guanfacine). In *Pharmacology of Antihypertensive Drugs*. Edited by Ganten D, Mulrow PJ. Heidelberg: Springer-Verlag, 1990; 227-262.
59. Van Zwieten PA, Thoolen MJMC, Timmermans PBMWM: The hypotensive activity and side-effects of methyldopa, clonidine and guanfacine. *Hypertension*, 1984; 6(suppl II): 1128-1133.
60. Harron DEA: Distinctive features of Rilmenidine possibly related to its selectivity for imidazoline receptors. *Am J Hypertens*, 1992; 5(suppl): 91-98.
61. Bousquet P, Feldman J, Tibirica E et al: Imidazoline receptors. A new concept in central regulation of the Arterial Blood Pressure. *Am J Hypertens*, 1992; 5 (suppl): 47-50.
62. Laragh JH: Imidazoline Receptors. A new regulatory concept in blood pressure control. *Am J Hypertens*, 1992; 5(suppl): 45-46.
63. Van Zwieten PA, De Jonge A, Wilffert B, Timmermans PBMWM, Beckeringh JJ, Thoolen MJMC: Cardiovascular effects and interaction with adrenoceptors of urapidil. *Arch Intern Pharmacodyn*, 1985; 276: 180-201.
64. Breckenridge A: Ageing, serotonin and ketanserin. *Drugs*, 1988; 36 (suppl 1): 44-54.
65. Van Zwieten PA, Blauw GJ, Van Brummelen P: The role of serotonin in cardiovascular diseases and their treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1990; 4:1443-1448.
66. Kolassa N, Beller KD, Sanders KH: Involvement of brain 5HT_{1A}-receptors in the hypotensive response to urapidil. *Am J Cardiol*, 1989; 64 (suppl): 1D-6D.
67. Huchet AM, Doursont MF, Chelly J, Schmitt H: Possible role of central alpha 1 - adrenoceptors in the control of the autonomic nervous system in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*, 1982; 85: 239-242.
68. Van Zwieten PA (ED): Pharmacologic and therapeutic aspects of urapidil. *Am J Cardiol*, 1989; 64 (suppl).
69. Erne, P; Bolli, P; Bertel, O: factors influencing the hypotensive effects of calcium antagonists. *Hypertension*, 1983; 5 (suppl II): 97-102.
70. Chaffman M, Brogden RN: Diltiazem. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 1985; 29: 387-454.
71. Laragh JH: Calcium antagonists in hypertension - focus on verapamil. A symposium. *Am J Cardiol*, 1986; 57: 1D-107D.
72. Safar ME, Simon AC, Levenson JA et al: Hemodynamic effects of diltiazem in hypertension. *Circ Res*, 1983; 52 (suppl 1): 169-173.
73. Lund - Johansen P, Omvik P: Hemodynamic effects of nifedipine in essential hypertension at rest and during exercise - *J Hypertens*, 1983; 1:159-163.

74. Baner, JH; Reams, GP: Do calcium antagonists protect the human hypertensive Kidney? *Am J Hypertens*, 1989; 2:173-179.
75. Francischetti, EA; Silva, IBA; Fagundes, VGA. Effects of Long-Term Administration of Isradipine on Renal Hemodynamics and Sodium Metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992; 19 (suppl 3): 90-92.
76. Henry PD: Calcium channel blockers and progression of coronary artery disease. *Circulation*, 1990; 82: 2251-2253.
77. Weinstein DB, Heider JC: Antiatherogenic properties of calcium channel blockers. *Am J Med*, 1988; 84 (suppl 3B): 102-108.
78. Lichtlen PR, Hugenholz PG, Rafflenbeul W, Hecker H, Jost S, Deckers JW, et al: Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. *Lancet*, 1990; 335: 1109-1113.
79. Applegate WB, Byington RP - Multicentric Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). *Am J Hypertension*, 1991; 4(suppl): 114-117.
80. Weinberger MH: Role of sympathetic nervous System activity in the blood pressure response to long-term captopril therapy in severely hypertensive patients. *Am J Cardiol*, 1982; 49: 1542-1543.
81. Zusman RM: Renin and non-renin mediated antihypertensive actions of converting enzyme inhibitors. *Kidney Int*, 1984; 25:969-983.
82. Tarazi RC, Bravo EL, Fouad FM et al: Hemodynamic and volume changes associated with captopril. *Hypertension*, 1980; 2:576-578.
83. Borgden RM, Todd PA, Sorkin EM: Captopril: an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs*, 1988; 36: 540-600.
84. Dzau VG: Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension*, 1986; 8: 553-558.
85. McAreavey M, Robertson JIS: Angiotensin converting enzyme inhibitors and moderate hypertension. *Drugs*, 1990; 40 (suppl3): 326-345.
86. Weinberger MH: Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors. *Med Clin North Am*, 1987; 71(5): 979-990.
87. Andr  n L: General Considerations in selecting antihypertensives agents in patients with Type II Diabetes Mellitus and Hypertension. *Am J Med*, 1989; 87 (suppl 6A):39S - 44S.
88. Croog SH, Levine S, Testa MA, et al: The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med*, 1986; 314(26): 1657-1661.
89. Nussberger J, Dalabays A, de Gasparo M, Cumin F, Waeber B, Brunner HR, et al: Hemodynamic and biochemical consequences of renin inhibition by infusion of CGP 38560 A in normal volunteers. *Hypertension*, 1989; 13: 948-953.
90. Van Den Meiracker AH, Admiraal PJJ, Man in T Veld AJ, Derkx FHM, Ritsema Van Eck HJ, Van Brummelen P, et al: Prolonged blood pressure reduction by the orally active renin inhibitor RO-42-5892 in essential hypertension. *BMJ*, 1990; 301: 205-210.
91. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH: Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med*, 1991; 324: 1098-1104.
92. Timmermans PBMWM, Wong PC, Chin AT, Herblin WF: Nonpeptide angiotensin II-receptor antagonists. *Trend Pharmacol Sci*, 1991; 12: 55-59.
93. Timmermans PBMWM, Carini DJ, Chin AT, Duncia JV, Price WA, Wells GJ, et al: Angiotensin II-receptor antagonists: from discovery to antihypertensive drugs. *Hypertension*, 1992; 18(suppl III): 136-142.
94. Weber MA: Clinical Experience with the Angiotensin II-receptor antagonist Losartan. *Am J Hypertens*, 1992; 5(suppl): 247-251.
95. Murphy TJ, Takeuchi K, Alexandre RW: Molecular Cloning of AT₁ Angiotensin Receptors. *Am J Hypertens*, 1992; 5(suppl): 236-242.
96. Needleman P, Greenwald JE: Atriopeptin: A cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte and blood pressure homeostasis. *N Engl J Med*, 1986; 314: 828-834.
97. Seymour AA, Monnan JA, Assad MM, Fennell SA, Little DK, Kratunis VJ, et al: Antihypertensive and renal activity of SQ28, 603, an inhibitor of neutral endopeptidase. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991; 17: 296-304.
98. Seymour AA, Morman JA, Magdi MM, Fennell SA, Swerdel JN, Little DK, et al: Renal and depressor effects of SQ29, 072, a neutral peptidase inhibitor, in conscious hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1990; 16:163-172.
99. Kamm K.E., Stull, J.T. The function of myosin light chain kinase phosphorylation in smooth muscle. *Annu. Rev.*

IX Jornada Científica do Prócardíaco

O Centro de Ensino e Pesquisas do Prócardíaco fará realizar de 6 a 8 de outubro de 1993, no Rio Palace Hotel, sua 9ª Jornada Científica que, como todos os anos, reúne seu "staff" e convidados para atualização dos temas mais abrangentes em cardiologia. A Jornada incluirá as áreas de Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia. O programa oficial será conhecido em breve.

I Jornada de Cardiologia do Prontocór

A Jornada será realizada no Hotel Rio Atlântica do Rio de Janeiro, nos dias 5 e 6 de novembro de 1993, abrangendo os temas mais atuais da cardiologia de urgência.

Informações: (021) 220.7730 com Sueli Santos, SOCERJ.

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 submetidos 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, constituído de Objetivo, Casuística e Método, Resultado e Conclusão.

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: 1ª - Última página; (se for Suplemento, citar Supl. nº logo após o ano).

1.9 - Estudo Cooperativo: citar o Órgão ou Órgãos organizadores, tema estudado, revista, ano; volume: 1ª - 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, Uni-

versidade. 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. nº, 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 ANGIPRESS 25 mg contém:	
Atenolol	
25 mg	
Excipiente q.s.p.	1
comprimido	
Cada comprimido de ANGIPRESS 50 mg contém:	
Atenolol	
50 mg	
Excipiente q.s.p.	1
comprimido	
Cada comprimido de ANGIPRESS 100 mg contém:	
Atenolol	
100 mg	
Excipiente q.s.p.	1
comprimido	

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

ANGIPRESS é um beta-bloqueador cardiosseletivo, ou seja, age predominantemente bloqueando os receptores B1 que se situam principalmente nas fibras miocárdicas, apresentando menor ação sobre os receptores B2 (localizados na musculatura lisa dos brônquios e dos vasos periféricos). Apresenta, portanto, menor possibilidade de efeitos adversos quando comparado aos beta-bloqueadores não-seletivos em pneumopatas crônicos, asmáticos, fumantes, portadores de vasculopatias periféricas e diabéticos. Entretanto, este efeito preferencial não é absoluto, pois em altas doses, a cardiosseletividade não é observada. ANGIPRESS não possui atividade simpatomimética intrínseca, nem atividade estabilizadora de membrana. Estudos em animais indicam que apenas quantidades desprezíveis de atenolol cruzam a barreira hematoencefálica. É provável que a ação do ANGIPRESS na redução da frequência e contratilidade cardíacas faça com que ele seja eficaz na eliminação ou redução de sintomas de pacientes com angina.

Farmacocinética

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

ANGIPRESS não deve ser administrado em pacientes portadores de bradicardia sinusal e bloqueio átrio-ventricular de 2º ou 3º grau (a menos que sejam portadores de marcapasso artificial). No choque cardiogênico e portadores de insuficiência cardíaca descompensada. ANGIPRESS também é contra-indicado para pacientes que possuam hipersensibilidade conhecida a quaisquer dos componentes da fórmula.

PRECAUÇÕES

ANGIPRESS não deve ser administrado a pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, podendo ser introduzido com cuidado após a sua compensação. Se durante o tratamento com ANGIPRESS aparecer insuficiência cardíaca congestiva, este produto deve ser temporariamente suspenso até que a insuficiência cardíaca tenha sido controlada. Uma das ações farmacológicas de ANGIPRESS é diminuir a frequência e a força de contração do coração. Nos raros casos em que sintomas desagradáveis forem atribuídos à frequência cardíaca baixa, a dose de ANGIPRESS pode ser reduzida. ANGIPRESS pode mascarar a taquicardia que ocorre com a hipoglicemia em pacientes diabéticos. Porém, as outras manifestações como a sudorese e tonturas não são significativamente alteradas. ANGIPRESS age predominantemente sobre os beta-receptores cardíacos (B1) e, portanto, pode ser utilizado em baixas doses e com os devidos cuidados em portadores de doenças crônicas obstrutivas das vias aéreas. Todavia, em pacientes asmáticos pode ocorrer um aumento da resistência das vias aéreas. Em portadores de doença cardíaca isquêmica, do mesmo modo que com qualquer agente betabloqueador, o tratamento não deve ser interrompido abruptamente. Deve-se ter cautela ao se administrar conjuntamente com agentes antiarrítmicos classe 1, como a disopirâmida. Deve ser usado com cautela quando administrado conjuntamente com o verapamil em pacientes com função ventricular comprometida ou com anormalidades de condução. Como ocorre com qualquer droga betabloqueadora, pode-se decidir suspender a administração de ANGIPRESS antes de uma cirurgia. Neste caso, a última dose de ANGIPRESS deve ser administrada 48 horas antes do início da anestesia. Se por outro lado for decidido continuar o tratamento, deve-se tomar cuidado ao usar agentes anestésicos tais como éter, ciclopropano e tricloroetileno. Se ocorrer dominância vagal, esta pode ser corrigida pela injeção de 1 a 2 mg de atropina por via intravenosa. Bradicardia excessiva pode ser tratada pela administração intravenosa de 1 a 2 mg de atropina, seguida, se necessário, por um beta-estimulante como isoprenalina 25 µg ou orciprenalina 0,5 mg administrado lentamente na veia. Deve-se tomar cuidado para que a pressão sanguínea não caia demais caso a dose de beta-estimulante tenha que ser aumentada.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

SUPERDOSE

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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



(2agdc03)



ANGIPRESS-CD

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

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

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

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: ANGIPRESS-CD possui a atividade anti-hipertensiva de dois agentes, um beta-bloqueador (Atenolol) e um diurético (Clortalidona).
ANGIPRESS-CD é indicado no tratamento da hipertensão arterial. A combinação de baixas doses eficazes de um beta-bloqueador e um diurético pode ser adequada para pacientes nos quais doses totais de ambas as drogas administradas de forma isolada sejam consideradas inadequadas.
Cuidados de armazenamento: Conservar o produto ao abrigo do calor excessivo e da umidade.
Prazo de validade: desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, ANGIPRESS-CD apresenta prazo de validade de 36 meses. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.
Gravidez e lactação : Informar ao médico ocorrência de gravidez na vigência do tratamento, visto que como ocorre com todas as drogas, este produto não deve ser administrado durante a gravidez, a não ser que o seu uso seja essencial. Informar ao médico se está amamentando.
Cuidados de administração : Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Cuidados na interrupção do tratamento: Tome os comprimidos de ANGIPRESS-CD de acordo com as instruções do seu médico. Não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico.
Reações adversas:. Informar ao médico o aparecimento de reações desagradáveis. O produto é normalmente muito bem tolerado, e os efeitos colaterais relacionados com esta associação são pouco frequentes e, geralmente, de pequena intensidade.

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

contida no produto raramente causa problemas.

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

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0188
Resp.Téc.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF/SP 354
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Laboratórios Biosintética Ltda

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CNPJ nº 53.162.095/0011-88
Indústria Brasileira



(4cdrco1)



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

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÕES

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

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

USO PEDIÁTRICO

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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 melittus e dislipidemias.

POSOLOGIA

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

**CORDAREX 2,5 mg
Besilato de Amlodipina**

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

**CORDAREX 5 mg
Besilato de Amlodipina**

Comprimidos
Biosintética

Contém 10 ou 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

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

CORDAREX 10 mg
Besilato de Amlodipina
Biosintética
Comprimidos

Contém 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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



(4crsco1)



CORUS
Losartam
25 mg e 50 mg
Comprimidos

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

CORUS 25 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos.

USO ADULTO

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORUS 50 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

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

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

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



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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Corus-H 50mg / 12,5 mg

Losartam/Hidroclorotiazida

Comprimidos

Biosintética

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar longe do calor excessivo e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS - 1213.0195

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - S.P.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2dsgca1)



DISGREN®
TRIFLUSAL

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

USO ADULTO

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Gravidez

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

Incompatibilidades

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

SUPERDOSE

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

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

Manter o equilíbrio eletrolítico. Instalar tratamento sintomático.

DISGREN®

Triflusal

USO ADULTO

Contém: 20 cápsulas

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

Cada cápsula contém:

Triflusal.....300mg

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2eprco1)



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

USO ADULTO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

interrupção do diurético.

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

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

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

Achados laboratoriais

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

EUPRESSIN 5mg
Maleato de Enalapril
Comprimidos
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

EUPRESSIN 10mg
Maleato de Enalapril
Comprimidos
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

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

Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800-151036



(cód. 2ephco1)



EUPRESSIN-H

Maleato de Enalapril / Hidroclorotiazida

10/25mg e 20/12,5mg

Comprimidos

Uso Adulto

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

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

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 10/25 mg contém:

Maleato de Enalapril 10 mg

Hidroclorotiazida25 mg

Excipiente q.s.p.1 comprimido

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

Cada comprimido de 20/12,5 mg contém:

Maleato de Enalapril 20 mg

Hidroclorotiazida..... 12,5 mg

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

Farmacodinâmica

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

PRECAUÇÕES

Hipotensão e desequilíbrio hidro-eletrolítico

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

Deterioração da Função Renal

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

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

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

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

Cirurgia / Anestesia

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

Efeitos Metabólicos e Endócrinos

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

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar elevações leves e intermitentes de cálcio sérico, 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

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

Hipertensão Arterial

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

Terapia Diurética Anterior

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

Posologia na Insuficiência Renal

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Laboratórios Biosintética Ltda

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





MINOR 20 mg - Comprimidos

Lovastatina

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 20 mg. Embalagem com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

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

|USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODOS DE AÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Opacidades Lenticulares

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

USO PEDIÁTRICO

A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas.

USO EM IDOSOS

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

Achados laboratoriais: raramente foram relatados aumentos importantes e persistentes

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

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

SUPERDOSE

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

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

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

Microdepósitos de córnea; alterações de visão:

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

Fotossensibilidade

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

Anormalidades Tireoideanas

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

Distúrbios Eletrolíticos

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

ADVERTÊNCIA

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

Exacerbação de Arritmias

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

Alterações Hepáticas

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Digitálicos

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

Anticoagulantes

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

EFEITOS COLATERAIS

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

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

POSOLOGIA

Comprimidos

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

Ampolas

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(cod. Nifelat)



NIFELAT

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

USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Cápsulas 10/25 mg - Caixas com 28 unidades.

Cápsulas 20/50 mg - Caixas com 28 unidades.

COMPOSIÇÃO

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

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

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

A associação do Atenolol e Nifedipina produz efeitos antianginosos superiores aos

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

INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial e/ou insuficiência coronariana.

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

USO NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0047



NITRENCORD 10 e 20 mg - comprimidos

NITRENDIPINA

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÕES

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

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

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

Deve-se reduzir a dose nos idosos, na insuficiência hepática e nos hipertensos já tratados com outros anti-hipertensivos.

Não se recomenda o uso pediátrico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ocorrem predominantemente no início do tratamento e geralmente são leves e transitórias (cedem sem a necessidade de interrupção do tratamento).

Cefaléia, flush e sensação de calor podem ocasionalmente ocorrer em consequência do importante efeito vasodilatador da nitrendipina. É também responsável pelo edema dos membros inferiores, decorrente da dilatação dos vasos, e não de uma descompensação cardíaca ou insuficiência renal.

Em casos isolados, foram observadas náuseas, tontura, cansaço, reações cutâneas e palpitações. Dores torácicas (sob certas circunstâncias tipo anginosa) podem desenvolver-se em casos extremamente raros, 15 a 30 minutos após a administração de nitrendipina e impõem a suspensão do tratamento.

Em tratamento prolongados poderão surgir cefaléias e ligeiras palpitações que cedem sem a necessidade de interrupção do tratamento. Em doses elevadas **NITRENCORD** pode originar um aumento da frequência e débito cardíaco.

A interrupção abrupta do tratamento pode causar o efeito rebote.

POSOLOGIA

A dosagem deve ser orientada de acordo com a gravidade da doença em cada caso individual. Recomenda-se iniciar o tratamento com 10 ou 20 mg pela manhã, após o jejum. Se o efeito anti-hipertensivo não for satisfatório, a dose poderá ser aumentada para até 40mg, divididos em duas tomadas, pela manhã e à noite.

Aumentos maiores da dose são perfeitamente possíveis, embora, em vista dos efeitos colaterais que possam ocorrer (no caso de ingestão de doses excessivamente altas), seja preferível associar a nitrendipina com outras drogas anti-hipertensivas, como beta-bloqueadores. As contra-indicações relativas a estas substâncias devem ser lembradas.

Entre 2 e 4 semanas é freqüentemente possível reduzir a dosagem.

Em casos de reações adversas severas, preconiza-se a administração lenta, sob vigilância.

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

Idosos: as dosagens podem ser reduzidas, especialmente em pacientes com função renal comprometida. Pacientes idosos podem responder a doses de 5 a 10 mg.

Insuficiência renal: recomenda-se que a dose seja ajustada nos casos de grave insuficiência renal.

SUPERDOSAGEM

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICAS

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



(20xrc01)



OXCORD RETARD

Nifedipina
20 mg
Comprimidos revestidos
Uso adulto

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÕES

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

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

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

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

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

INFORMAÇÃO TÉCNICA

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÃO

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

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

SUPERDOSE

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

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



nicotinell TTS®

S(-)-nicotina

TERAPIA AUXILIAR NO ABANDONO DO TABAGISMO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

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

USO ADULTO

MODO DE AÇÃO

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PREUCAÇÕES

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

ADVERTÊNCIAS

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

POSOLOGIA

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

SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

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





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

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

Médica

Ensino

Financeira

Comercial



Qualquer dúvida na utilização
Deste produto favor contactar-nos

Telefone: 556-2149

556-3671

557-3815

E-mai: femaderj@iis.com.br

Imborges@femade.com.br

Solicite uma visita para demonstração