

**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 Estado 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, 2, 3
ISSN 0104-0758

IMPRESSA NO BRASIL - PRINTED IN BRAZIL

Tiragem: 9.000 exemplares

REVISTA DA SOCERJ - (Rev. SOCERJ)

ÍNDICE

EDITORIAL 114

ARTIGOS ORIGINAIS - ORIGINAL ARTICLES

AMIODARONA NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA POR DISFUNÇÃO SISTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO. 115

Amiodarone in the treatment of cardiac failure with left ventricular systolic dysfunction.

José Barbosa Filho, Paulo Roberto Barbosa.

Demonstra-se a eficácia da amiodarona em reduzir a frequência cardíaca, o índice cardiotorácico, a pressão arterial e arritmias na insuficiência cardíaca.

PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDÍACA APLICADO A PACIENTES COM DOENÇA CORONÁRIA CRÔNICA. 120

A multidisciplinary cardiac rehabilitation program applied to chronic coronary heart disease

Salvador Serra, Luciano Loos.

Descreve-se um programa multiprofissional considerado eficaz para melhorar vários parâmetros em coronariopatas.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA ENDOCARDITE INFECCIOSA EM HOSPITAL GERAL NO PERÍODO DE 1982 - 1986. 126

Infective endocarditis in general hospital. Epidemiological aspects from 1982 to 1986.

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

São diagnosticados 60 casos de endocardite infecciosa em 2.799 pacientes com hemocultura positiva.

RELATOS DE CASOS - CASES REPORT

PERICARDITE TUBERCULOSA COMO PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DA SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA. 133

Tuberculous pericarditis as the first event in acquired immunodeficiency syndrome.

Francisco Manes Albanesi Filho, Maria Eduarda Ferro Costa C. Menezes, Dirce Bonfim de Lima, Marcia Bueno Castier, Denizar Vianna Araújo.

Caso de acometimento do coração pela SIDA manifestado por pericardite tuberculosa que regrediu com tratamento específico.

DOENÇA CORONÁRIA GRAVE ASSINTOMÁTICA EM IRMÃOS. 137

Serious asymptomatic coronary disease among brothers

Dany David Kruczán, Salvador Serra.

São estudados dois casos de doenças coronária em irmãos de idades próximas, assintomáticos, sendo um descoberto casualmente.

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA MITRAL: PROPOSTA INICIAL DE UMA NOVA ABORDAGEM CIRÚRGICA. 142

A new surgical approach for treatment of atrial fibrillation in patients with mitral insufficiency.

João Carlos Jazbik, Joaquim H. Coutinho, Mario R. Amar, Sérgio L. Silva, José Jazbik S., Antonio T. Jazbik, José Rodrigues, João C. Pinho, Marcos V. Guedes, Alfredo S. Bonfim, Andréia M. Lopes, Alberto V. Valencia, Milton A. Meier, Waldir Jazbik.

Uma modificação da técnica cirúrgica para correção de grande atrios reverte a fibrilação atrial em ritmo sinusal em dois casos.

EDITORIAL

- . SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DIAGNÓSTICAS DOS TESTES NÃO-INVASIVOS EM CARDIOLOGIA: MITOS E VERDADES. 146

Diagnostic sensitivity and especificity of the non-invasive treadmil testing in cardiology: myths and trues.

Augusto Heitor Xavier de Brito

Uma análise crítica das falhas mais comumente observadas nos testes de esforço em coronarianos.

- . PRESTAÇÃO DE CONTAS DA SOCERJ 153
- . PRÊMIOS RECEBIDOS POR TRABALHOS DO RIO DE JANEIRO EM 1993, EVENTOS 93 E 94 153
- . NOTICIÁRIO - NEWS 154
- . NORMAS PARA PUBLICAÇÃO 155

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. Med. Preventiva e Social: Jorge Gomes

Editor da Revista da SOCERJ: Paulo Ginefra

Conselho Editorial: Astolfo Serra

Claudio Gil Soares de Araújo

Dany David Kruczan

Eduardo Bastos

Evandro Tinoco Mesquita

Márcia Castier

Martha Maria Savedra

Paulo Moura

Roberto Bassan

Conselho Fiscal: Antonio Carlos Worms Till

Odilon Nogueira Barbosa

Renato Cortes Lacerda

Suplentes: Esmeralci Ferreira

María 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. Montera

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

Tem sido incessante nos últimos anos, a busca de uma modalidade de tratamento da fibrilação atrial nas lesões mitrales de origem reumáticas com alta incidência de fenômenos tromboembólicos.

A Revista da SOCERJ se apraz em publicar em primeira mão em nosso país, uma técnica cirúrgica do grupo do Profº Waldir Jazbick, do Hospital Universitário Pedro Ernesto do Rio de Janeiro, para plastia de grandes átrios que envolvem com fibrilação atrial.

A técnica, desenvolvida pelo Dr. João Carlos Jazbick e cols., consiste em uma modificação da técnica do "corredor nodo sinusal - nodo átrio ventricular" durante plastia dos átrios, que restabelece o ritmo sinusal nos dois primeiros casos de uma série, sem emprego de drogas antiarrítmicas de manutenção no pós operatório.

Salientamos ainda neste número, uma extensa pesquisa sobre endocardite infecciosa, na qual são abordados numerosos fatores e parâmetros atuais sobre a doença, constituindo o trabalho em uma excelente fonte de dados para o Internista.

O tratamento da insuficiência cardíaca pela amiodarona é o assunto de outro interessante trabalho deste número, que juntamente com um programa multidisciplinar de reabilitação cardíaca, compõem os trabalhos originais da presente edição. Sida e pericardite, e doença coronária em irmãos completam os relatos de casos.

Finalmente, uma interessante crítica se faz em Editorial, sobre as falhas dos testes ergométricos na doença coronária.

Estamos certos de que o presente número da Revista da SOCERJ satisfará o acervo de nossos colegas cardiologistas clínicos, pela excelência dos trabalhos aqui apresentados.

PAULO GINEFRA
Editor

AMIODARONA NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA POR DISFUNÇÃO SISTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO.

José Barbosa Filho, Paulo Roberto Barbosa

Rio de Janeiro

RESUMO

O presente estudo teve por objetivo analisar os efeitos da amiodarona no tratamento da insuficiência cardíaca residual dos pacientes submetidos a troca valvar e daqueles com cardiomiopatia dilatada.

Um grupo de 23 pacientes com próteses valvares e outro de 21 com cardiomiopatia dilatada, com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca foram estudados, clínica e laboratorialmente, antes e após 3 meses da administração de 200mg/dia de amiodarona. Foram analisados os valores da classe funcional (CF), da frequência cardíaca (FC), da pressão arterial média (PA), do índice cardiotorácico (ICT), da presença de arritmias pelo eletrocardiograma (ECG), da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE) pelo ecocardiograma (ECO), do teste de tolerância ao esforço (TTE) e especial atenção foi dado aos seus efeitos colaterais.

Foram significativas ($P < 0,05$) a melhoria da CF (que caiu de $2,8 \pm 0,8$ para $1,2 \pm 0,5$), da FC (que diminuiu de 122 ± 12 para 79 ± 15 bat/min), atenuação das arritmias atriais e ventriculares, aumento da FE do VE (que passou de $28,6 \pm 6,1\%$ para $46,4\%$) e do teste de tolerância ao esforço (que aumentou de 379 ± 27 seg. para $879,8 \pm 350,8$ seg.). Não foram observados efeitos colaterais.

A amiodarona mostrou-se eficaz tanto no controle das arritmias como das manifestações clínicas que acompanham a insuficiência cardíaca.

Palavras-chave: amiodarona, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, troca valvar, classe funcional, ecocardiograma, teste de tolerância ao esforço.

SUMMARY: AMIODARONE IN THE TREATMENT OF CARDIAC FAILURE WITH LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION.

The purpose of this study was to analyse the effects of amiodarone on the treatment of two groups of patients: one with residual cardiac failure after cardiac valve replacement and the other with dilated cardiomyopathy.

The effects of 200mg/day of amiodarone were assessed in 44 patients, twenty three with a history of cardiac failure after cardiac valve replacement and 21 with dilated cardiomyopathy.

Functional class, heart rate, blood pressure, heart size, ejection fraction, treadmill exercise tolerance test and electrocardiogram were assessed before and three months after the use of amiodarone, and the side effects were monitored.

In 44 patients receiving amiodarone, the functional class and heart rate decreased significantly ($P < 0,05$) from $2,8 \pm 0,8$ to $1,2 \pm 0,5$ and 122 ± 12 to 79 ± 15 bat/min respectively. The ejection fraction and the exercise tolerance increased significantly ($P < 0,05$) from $28,6 \pm 6,1$ to $46,4 \pm 10$ and from $379,8 \pm 271$ sec to $879,8 \pm 350,8$ sec, respectively, the incidence of atrial and ventricular arrhythmias decreased and no side effects were observed.

Amiodarone appears to produce benefits in patients with cardiac failure with atrial and ventricular arrhythmias.

Key-words: amiodarone, cardiac failure, cardiomyopathy, valvar replacement, functional class, echocardiogram, treadmill exercise tolerance.

Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e Instituto Brasileiro de Cardiologia do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência.

Prof. Dr. José Barbosa Filho

Rua Souza Lima, 324/301 - 22081-010 - Rio de Janeiro - RJ

Recebido: 27/11/92

Aceito: 10/08/93

INTRODUÇÃO

A história do tratamento da insuficiência cardíaca (IC) inicia-se com William Withering em 1785, quando, pela primeira vez, emprega a dedeadeira no tratamento da hidropsia. Desde esta época, não foram poucos os esquemas terapêuticos utilizados para aliviar as manifestações objetivas e subjetivas da IC.

A partir do conhecimento mais adequado da sua fisiopatologia, o tratamento da IC tem na sua história duas fases muito importantes: a fase dos diuréticos, principalmente dos diuréticos tiazídicos, e dos vasodilatadores, tanto dos vasodilatadores dos vasos de resistência (vasodilatadores arteriais) como dos de capacitância (vasodilatadores venosos).

Apesar de se conseguir equilíbrio circulatório satisfatório com o emprego dos digitálicos, diuréticos e vasodilatadores, a mortalidade dos pacientes com IC continua muito elevada, atingindo de até 70% ao cabo de dois anos.

Os estudos realizados^(1,2) têm demonstrado que um terço destes pacientes morrem de forma súbita em decorrência de taquiarritmia ventricular (TV). Devido a estas elevadas cifras, este tipo de arritmia tem que ser prontamente diagnosticada e adequadamente tratada. O uso dos antiarrítmicos convencionais, principalmente os da classe I, tem mostrado resultados pouco satisfatórios não só pela sua ação depressiva sobre o miocárdio como também pelo seu efeito proarrítmico e, muitas vezes, sua baixa efetividade no controle das arritmias ventriculares⁽³⁾.

A amiodarona é o antiarrítmico que tem mostrado os melhores resultados no tratamento dos distúrbios do ritmo de origem ventricular⁽⁴⁾, apesar de seus inúmeros efeitos colaterais. A esta capacidade antiarrítmica soma-se o fato de ser uma substância que age sobre a musculatura lisa dos vasos de resistência, provocando vasodilatação e, em doses baixas, parece exercer efeito inotrópico positivo sobre o miocárdio ventricular⁽¹⁾.

O nosso trabalho tem por objetivo avaliar, através de um estudo prospectivo, os efeitos da amiodarona sobre as manifestações clínicas e laboratoriais da IC dos pacientes com cardiomiopatia dilatada e dos portadores de prótese valvar normo-funcionantes.

MÉTODOS

Foram analisados, em um estudo prospectivo, após um período de observação de 3 meses, os efeitos da amiodarona em 44 pacientes, sendo 23 com IC pós troca valvar e 21 portadores de cardiomiopatia dilatada. Todos eram doentes ambulatoriais, cuja idade variou de 27 a 70 anos, 26 eram do sexo feminino e 29 da raça branca. Quatorze estavam na classe funcional (CF) II, 29 na CF III e 1 na CF IV (Associação de cardiologia de

Nova York). Dos pacientes portadores de prótese valvar, dezessete tinham a prótese implantada na posição mitral, 3 na aórtica e 3 mitro-aórtica. Todos estavam medicados, por um período mínimo de 92 dias, com 0,25mg de digoxina/dia, 40 a 80 mg de furosemida/dia, 25 a 50 mg de inibidor da ECA/dia (captopril), dieta hipossódica e os 23 pacientes com prótese valvar faziam uso de anticoagulante coumarínico. Nestas condições foram feitas as avaliações clínica (CF, frequência cardíaca (FC) e pressão arterial média (PA), radiológica (RX), através do índice cardiotorácico (ICT) e eletrocardiográfica (ECG). Em 25 pacientes foram feitos ecocardiogramas (ECO) (Cálculo da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE)), e, em 20, teste de tolerância ao esforço (TTE), seguindo o protocolo de Naughton.

Completa a avaliação, administrou-se 200mg de amiodarona/dia e os pacientes foram examinados mensalmente. Após um período mínimo de 12 semanas todos os pacientes eram submetidos a nova avaliação clínica e laboratorial e os dados obtidos foram comparados com aqueles que antecederam a administração da amiodarona. Em todos os pacientes foi dada especial atenção para os efeitos colaterais do medicamento. Os próprios pacientes foram utilizados como grupo controle e a análise estatística, dos dados obtidos, foi feita através do teste "T" de Student não pareado, aceitando-se nível de significância de 95%.

RESULTADOS

Do ponto de vista clínico, independente da natureza da cardiopatia, pudemos observar queda significativa da FC e da CF. Assim, os valores médios da FC e da CF caíram, respectivamente, de 122 ± 12 para 79 ± 15 bat/min ($P < 0,05$) e de $2,8 \pm 0,8$ para $1,2 \pm 0,5$ ($P < 0,05$). (Figs. 1 e 2). Os níveis da PA, no entanto, não apresentaram alterações significativas.

Quanto às alterações radiológicas não foram observadas modificações significativas do ICT.

O ECG mostrou importante diminuição das arritmias ventriculares e reverteu-se fibrilação atrial (FA) em 6 casos. Assim, permaneceram com FA 17 dos 18 pacientes com prótese valvar e 2 dos 7 com cardiomiopatia dilatada (94% e 28% respectivamente). As extrassístoles ventriculares (EV), foram observadas em 8 pacientes com prótese valvar e em 15 com cardiomiopatia. No momento da avaliação, isto é, após administração da amiodarona, as extrassístoles deixaram de ser registradas em todos os pacientes com prótese e em 13 (87%) dos com cardiomiopatia.

A FE do VE, medida pelo ECO, teve acréscimo médio de 38,3%, aumentando de $28,6\% \pm 6,1$ para $46,4 \pm 10$ ($P < 0,05$). (Figs. 3 e 4)

Finalmente, o TTE, aumentou de $379,8 \pm 271$ s para

879,8±350,8s (P<0,05), após a administração da amiodarona.

Não foi observado nenhum efeito colateral durante o período de observação.

**AMIODARONA
FREQUÊNCIA CARDÍACA (N = 44)**

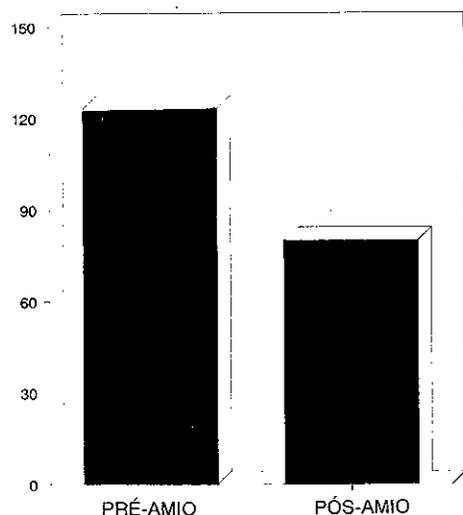


FIGURA 1 - Frequência cardíaca (FC) antes e após o uso da amiodarona. Notar que após o uso do medicamento a FC caiu de 122±12 bat/min para 79±5, correspondendo a uma diminuição de 65% (P<0,05).

**AMIODARONA
FRAÇÃO DE EJEÇÃO (N = 25)**

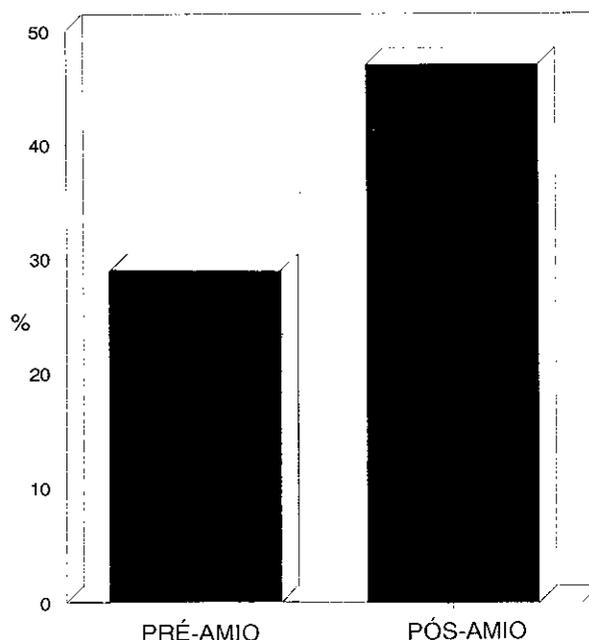


FIGURA 3 - Valores da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo, antes e após a administração da amiodarona. Observar que a FE aumentou de 28,6% para 46,4%, representando aumento médio de 38,3% (p<0,05).

**AMIODARONA
CLASSE FUNCIONAL (N = 44)**

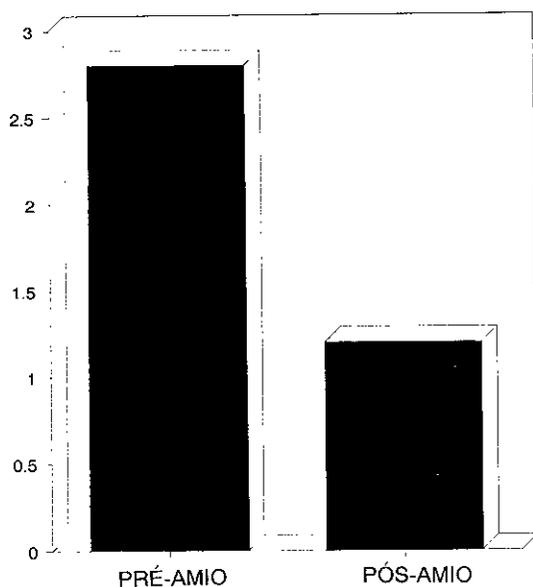


FIGURA 2 - Valores da classe funcional (CF) antes e após o uso da amiodarona. Notar que após o uso do medicamento a CF passou de 2,8±0,8 para 1,2±0,5 (NYHA), correspondendo a uma melhora de 43% (P<0,05).

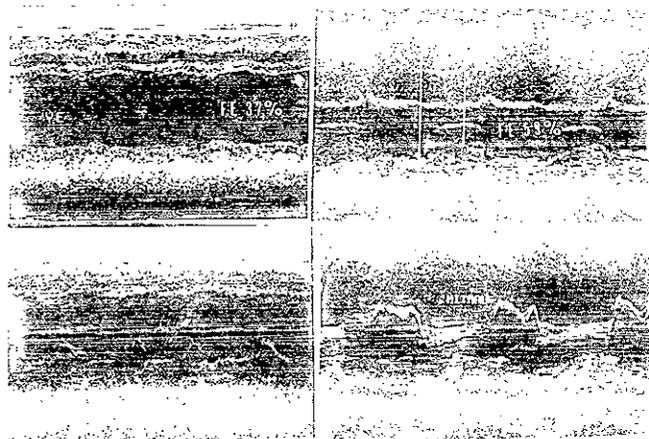


FIGURA 4 - Ecocardiograma de um paciente com cardiomiopatia dilatada, antes e após o uso da amiodarona. Observar a grande melhora da função ventricular, onde se nota aumento de 67% da fração de ejeção (FE), passando de 37% para 59% (p<0,05).

AMIODARONA
TESTE DE TOLERÂNCIA AO ESFORÇO
(N = 20)

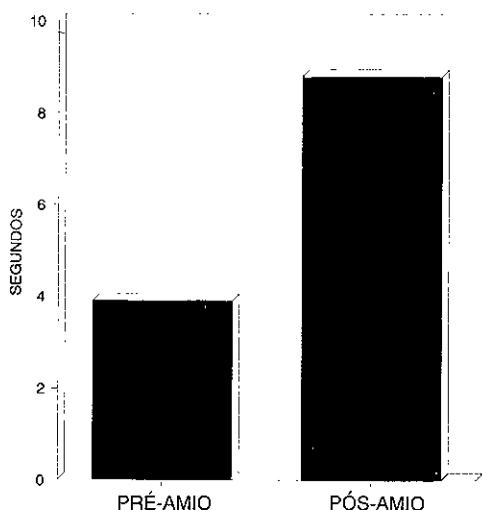


FIGURA 5 - Valores do teste de tolerância ao esforço (TTE), antes e após a amiodarona. Observar que o TTE aumentou de 379,8 ± 271 seg. para 879,8 ± 350,8 seg, representando aumento médio de 43% (p<0,05).

DISCUSSÃO

A amiodarona é um potente antiarrítmico que tem sido utilizado, com excelentes resultados, no tratamento das arritmias dos pacientes com IC^(5,6,7,8).

Em trabalho prévio⁽⁹⁾, realizado em pacientes com cardiomiopatia dilatada, tivemos a oportunidade de constatar que a amiodarona, quando utilizada a longo prazo e em pequenas doses, determina melhora significativa das manifestações clínicas e laboratoriais da IC. No presente estudo, semelhante ao observado no anterior⁽⁹⁾, verificamos, que do ponto de vista clínico, houve melhora da CF e redução da FC (figuras. 1 e 2). Assim, se na fase que antecedeu a inclusão da amiodarona, 69% dos pacientes estavam em CF III e IV e a frequência cardíaca média era de 122±12 bat/min, aos três meses após o início do tratamento, 65% estavam em CF I e a frequência cardíaca média era 35% mais baixa. Por sua vez, os dados fornecidos pelo eletrocardiograma mostraram, de consistente, diminuição significativa das arritmias ventriculares (91%) e a reversão da FA em 71% dos pacientes com cardiomiopatia e em 6% dos com prótese valvares.

O aumento da FE do VE foi de 61,6% e do TTE de 43% (P<0,05).

A amiodarona está incluída entre os antiarrítmicos da classe III, que tem como mecanismo de ação, prolongamento do período de repolarização⁽⁸⁾. Quando administrada por via oral causa diminuição da frequência cardíaca e depressão arterial⁽¹⁰⁾, esta última, pelo efeito

vasodilatador sobre os vasos de resistência^(11,12,13).

Quanto à ação da amiodarona sobre o inotropismo ventricular, parece ser dose dependente e está relacionada com seu efeito vasodilatador. Se por um lado, grandes doses, administradas por via intravenosa, possuem efeito inotrópico negativo^(11,14,15), por outro, pequenas doses, administradas por via oral, ou não alteram^(16,17) ou melhoram a contratilidade do músculo cardíaco⁽¹⁾. Enquanto Hamer e Cols.⁽¹⁾ acreditam numa ação inotrópica direta sobre o miocárdio, Chatterjee⁽¹⁸⁾, no entanto, é de opinião que a queda da pós-carga, produzida pela vasodilatação, seja o único mecanismo responsável pelo aumento da contratilidade e, conseqüentemente, da FE.

Independente desses dois mecanismos, à ação bradicardizante e antiarrítmica do medicamento, parece-nos, contribuir, de forma significativa, sobre a melhora do desempenho ventricular. Assim, enquanto a queda da FC, coloca em jogo o mecanismo de Starling, através do aumento do período de enchimento, o controle das arritmias, principalmente da FA, aumenta este mesmo mecanismo via participação da contração atrial. Este fato, ficou bem evidente no paciente que após a reversão da FA passou da CF IV para a CF I.

Pela análise conjunta dos elementos fornecidos pela clínica e pelos métodos de investigação, por nós utilizados, foi-nos possível evidenciar a importância da amiodarona, como medicamento auxiliar, no controle dos pacientes com IC, por disfunção sistólica do VE, independente da causa desta IC.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Hamer AWF, Arkles BE, Johns JA. Beneficial effects of low doses amiodarona in patients with congestive cardiac failure: A placebo-control trial. *J Am Coll Cardiol*, 1989;14:1768-74.
- 2 - The Consensus Trial Study Group. Effects of analapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1987;316:1429-35.
- 3 - Chakko CS, Gheorghide M. Ventricular arrhythmias in severe heart failure: signicance and effectiveness of antiarrhythmic therapy. *Am Heart J*, 1985;109:497-504.
- 4 - Heger JJ, Prytowsky EN, Jackman WN e Cols. Amiodarone: Clinical efficacy and eletrophysiology during long term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *N Eng J Med*, 1981;305:359-45.

- 5 - Cleland JGF, Dargie HJ, Findlay IN, et al - clinical, hemodynamic, and antiarrhythmic effects of long term treatment with amiodarone of patients in heart failure. *Br Heart J*, 1987;57:436-45.
- 6 - Neri R, Mestroni I, Salvi A. et al - Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: Efficacy of amiodarone. *Am Heart J*, 1987;58:707-15
- 7 - Nicklas JM, Micklelson, Das SK, et al - Prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial of low dose amiodarone in patients with severe heart failure and frequent ectopy (abstr). *Circulation*, 1988;(suppl II): II-27.
- 8 - Singh BN, Vaughan Williams EM - The effect of amiodarone, a new antianginal drug, on cardiac muscle. *Br J Pharmacol*, 1970;39:675-687
- 9 - Barbosa Filho J, Barbosa PR e Soares JP - Amiodarona na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*, 1993; 60: 77-79
- 10 - Charlier R, Deltour G, Baudine A, et al - Pharmacology of amiodarone, an antianginal drug with new biological profile. *Aznein Forsch*, 1968;18:1408-17
- 11 - Kosiniski EJ, Albin JB, Oung E, et al - Hemodynamic effects of intravenous amiodarone. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4:565-70
- 12 - Remme WJ, Van, Hoogenhuyse DCA, Klaus XH, et al - Acute hemodynamic and antiischemic effects of amiodarone. *AM J Cardiol*, 1985;55:639-44
- 13 - Ourbak P, Rocher R, Aziza JP, et al - Effects hemodinamiques de l'injection intra-veineuse de l'amiodarone chez le sujet normal et le coronarien. *Arch Mal Coeur*, 1976;69:293-8
- 14 - Belloti G, Silva LA, Esteves Filho A, et al - Hemodynamic effects of intravenous administration of amiodarone in congestive heart failure from chronic chagas disease. *Am J Cardiol*, 1983;52:1046-9
- 15 - Schwartz A, Shen E, Moraty F, et al - Hemodynamic effects of intravenous amiodarone in patients with depressed left ventricular function and recurrent ventricular tachycardia. *Am Heart J*, 1983;106:848-56
- 16 - Ellenbogen KA, O'Callaghan WG, Colavita PG, et al - Cardiac function in patients on chronic amiodarone therapy. *Am Heart J*, 1985;110:376-81
- 17 - Trobaugh GB, Kudenchuck PJ, Greene HL, et al - Effects of amiodarone on left ventricular function as measured by gated radionuclide angiography. *Am J Cardiol*, 1984;54:1263-6
- 18 - Chatterjee K - Amiodarone in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1989;14:1775-6

semanais e na intensidade determinada pela faixa de frequência cardíaca pré estabelecida.

Após 4 meses de programa, os pacientes, acompanhados pelos profissionais da Reabilitação Cardíaca, eram a cada 4-5 sessões, submetidos a caminhadas e jogos de Voleibol em área adequada perihospitalar. Esses jogos tinham regras diferentes das originais, tais como bola mais leve, equipes com maior número de participantes e trocas de jogadores intra jogo. Objetiva-se desta forma diminuir a intensidade de esforço e coibir excessiva competitividade pelos pacientes. A monitorização da intensidade do exercício e a avaliação da pressão arterial eram realizadas como nas atividades intrahospitalares.

Durante o programa os pacientes participavam de palestras, visando esclarecimentos sobre anatomia coronária, funções cardíacas, aterosclerose, fatores de risco coronário - importância da nutrição, apoio psicológico e informações adicionais sobre atividade física e o programa de Reabilitação.

Todos os pacientes submeteram-se a Teste Ergométrico pelo protocolo de Bruce, pré e pós programa, visando-se comparar os resultados. Doze pacientes realizaram um teste prévio ao considerado controle objetivando adaptação inicial ao ergômetro. O cálculo do V02 máximo foi estimado pela equação de McConnell e Clark⁹.

MÉTODO ESTATÍSTICO

Os parâmetros foram comparados pelo Teste T de Student para dados pareados. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Nenhum paciente teve comparecimento inferior a 80% das sessões ou demais atividades do programa.

As modificações nas diversas variáveis promovidas pelo programa de reabilitação e identificadas através dos TE são mostradas na tabela 1.

A avaliação do peso corporal não identificou modificações ao final dos 9 meses.

Houve uma elevação do V0₂ máximo ($25,8 \pm 5$ para $31,6 \pm 4$ ml O₂/Kg/min) ($p < 0,001$) e do número de METS máximo de 22% ($7,4 \pm 1$ para 9 ± 1 METS) ($p < 0,001$), assim como um maior tempo de permanência sobre a esteira (7 ± 2 para 10 ± 1 minuto) ($p < 0,001$), correspondente a uma elevação de 43, o que permitiu a média dos pacientes atingir o estágio 4 do protocolo de Bruce.

Os níveis tensionais sistólicos basais, embora normais, apresentaram variação de -12% (135 ± 26 para 119 ± 19 mmHg) ($p < 0,001$) e os diastólicos, de -6% (86 ± 13 para 81 ± 12 mmHg) (NS).

RESULTADO DAS DIVERSAS VARIÁVEIS ANALISADAS AO TE PRÉ E PÓS PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDÍACA				
	CONTROLE	PÓS-REABI	DELTA %	P
PESO	72 Kg ± 8	71 ± 8	- 1	NS
VO ₂ máx	25,8 ± 5	31,6 ± 4	+ 22	< 0,001
MET máx	7,4 ± 1	9 ± 1	+ 22	< 0,001
PAS basal	135 ± 26	119 ± 19	- 12	< 0,001
PAD basal	86 ± 13	81 ± 12	- 6	NS
PAS máx	192 ± 37	177 ± 34	- 8	NS
PAD máx	92 ± 19	94 ± 14	+ 2	NS
FC basal	76 ± 11	68 ± 12	- 11	NS
FC II	135 ± 25	110 ± 20	- 19	< 0,01
FC máx	147 ± 23	136 ± 20	- 7	NS
Minuto	7 ± 2	10 ± 1	+ 43	< 0,001
Pulso	12 ± 3	15 ± 3	+ 25	< 0,01
DPmáx/100	286 ± 81	245 ± 68	- 14	NS
FAI	16 ± 16	-14 ± -15	-30	< 0,001

TABELA 1. Dados referentes a parâmetros obtidos de Testes Ergométricos realizados antes e após período de Reabilitação Cardíaca.

Em situação de repouso registrou-se queda de 11% na frequência cardíaca (76 ± 11 para 68 ± 12 bpm) (NS), e de 19% quando avaliado ao minuto 4 do protocolo de Bruce (135 ± 25 para 110 ± 20) ($p < 0,01$) Figura 1.

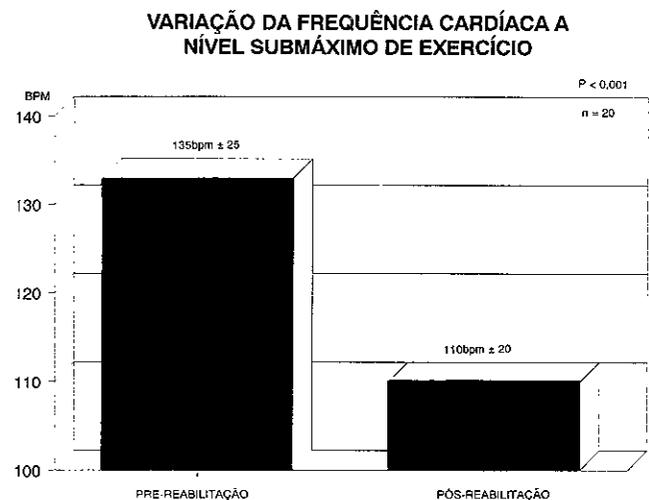


FIGURA 1 - Variação da frequência cardíaca registrada ao estágio 2 (Prot. Bruce) em Testes Ergométricos realizados antes e após programa de Reabilitação Cardíaca.

O pulso de oxigênio, parâmetro relacionado ao transporte de oxigênio por sístole, elevou-se de 12 para 15 ml O₂/bpm (+25%) ($p < 0,01$) ao nível do estágio 2 de Bruce. A nível máximo de exercício não evidenciou-se modificações significativas da pressão arterial sistólica (192 ± 37 para 177 ± 34) e diastólica (92 ± 19 para 94 ± 14 mmHg), assim como da frequência cardíaca (147 ± 23

136 ± 20 bpm (-7%) e duplo produto máximo (28600 ± 8100 para 24500 ± 6800 mmHg/bpm (-14%).

O déficit funcional aeróbico (FAI) apresentou diminuição significativa de 30% (16 ± 16 para -14 ± -15) (p<0,001). A estratificação em subgrupos de reabilitados em função dos níveis iniciais de tolerância ao esforço evidenciou elevações diferenciadas nesta variável, registrando-se maiores benefícios naqueles cujo TE foi interrompido aquém do minuto seis. Aqueles com tolerância maior pré reabilitação obtiveram menor benefício percentual neste parâmetro (Figura 2).

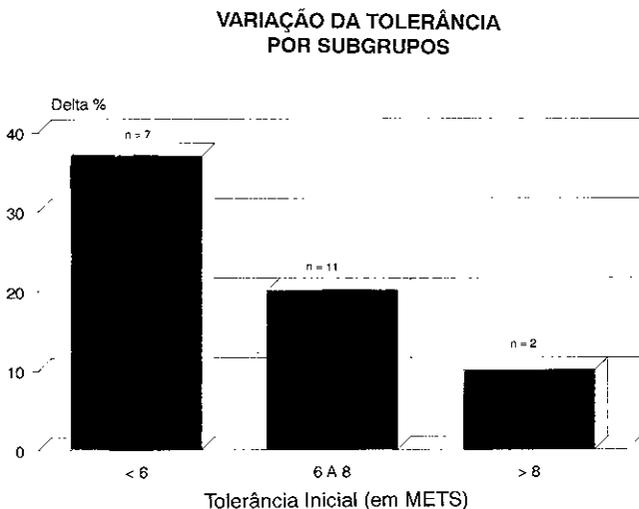


FIGURA 2 - Tolerância ao exercício após Reabilitação Cardíaca. Nota-se que maior aumento percentual foi observado naqueles com menor tolerância inicial ao exercício.

Não registrou-se qualquer evento cardíaco, em nenhum paciente, durante todo o período envolvendo o programa de Reabilitação.

DISCUSSÃO

Os pacientes estudados submeteram-se ao programa de Reabilitação Cardíaca em que as atividades foram aplicadas, predominante, em área física específica em ambiente hospitalar e perihospitalar. O frequente contato com os profissionais tornou possível avaliar de forma relevante a evolução dos pacientes, intervir de imediato na prescrição das atividades, re-encaminhar ao cardiologista assistente quando necessário, assim como proporcionar maior grau de segurança quanto a orientação da prática de atividades peridomiciliares.

As reuniões informativas multiprofissionais podem ter estimulado a participação ativa do grupo às sessões, beneficiado o componente psicossocial do programa, parte integrante da Reabilitação¹⁰, assim como propiciando um baixo índice de absentismo às sessões.

Os resultados apresentados evidenciam claramente um aumento da tolerância ao esforço como reflexo da

elevação da capacidade aeróbica em nossos pacientes. Eventual apoio manual nas barras frontais e laterais durante os TE em esteira, frequentemente observado nestes pacientes, são capazes de induzir a valores estimados de $\dot{V}O_2$ irreais. Nesta situação ocorre uma redução momentânea da frequência cardíaca e da demanda aeróbica, aumentando a duração do esforço e falseando para maior os valores de $\dot{V}O_2$ ¹⁴. Esta distorção pode ser corrigida através da utilização de equações apropriadas.

McConnell e Clark elaboraram estudo em que abalizaram esta situação, concluindo com a elaboração de uma equação capaz de estimar mais acuradamente aquele parâmetro⁹.

A aplicação da equação produzida por esses autores em nosso trabalho teve o objetivo de minimizar possível erro na estimativa de parâmetro metabólicos avaliados indiretamente.

A diminuição da frequência cardíaca avaliada ao minuto 4 do TE reflete adaptação crônica ao exercício submáximo, menor consumo de oxigênio pelo miocárdio e conseqüentemente sua maior eficiência.

Ao exercício físico tem sido atribuído uma diminuição dos níveis tensionais em hipertensos de grau leve e moderado. As variações registradas em nossos pacientes correspondem a diminuição da pressão arterial média de 8% em situação de repouso.

Clausen¹¹ estudando 7 pacientes coronarianos após 4 a 6 semanas de atividade física observou uma queda da pressão arterial média de 5,2%. Esta diferença é passível, ao menos parcialmente, de ser atribuída ao período mais prolongado de nosso estudo.

Os mecanismos precisos desta resposta não estão totalmente esclarecidos. Atribui-se, contudo, esta diminuição dos níveis tensionais, à redução dos níveis de catecolaminas e conseqüente queda da resistência arterial periférica¹², assim como ao aumento da natriurese estimulada pelo exercício¹³.

A prática de jogos como atividade recreativa nas atividades de reabilitação há longo tempo tem sido aplicado a cardiopatas. Haskell identificou a utilização de "diversos jogos ativos" em 17 de 30 programas específicas¹⁷.

Analisando programas de 56 centros norte-americanos em que o voleibol era aplicado, Inbar e colaboradores¹⁸ não identificaram significante incidência de eventos cardíacos quando comparados a outros programas, embora as complicações músculo-esqueléticas tendam a ocorrer mais frequentemente, levando aos autores recomendarem preparação específica prévia.

A inclusão dos pacientes de nosso estudo em atividade com voleibol apenas após um período inicial de 4 meses, visou um maior conhecimento pela equipe profissional das condições individuais dos pacientes e, de forma mais segura, sua liberação mais espontânea e independente para a atividade preconizada.

Um dado relevante de nosso trabalho é a significativa

diminuição do déficit aeróbico funcional²¹. Em alguns pacientes o VO₂ obtido ultrapassou ao previsto para indivíduos de semelhante faixa etária não cardiopatas. Acreditamos que a participação multiprofissional tenha sido fundamental para a motivação, o engajamento e, sobretudo, a aderência dos pacientes ao programa.

A análise da resposta de subgrupos, estratificados por nível inicial de tolerância, sugere que em pacientes coronarianos estáveis, o aumento percentual da capacidade aeróbica parece ser inversamente proporcional à tolerância basal.

Concluindo poderíamos afirmar que a prática regular e orientada de atividade física, associada à participação de um grupo multiprofissional, como aqui apresentado, evidencia-se de forma importante nas modificações de hábitos inadequados de vida, modificando benéficamente parâmetros quando analisados de forma seriada, tornando potencialmente capaz de introduzir modificações positivas na qualidade de vida e no prognóstico daqueles pacientes.

Respaldados pela segurança oferecida, pelos excelentes resultados obtidos, notadamente quanto à qualidade de vida a este grupo de pacientes, já plenamente tratados clínica e cirurgicamente, acreditamos ter contribuído para a maior difusão do método entre médicos e pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Conner GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM et al - An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*, 1989; 80:234-244.

2. Oldridge NB, Gordon HG, Fisher ME, Rimm AA - Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. *J Am Med Assoc*, 1988; 269:945-950.

3. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LH - Can lifestyle changes reserve coronary heart disease? *The Lancet*, 1990; 336:129-133.

4. Hartung GH, Squires WG, Gotto AM - Effect of exercise training on plasma high density lipoprotein cholesterol in coronary disease patients. *Am Heart J*, 1981; 181:101.

5. Stratton JR, Chandler WR, Schartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE et al - Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation*, 1991; 83:1692-1697.

6. Somers VK, Conway J, Sleight P - Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in

boderline hypertension. The Lancet, 1991; 337:1363-1368.

7. Chandrasherkar Y, Anad IS - Exercise as a coronary protective factor. *Am Heart J* 1992; 6:1723-1739.

8. Gould KL, Ornish D, Kikeeide R, Brown S, Stuart Y et al. Improved Stenosis geometry by quantitative coronary arteriography after vigorous risk factor modification. *Am J Cardiol*, 1992; 69:845-853.

9. McConnell TR, Clark BA - Prediction of maximal oxygen consumption during handrail supported treadmill exercise. *J Cardiopulm Rehabil*, 1987; 7:324-331.

10. Kellerman JJ, Halhuber M - Rehabilitation after myocardial infarction: Prognosis features and psychosocial considerations. *J Cardiopulm Rehabil*, 1985; 5:428.

11. Clausen JP - Physical training in the management of coronary artery disease. *Circulation*, 1969; 40:143.

12. Duncan JJ - The effects aerobic exercise on plasma chatecotamines and blood pressure in patients with mild hypertension. *JAMA*, 1985; 254:2609.

13. Kiyonaga A - Blood pressure and hormonal response to aerobic exercise. *Hypertension*, 1985; 17:125.

14. McConnell TR, Foster C, Conlin NC, Thompson NN - Prediction of functional capacity during treadmill testing: Effect of handrail support. *J Cardiopulm Rehabil*, 1991; 11:255-260.

15. Morris JN, Chave SPW, Adam C, Epstein L, Sheehan DJ, Vigorous exercise in leisure-time and the incidence of coronary heart disease. *Lancet*, 1973; 1:333-339.

16. Quinn TJ, Sprague HA, Van Huss WD, Olson HW - Energy expenditure, myocardial infarction recurrence, and mortality in an elderly population. *J Cardiopulm Rehabil* 1990; 10:210-216.

17. Haskell WL - Cardiovascular complications during exercise training cardiac patients. *Circulation*, 1978; 57:920-924.

18. Inbar G, Wallace JP, Carter S, Koester W, Rink LD - Use and risks of volleyball in cardiac rehabilitation programs. *J Cardiopulm Rehabil*, 1990; 10:455-460.

19. Defronzo RA, Ferrannini E - A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991; 14:173-194.

20. Haskell WL, Leon AS, Caspersen CJ, Froelicher VF, Hagberg JM, Harlen W, et al - Cardiovascular benefits and assessment of physical activity and physical fitness in adults. *Med Sci Sports Exec*, 1992; 24:s200-s220.

21. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D - Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J*, 1973; 85:546-562.

22. Borg G - Perceived exertion as an indicator of somatic stress - *Scand J Rehabil Med*, 1970; 2:92-98.

AGRADECIMENTO

Este estudo foi possível em razão da colaboração dos seguintes profissionais: Fisioterapeutas Norma Maria C.R. Cavalcante e Suely Alves Goes, Psicóloga Elza Sueli Confalonieri, Nutricionista Patrícia Maria F.B. Lima, Enfermeira Márcia Cristina T. Freitas e Assistente Social Cleusa Maria A. Lourenço.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA ENDOCARDITE INFECCIOSA EM HOSPITAL GERAL NO PERÍODO 1982 - 1986

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

Rio de Janeiro

RESUMO

Analisar alguns aspectos epidemiológicos e clínicos da endocardite infecciosa em hospital geral no período de 1982 a 1986. Após estudos retrospectivos de 2.799 pacientes com pelo menos uma hemocultura positiva e 2.836 com todas negativas, foram diagnosticados 60 casos de Endocardite infecciosa sendo 48 com hemocultura positivas e 12 com hemoculturas negativas. No curso das bacteremias transitórias foram isoladas as bactérias *S. epidermidis* (19,8%) e *S. aureus* (14,1%). O *St. viridans* só foi isolado em 2,2%. As bactérias que mais causaram endocardite infecciosa foram o *St. viridans* (41,6%) e o *S. aureus* (20,8%). A porta de entrada da infecção foi diagnosticada em 68,3% (41 casos) dos pacientes, sendo a mais freqüente a extra cardíaca (43,9%). O cateterismo cardíaco e a cirurgia foram responsáveis, respectivamente, por 14,6% e 12,1% de todas as endocardites infecciosas. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a origem da infecção: infecção comunitária (58,3%) e hospitalar (41,4%). Os germes mais freqüentes na comunitária foram o *St. viridans* (29,1%) e o *S. aureus* (16,6%) e na hospitalar foram o *S. aureus* (23,5%) e o *St. viridans* (11,7%). A cardiopatia reumática foi a principal causadora da agressão cardíaca, estando presente em 79,4% dos casos. O ecocardiograma confirmou a presença de vegetação valvares em 41,1% dos pacientes, sendo mais comum as localizadas na valva mitral do que na aórtica. A mortalidade foi de 42,8% no grupo que recebeu tratamento clínico e de 31,8% no grupo cirúrgico. A EI continua a ser enfermidade de caráter grave, eventualmente fatal, embora o diagnóstico precoce e o tratamento clínico e/ou cirúrgico tenha melhorado o prognóstico desses pacientes.

Palavras-chave: endocardite infecciosa, aspectos epidemiológicos, diagnóstico.

SUMMARY: INFECTIVE ENDOCARDITIS IN GENERAL HOSPITAL: EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS FROM 1982 TO 1986.

The authors have analysed some epidemiologic and clinic aspects of the Infective Endocarditis (IE) in general hospital from 1982 to 1986.

After retrospective survey of 2799 patients with one positive blood culture and 2836 patients with negative ones, were diagnosed 60 cases of IE, 48 with positive and 12 with negative blood cultures.

In transient bacteremia the main isolated bacteria were *S. epidermidis* (19,8%) and *S. aureus* (14,1%). *St. viridans* were isolated in 2,2% only. The most frequent bacteria in IE were *St. viridans* (41,6%) and *S. aureus* (20,8%).

The portals of entry were identify in 68,3% (41 casos) of the patients and extracardiac infection was the most frequent (34,9%). Cardiac catheterization and cardiac surgery were responsible for 14,6% and 12,1% of all infective endocarditis, respectively. Patients were divided into two groups according to the origin of infection: community (58,3%) and hospital infection (41,4%). The main bacteria in the community infection were *St. viridans* (29,1%) and *S. aureus* (16,6%) and in hospital infection were *S. aureus* (23,5%) and *St. viridans* (11,7%).

Chronic rheumatic heart disease was the underlying lesion in 79,4% of the patients. Echocardiography has demonstrated valve vegetations in 41,1% of the cases and mitral valve lesion was more common than aortic valve lesion. The mortality rate was 42,8% in the group that received clinical therapy and 31,8% in the surgical treatment.

We conclude IE is still a severe disease, eventually of lethal course, although an early diagnosis and mainly the clinical or surgical treatment have improved the prognosis of these patients.

Key-words: infective endocarditis, epidemiological aspects, diagnostic.

Trabalho realizado no Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ.

Endereço para correspondência:

Dr. Rogério Lorena de Oliveira

Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ (Cardiologia)

Av. 28 de Setembro - 77/2º andar

Recebido: 20/04/93

Aceito : 31/05/93

INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é uma enfermidade caracterizada por lesão do endocárdio valvar e/ou mural com formação de vegetações sépticas que podem necrosar ou ulcerar e ocasionar alterações estruturais cardíacas. Sua prevalência é de difícil determinação, variando de 0,16 a 5,4/1000 internações⁽¹⁻³⁾.

A classificação em tipo agudo, subagudo e crônico representa em realidade apenas a evolução natural da doença não tratada³. A partir da utilização judiciosa da terapia antibiótica e do conhecimento de que germes de baixa virulência poderiam causar EI aguda e outros de extrema virulência poderiam ser responsáveis pelo tipo subagudo, ocorreu radical mudança na sua conceituação, preferindo-se, atualmente classificá-la pelo agente causal, quer pelo resultado da hemocultura, quer pela possível identificação do germe através do rastreamento da porta de entrada sugerindo o melhor agente anti-infeccioso a ser prescrito.

A melhor compreensão da etiopatogenia da EI, deve-se aos estudos imunológicos iniciados na década de 60 a partir de modelos experimentais, onde foi demonstrado que a lesão tissular não só decorria dos efeitos do microorganismo infectante, mas também da deposição de imunocomplexos circulantes nas valvas cardíacas⁴. Se por um lado o advento da cirurgia cardíaca, utilizando prótese (biológicas e mecânicas) para o tratamento das lesões orovalvares, fez surgir novo grupo de pacientes com grande potencial em desenvolver EI, inclusive envolvendo outros tipos de germes pouco freqüentes, por outro lado, iniciou-se novo capítulo na terapia desta moléstia, quando a colocação dessas prótese poderiam salvar a vida de pacientes com lesão orovalvar destrutiva e aguda.

A rápida mudança de comportamento das sociedades, acompanhada de infundável lista de procedimentos médicos tempestuosos e mais agressivos, entre tantas outras variantes, gerou o aparecimento de vários fatores que desencadearam algumas modificações epidemiológicas dessa enfermidade.

CASUÍSTICAS E MÉTODO

Foram consultados os registros de pedidos de hemoculturas (HC) do Laboratório de Microbiologia do HUPE-UERJ entre 1/1982 a 12/1986, com o objetivo de identificar os casos de (EI) vistos em hospital geral de características terciárias e estudar os seus aspectos epidemiológicos. Os pacientes foram divididos em dois sub-grupos de acordo com o resultado da HC: I - com pelo menos uma HC positiva; II - com todas HC negativas.

As HC foram consideradas positivas quando recuperavam germes nas amostras de sangue colhidas nas

primeiras 48 horas após a internação, as demais foram desprezadas para fins deste estudo. Os microrganismos saprófitas como *S.epidermidis*, *Bacillus* e *Micrococcus* foram considerados como germes de contaminação, só sendo considerado como de caráter patogênico, quando isolado em pelo menos três HC de pacientes com uma das seguintes condições: prótese cardíaca, em programa de hemodiálise, imunodeprimidos e toxicômanos. As HC foram definidas como mistas, quando davam crescimento a mais de um germe, de patogenicidade comprovada e que a amostra sanguínea tinha sido obtida até 48 horas após a internação. Depois desse período, o achado era considerado como de superinfecção.

Na avaliação da possível porta de entrada do agente infeccioso, o tempo estabelecido e aceito foi de até 60 dias entre a doença desencadeante (infecção de qualquer natureza) ou outro procedimento invasivo ou não (cirurgia e manipulações) e a instalação da EI. Assim, de acordo com a origem da infecção, os pacientes foram divididos em dois grupos: a)-origem comunitária - infecção que serviu como porta de entrada, não foi gerada em ambiente hospitalar; b)-origem hospitalar-infecção contraída após o 3º dia de internação ou após qualquer procedimento de natureza invasiva ou não realizado neste ambiente.

O diagnóstico de EI foi baseado na presença de um ou mais dos seguintes critérios: a)-sinais e sintomas clássicos da EI; b)-duas ou mais HC positivas para o mesmo germe; c)-detecção de vegetação ao ecocardiograma, d)-evidência de EI no ato cirúrgico; e)-alterações anatomo-patológicas compatíveis com EI.

Em todos os casos com HC positivas foram levantados os prontuários médicos e os casos com o diagnóstico de EI eram separados e estudados. No grupo com HC negativas procedeu-se pesquisa aleatória em 30% das amostras / ano, sendo separados os pacientes que preenchessem os critérios de EI. Os casos de EI foram estudados quanto aos aspectos epidemiológicos, clínicos e evolutivos.

RESULTADOS

1 - ANÁLISE DAS HEMOCULTURAS

Foram realizadas 17.282 HC, englobando 5635 pacientes, sendo que 2.799 apresentaram pelo menos uma HC positiva (5102 HC positivas entre 10669 HC), com média de 3,81 HC por paciente, tendo sido isolados 5277 germes e sendo 78 mistas. Os outros 2836 enfermos realizaram 6613 HC, que foram negativas, com média de 2,33 HC por paciente. Assim, entre as 1782 HC, 5102 foram positivas (29,53%), sendo 78 mistas (1,52%) e 12180 negativas (70,47%).

Entre os germes isolados nas HC tivemos: *S./epidermidis*

em 1407 (19,83%); S.aureus em 749 (14,19%); Bacillus em 620 (11,74%); Klebsiella pneumoniae em 429 (8,12%); Enterobacter em 284 (5,38%); E.coli em 267 (5,05%); Difteróides em 232 (4,39%); Bastonetes gram negativos não fermentador em 213 (4,03%); Enterococcus em 203 (3,84%); Pseudomonas em 157 (2,97%); Micrococcus em 154 (2,91%); Serratia em 144 (2,72%); St. alfa-hemolítico em 119 (2,25%); Acinetobacter em 88 (1,66%); Salmonella em 88 (1,66%); Proteus em 77 (1,45%); Candida sp em 77 (1,45%); St.pneumoniae em 64 (1,21%); St.gama-hemolítico em 45 (0,85%) leveduras em 42 (0,79%); Citrobacter em 32 (0,60%); Bastonetes Gram negativos não-identificado em 28 (0,53%); Fungo em 23 (0,43%); St.beta-hemolítico em 22 (0,49%); Klebsiella oxytoca em 20 (0,37%); Providencia em 12 (0,22%); Flavobactéria em 8 (0,15%); Microaerófilo em 7 (0,13%); Aspergillus em 6 (0,11%); Shigella sarcina e Achromat violaceum em 3 cada (0,05%); Coccus Gram positivo anaeróbico em 2 (0,03%); Streptococcus sp. e Neisseria em 1 cada (0,01%).

No grupo de HC positivas foram diagnosticados 57 pacientes com EI, porém 9 foram considerados como EI negativas, 4 por apresentarem hemoculturas por germes de contaminação (3 por Bacillus e 1 por Micrococcus) e 5 com hemoculturas positivas, porém essa positividade em período bem anterior ao diagnóstico de EI (mínimo de 60 dias) e hemoculturas negativas no diagnóstico.

Entre os pacientes com todas HC negativas, foram revistos 836 prontuários e diagnosticados 3 casos de EI. Desse modo, em 5 anos (1982 a 1986) entre 17.282 HC, tivemos 60 casos de EI, sendo em 48 (80%) com HC positivas e 12 (20%) com HC negativas. Nesse período foram realizadas 95.309 internações no HUPE-UERJ, sendo a prevalência de EI de 0,62% / 1000 admissões no hospital (1/1588 internações).

No grupo dos 48 pacientes com HC positivas, os germes isolados foram: St.viridans - 20 (41,66%); S.aureus - 10 (20,83%); Enterococcus - 4 (8,33%); S.epidermidis - 3 (6,25%); Klebsiella - 3 (6,25%); Bastonete gram negativo - 3 (6,25%); Candida sp. - 2 (4,16%); E.coli - 1 (2,08%); Serratia sp - 1 (2,08%); Neisseria sp. - 1 (2,08%); P.aeruginosa - 1 (2,08%) e Coccus gram positivo anaeróbico - 1 (2,08%).

Dois pacientes (6,25%) apresentaram HC mistas; a primeira enferma era portadora de SIDA, toxicômana e etilismo crônico onde cresceram Enterococcus e S.epidermidis; o segundo paciente era portador de síndrome de marfan e foram isolados St.viridans e S.aureus.

2 - ANÁLISE DA POPULAÇÃO

Em relação ao sexo 36 pacientes (60%) eram masculinos e 24 (40%) femininos, com uma proporção de 1,5. A idade variou de 12 a 68 anos (\bar{x} = 35,16) sendo a idade

média entre os homens de 36 anos e entre as mulheres de 34,33 anos ($P > 0,05$). Trinta e oito pacientes eram brancos e 22 não brancos (10 mulatos e 12 negros).

3 - LESÃO CARDÍACA

O exame cardiológico mostrou que 20 pacientes (33,33%) apresentaram lesão em valva natural, 29 (48,33%) tinham cardiopatia prévia (embora 1 fosse portador de CIV residual) e 11 (18,33%) usavam próteses cardíacas.

Entre os 20 pacientes com envolvimento de valva natural, predominou o acometimento do coração esquerdo em 15 e do direito em 5. A lesão regurgitante (I) foi observada na maioria dos casos (I mitral em 8; I aórtica em 6; I Tricúspide em 5) e apenas 1 paciente apresentava lesão em duas valvas (mitral e aórtica).

Dos 28 pacientes com acometimento valvar prévio, também foi observada predominância de insuficiência (16 casos) sobre a estenose (5 casos) e dupla lesão (7 casos). A valva mitral estava lesada em 17 casos, a aórtica em 10 e 1 caso de estenose pulmonar infundibular. No grupo de 11 pacientes com prótese cardíaca, 4 eram mitrais, 4 aórticas e 3 mitro-aórticas.

4 - ETIOLOGIA DA CARDIOPATIA

Em 39 pacientes (65%) foi possível estabelecer através da história patológica progressa a etiologia da cardiopatia. Em 31 casos (79,48%) era de origem reumática. Nos restantes 8 casos era congênita (20,51%) sendo 2 de valva aórtica bicúspide, 3 de prolapso valvar mitral, 1 de estenose pulmonar infundibular, 1 de insuficiência aórtica devido a síndrome de Marfan e 1 de comunicação intervencionista residual. Em 21 pacientes (35%) não foi possível estabelecer qualquer diagnóstico prévio de cardiopatia.

5 - PORTA DE ENTRADA

Em 41 pacientes (68,33%) foi possível caracterizar a porta de entrada do agente infeccioso relacionado à EI, distribuídas da seguinte forma: infecção em 18 (43,9%); cateterismo cardíaco em 6 (14,63%); cirurgia cardíaca em 5 (12,19%); venopunctura (toxicomania) em 3 (7,31%); cirurgia ou manipulação urológica em 3 (7,31%); manipulação odontológica em 3 (7,31%); outras cirurgias em 2 (4,8%) e hemodiálise em 1 (2,43%).

Entre os 18 pacientes com infecção, 6 eram do aparelho respiratório (5 pneumonias, 1 vias áreas superiores), 2 em amígdalas, 3 abscessos odontológicos (sendo que todos realizaram extrações dentárias em curto período de tempo antes do desenvolvimento de EI), 3 infecções

intestinais, 2 do aparelho osteo-articular (osteomielite sendo em um caso associada a artrite séptica), 1 de tromboflebite de membro inferior e outro de infecção urinária.

Do grupo dos 6 pacientes (14,63%) que desenvolveram EI após cateterismo cardíaco, apenas 3 foram realizados em nossa instituição com taxa de EI de 0,49% entre os procedimentos hemodinâmicos realizados no HUPE-UERJ. Em todos estes casos obtivemos hemoculturas positivas (*P.aeruginosa* 2; *S.aureus* 2; *Klebsiella* sp 1 e *Cocos* gram + anaeróbico 1).

Entre os 6 pacientes imunodeprimidos, 3 eram toxicômanos (7,31%) com antecedentes de venopunctura recente, sendo 2 associados a SIDA, 1 tinha sido submetido a transplante renal e era portador de hepatite crônica ativa e os outros 2 eram alcoólatras.

Dos pacientes com porta de entrada estabelecida, 24 (58,53%) foram decorrentes de infecção comunitária e 17 (41,46%) de infecção hospitalar. Na de origem comunitária, os germes mais frequentes foram o *St.viridans* (29,16%), *S.aureus* (16,66%) e *Enterococcus* (12,50%). Na hospitalar foi o *S.aureus* (23,52%) e o *St.viridans* (11,75%), devendo ser realçado que em 11,76% tivemos HC negativa.

6 - ECOCARDIOGRAMA

O ecocardiograma foi realizado em 51 (85%) dos pacientes. Observaram-se vegetações valvares em 21 (41,17%) sendo 18 (85,71%) com HC positiva e 3 (14,28%) com HC negativa. Entre os 30 pacientes onde não foi possível identificar vegetações ao ecocardiograma, foi possível confirmar sua presença em 9 (5 através anatomia patológica e 3 durante cirurgia de troca valvar).

Das 21 vegetações, 11 eram mitrales, 6 aórticas, 3 tricúspides e 1 pulmonar. Em dois casos elas acometiam próteses mitrales, sendo uma biológica.

7 - EMBOLIZAÇÃO SÉPTICA

Em 19 pacientes (31,6%) foi possível detectar a presença de 28 manifestações tromboembólicas, sendo 20 detectadas clinicamente e 5 através anatomia patológica (necropsia). A mais frequente foi para pele (petéquias) em 6, vindo a seguir: encefálica 5, pulmonar e esplênica 4, arterial periférica e renal 2, colo e coração 1.

Em 14 pacientes a manifestação tromboembólica era única e nos restantes foram vistas 2 ou mais manifestações. O coração esquerdo estava acometido em 14 pacientes e o direito nos restantes.

8 - ACOMETIMENTO DO CORAÇÃO DIREITO

Foi observado em 6 pacientes sendo 4 toxicômanos e em 2 associados a SIDA. Os outros, um era devido a

estenose pulmonar infundibular com colonização após cateterismo cardíaco e outro era portador de lesão tricúspide secundária a septicemia estafilocócica decorrente de osteomielite.

9 - TRATAMENTO E EVOLUÇÃO

Todos os pacientes foram submetidos inicialmente a terapia antimicrobiana e 22 a tratamento cirúrgico. A indicação cirúrgica foi devida a infecção não controlada em 15 e a disfunção valvar em 7 (ruptura valvar e ou cordal em 4, disfunção protética em 3). A cirurgia envolveu a colocação de prótese em 18 pacientes (9 mitrales, 8 aórticas e 1 mitro-aórtica) e nos demais foram realizados um dos seguintes procedimentos: infundibulectomia pulmonar, comissurotomia mitral, ressecção tricúspide e sutura de "patch" intraventricular. Quanto a evolução, 38 (63,3%) pacientes tiveram alta hospitalar curados (23 no grupo de tratamento clínico e 15 no cirúrgico) e 22 (36,7%) faleceram (15 no grupo clínico e 7 no cirúrgico).

Entre os 22 óbitos foi possível a realização de necrópsias em 10 casos, em 9 foi confirmada a existência de vegetação (7 valvares e 2 protéticas), no outro caso o óbito ocorreu 2 meses após o tratamento cirúrgico, com colocação de prótese aórtica e onde não foi possível demonstrar na ocasião do óbito a existência de vegetação.

Comparando os pacientes que apresentaram manifestações tromboembólicas, observamos que a presença dessa alteração aumentou em duas vezes^(2,16) o risco de óbito, 41 pacientes sem tromboembolismo com 11 óbitos (26,82%) em contraste com 19 pacientes com embolias sépticas e 11 óbitos (57,89%).

DISCUSSÃO

A análise dos resultados das HC positivas mostrou que os germes mais isolados foram *S.epidermidis* (19,8%), *S.aureus* (14,1%), *Bacillus* (11,7%), *KL pneumoniae* (8,1%), *Enterobacter* (5,3%), *E.coli* (5%), *Difteróide* (4,3%), *Bastonete* gram negativo não fermentador (4%), *Enterococcus* (3,8%) e *Pseudomonas* (2,9%). Desta forma notou-se nítido avanço das bacteremias por *staphylococcus*.

O *St.viridans* de elevado poder patogênico, somente foi recuperado em 2,2% das bacteremias, ocupando dessa forma a 13ª classificação no nosso estudo. Entretanto, foi o germe que mais causou a EI (41,6%) estando em acordo com vários autores^{5,6}.

Os germes responsáveis pela maioria dos casos de EI continuam sendo o *Streptococcus*, variando de 55 a 75% e os *Staphylococcus* entre 60 e 90%^{7,8}. Nossa observação, além de confirmar a primeira premissa,

mostrou incidência semelhante do *St.aureus* nas estafilocóccias 76,9% contra 80% observado por Grinberg e col⁸, porém a incidência do *St.viridans* nas estreptocóccias foi de 83,3% e superior àquela pelo mesmo autor (63,3%)⁸.

A utilização de antibióticos em períodos de até 15 dias antes da coleta de sangue para HC, é fator que reconhecidamente limita a recuperação do germe⁹. Nesses casos, a adição de substâncias que inativam drogas antimicrobianas e outras com ação anticomplementar e antifagocítica nos meios de cultura, favoreceriam o crescimento bacteriano⁹. Em nossa avaliação 33,3% dos pacientes fizeram uso anterior de antibióticos, muito embora apenas 5 pacientes apresentassem HC repetidamente negativa, e inferior aos referidos por outros autores, de 48 e 58%^{7,8}.

As infecções polimicrobianas embora correspondessem a 1,87% das bacteremias, somente foi responsável por 2 casos de EI (3,3), estando em acordo com referido por Carneiro e col³ de até 5,4%; em nosso estudo o streptococcus estava presente em todas as infecções mistas.

A prevalência da EI é de difícil determinação, havendo variação entre 0,16 a 5,4/1000 admissões hospitalares¹⁻³. No nosso estudo situou-se em 0,62/1000 internações, correspondendo a 1 caso de EI para cada 1588 pacientes, estando bem abaixo da referida por Silva¹⁰ em 1979 no mesmo hospital que era de 1,04. Tal fato sugere queda no número de casos de EI, já anteriormente observado por alguns autores^{5,8} e negada por Roberts¹, que afirmou que nesses últimos 30 anos a incidência de EI foi mantida a mesma.

A relação entre os sexos demonstrou leve predominância do masculino (1,51) estando em acordo com outros trabalhos^{1,8,10}. A idade média de 35 anos também é concordante com vários autores^{1,3,8,10}, embora alguns outros^{11,12} mostram idade média superior a 50 anos, provavelmente decorrente das melhores condições de vida nos centros mais desenvolvidos.

A história progressiva de valvopatia de origem reumática estava presente em 79,48% dos nosso pacientes, similar a encontrada por Kelson e White¹³ entre 80 e 90% dos casos de EI. Entretanto, com a diminuição da incidência de febre reumática esta caiu para 40 a 60% dos casos¹⁴. A valvopatia aterosclerótica tem sido imputada como a principal responsável pela elevação da faixa etária na EI^{3,5,12,15}. Weinstein⁶ assinalou a preferência pelo acometimento do coração esquerdo, em particular a valva aórtica, e que esse envolvimento seria devido as alterações da pressão e da turbulência do fluxo sanguíneo no local da lesão. Em nossa casuística, apenas 6 pacientes (10%) tinham idades acima dos 60 anos e 3 apresentavam lesão na valva aórtica e os restantes na valva mitral. O hábito do uso de drogas ilícitas por via venosa, tem contribuído para o aumento de casos de EI, principalmente naqueles sem história anterior de cardiopatia.

Em nosso estudo foi evidenciada em 6,6% dos pacientes, estando em acordo com Chan e col¹⁶, porém representando quase o dobro da taxa referida por Grinberg e col⁸.

De qualquer forma, não foi possível se estabelecer qualquer diagnóstico de cardiopatia prévia em 35% dos pacientes, estando nosso índice situado entre 23%^{8,1} e 40%¹⁸, representando a incapacidade clínica e complementar em caracterizar uma enfermidade cardíaca prévia.

A EI de origem comunitária foi observada em 60% dos nossos casos e a de origem hospitalar em 40%, índices diferentes dos relatados por Silva¹⁰ em 1979 em estudo realizado no mesmo nosocômio (70,6% e 29,4%). Essa diferença decorreu da metodologia utilizada por Silva¹⁰ que considerou com EI comunitária todos os casos em que os sintomas ocorreram até o 7º dia da internação e não até 48 horas por nós considerado.

A presença do *St.viridans* com maior frequência na EI comunitária estava de acordo com Silva¹⁰ (29,1% - 26,8%), bem como a do *S.aureus* (16,6% - 17%). Já na EI hospitalar o germe mais frequente foi o *S.aureus* e com incidência de 25% e inferior a de 11,7% referido por Silva¹⁰ porém concordante com outros relatos^{7,11}.

A infecção extracardíaca foi a principal porta de entrada da EI com 43,8% dos casos, sendo que quase a metade correspondia a infecções localizadas no aparelho respiratório, seguidas das infecções odontológicas e intestinais. Estas infecções geraram bacteremias transitórias ou persistentes que colonizaram as vegetações trombóticas^{1,3,19,21}.

O cateterismo cardíaco raramente está associado ao desenvolvimento da EI²². Nosso achado de 14,63% é muito superior ao referido por Silva¹⁰ de 6,9% no mesmo hospital, embora somente em 3 casos o cateterismo cardíaco tinha sido realizado em nossa instituição, o que configura incidência de 0,49% entre os cateterismos cardíacos realizados no mesmo hospital. Entre esses casos teremos sempre HC positivas, sendo 2 para *P.aeruginosa*, 2 para *S.aureus*, 1 para *Klebsiella* sp e 1 para cocos gram positivo anaeróbio, que são germes típicos de infecção hospitalar.

A cirurgia cardíaca foi a porta de entrada em 12,19% dos casos e similar às referidas por outros autores^{7,10}. Entre todas as cirurgias de troca valvar realizadas no período no hospital tivemos a EI presente em 2,3% dos casos. Em nosso estudo foi observado que 11,6% dos pacientes já tinham apresentado episódios anteriores de EI, bem superior aos 3,8% referidos por Grinberg e col⁸. Entre as principais doenças facilitadoras nesse grupo tivemos o câncer em pacientes com doença de Hansen, o uso de corticoesteróide em imunodeprimido e a febre reumática. Porém, o prognóstico desses pacientes foi semelhante aos de primeiro episódio de EI.

No único caso relacionado à hemodiálise, o germe isolado foi o *S.epidermis*, embora o mais frequente seja

o *S.aureus*^{6,23}. Nossa incidência nesses tipo de EI foi de 2,08% e bem inferior a vista em nosso meio por *Mansur* e *col*²³ entre 2,7 a 5%.

O isolamento e a identificação exata dos agentes etiológicos da bacteremia é fundamental no diagnóstico da EI. Como a bacteremia é contínua, 3 a 4 coletas de sangue com cerca de 5 a 10 ml, a intervalo de 1 a 2 horas entre elas, seriam suficientes para detectar o agente patogênico^{9,24}. No nosso grupo de pacientes com pelo menos 1 HC positiva, a média de HC colhidas por paciente foi de 3,8.

Grinberg e *col*⁸ observaram que as valvas átrio-ventriculares são mais acometidas que as sigmóides na proporção de 1,74. Em nosso estudo, esse dado foi confirmado, embora com valores mais baixos, sendo 1,62 para valvas naturais e 1,30 para as previamente lesadas.

A lesão valvar tricúspide relacionou-se com a toxicomania injetável em 3 pacientes, sendo dois deles portadores de SIDA e que foram ao óbito. O outro paciente foi submetido a ressecção valvar e recebeu alta.

O ecocardiograma quando realizado precocemente e após exames periódicos de seguimento, permite, na maioria dos casos, diagnóstico de EI e que valva estaria acometida com suas possíveis complicações. No nosso estudo em 41,17% (21 pac) observamos vegetações, sendo 18 (85,71%) com HC positiva sendo o *St.viridans* o germe mais frequentemente isolado. Os fungos e o *S.aureus* são os agentes que produziram vegetações de grande e moderado tamanho, que seriam as mais facilmente identificadas⁶. Entre os 10 casos onde foi isolado *S.aureus*, 7 realizaram ecocardiograma e em apenas 2 foram detectadas vegetações, e nos 2 onde foi identificada *Candida sp* encontramos em ambos vegetações. A incapacidade do ecocardiograma diagnosticar vegetações em 9 pacientes, confirmadas através da cirurgia e/ou anatomia patológica, limitou parcialmente a valorização do método, que é sensível em diagnosticar lesões acima de 2mm. Por outro lado, foi possível firmar o diagnóstico em 3 casos com HC negativa, justificando por si só o emprego do método.

A embolização séptica sempre foi considerada uma complicação frequente e grave, variando de 15 a 35%, podendo acometer qualquer órgão. Observamos esta alteração em 31,6% sendo a mais frequente para pele, vindo a seguir para o encéfalo, pulmão, baço, artérias periféricas, rim, colo e coração. A sua presença aumentou o risco de óbito em 2,16, sendo por este motivo seu encontro, um fator agravante no prognóstico.

As próteses valvares cardíacas são consideradas como elementos predisponentes à EI^{3,4,8}, sendo as metálicas mais acometidas do que as biológicas. Em 20% da nossa casuística eram portadores de próteses. A EI desenvolveu-se em período menor que 60 dias, caracterizando o sub-grupo recente. Os outros 7 a infecção foi vista em período variável de tempo, de 10 meses a 17

anos constituindo o sub-grupo tardio^{1,3,6,25,26}. A mortalidade é elevada no recente e nula do tardio. Não constatamos preferência de qualquer tipo de germe pela prótese, contrariando os relatos de alguns autores^{1,3,26}, que demonstraram que os germes mais envolvidos neste grupo seriam os *S.epidermidis* e o *S.aureus*.

A cultura de fragmentos da lesão valvar obtidos no ato cirúrgico, pouco auxiliou na recuperação do agente infeccioso. Entre 7 casos observamos 4 HC negativas e 3 positivas, embora apenas uma fosse concordante com HC negativa. Nos 3 restantes com HC negativa esta também se confirmou na cultura tecidual, não correspondendo a expectativa de recuperar o germe infectante.

A EI do coração direito acometendo a valva tricúspide é na maioria dos casos relacionada ao *S.aureus* e em indivíduos que utilizam drogas ilícitas por via venosa^{3,6,27}. Entretanto, em 80 necrópsias de toxicômanos *Dressler* e *Roberts*²⁸ observaram que o comprometimento da valva tricúspide era idêntica ao comprometimento mitral e aórtico, não se atendo no coração direito. Encontramos uma incidência de 10%, sendo 4 toxicômanos (3 do sexo feminino) e 2 devido ou a colonização de estenose pulmonar pós-cateterismo cardíaco ou a septicemia estafilocócica em osteomielite. O germe mais frequente foi o *S.aureus* em 3 (50%) e em 5/6 pacientes existia insuficiência tricúspide, estando esses dados de acordo com os literatura^{16,27}.

Inicialmente todos os pacientes foram tratados clinicamente, porém entre aqueles tratados só por antibioticoterapia 57,2% tiveram resposta satisfatória à terapia, se situando entre a faixa referida na literatura de 50 a 90%. Nesse grupo 42,8% evoluíram para óbito. A evolução para cura foi mais frequente na contaminação comunitária (66,6%) do que na hospitalar (50%), dependendo o prognóstico muito mais da precocidade do diagnóstico e do tratamento estabelecido, do que da virulência do germe, embora tenha ocorrido maior número de óbitos entre os germes *S.aureus* e *enterococcus*. De maneira geral, 70% dos curados, foram tratados com penicilina cristalina associada ou a aminoglicosídeos ou a outro antibiótico. Já nos restantes a oxacilina e aminoglicosídeos associado a outro antibiótico.

Dos 22 pacientes que receberam tratamento clínico e cirúrgico, 68,1% tiveram alta hospitalar e 31,9% evoluíram para óbito.

Desse modo, a EI continua a ser enfermidade de caráter grave e eventualmente fatal, embora o seu diagnóstico precoce associado ao tratamento clínico e/ao cirúrgico efetivo, tem melhorado o prognóstico desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Roberts RB - Infective endocarditis and others intravascular infections. Year Book Medical Publishers*

Inc, Chicago, 1986 pg.158-200.

2. Cherubin CE, Neun HC - Infective endocarditis at Presbyterian Hospital in New York City from 1938-1967. *Am J Med*, 1971;51:83-6.

3. Carneiro RD, Couto AA, Gonçalves AJR - Endocardite infecciosa. *Livraria Atheneu, Rio de Janeiro*, 1983; p.1-229.

4. Phair JP, Clarke J - *Imunologia de la endocarditis infecciosa*. *Prog Enf Cardiovasc*, 1982; 20:145-53.

5. Kaye D - Change in the spectrum, diagnosis and mangement of bacterial and fungal endocarditis. *Med Clin North Am*, 1973; 57:941.

6. Weinstein L - Infective endocarditis. In: *Heart Disease Brauwald E, WB Saunders Co, Philadelphia*, 1988; pg.1116-1220.

7. Pelletier LL, Petersdorf RG - Infective endocarditis: A review of Washington Hospitals 1862-72. *Medicine* 1977; 56:287-313.

8. Grinberg M, Mansur AJ, Décourt LV, Belotti G, Pileggi F - Endocardite infecciosa. Aspectos peculiare de dados clínicos, etiopatogênicos e da fase pré-hospitalar. *Arq Bras Cardiol*, 1988; 51:203-10.

9. Mendes CMF, Décourt LV, Grinberg M - Hemocultura em portadores de endocardite infecciosa. Normas atuais e nossa experiência. *Arq Bras Cardiol*, 1989; 53:75-9.

10. Silva ARMB - Estudo epidemiológico da endocardite infecciosa. Tese Mestrado, Instituto de Medicina Social da UERJ, 1979.

11. Reyn CFV, Levy BS, Arbeit RD, Freidland G, Crumpacker CS - Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Inter Med*, 1981; 94:505-18.

12. Kaye D - Changing pattern of infective endocarditis. *Am J Med*, 1985; 78 (supp 6B): 157-61.

13. Kelson SR, White PD - Notes on 250 cases of subacute bacterial (streptococcal) endocarditis studied and treatment between 1927 and 1939. *Ann Inter Med* 1945; 22:40-60.

14. Lerner PI, Weinstein L - Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med*, 1966; 274:199-206.

15. Kerr Jr A - Bacterial endocarditis - revisited. *Med Con*

Cardiovasc Dis, 1964; 33:831-36.

16. Chan P, Ogilby JD, Segal B - Tricuspid valve endocarditis. *Am Heart J*, 1989; 117:1140-6.

17. McKinsey DS, Ratts JE, Bismo AI - Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med*, 1987; 82:681-86.

18. Couto AA, Souto GL, Ramalho G, Herdy C, Pinheiro LAF, Cunha WW, Parreto Jr RC - Tratamento cirúrgico da endocardite infecciosa não protética. *Arq Bras Med*, 1986; 60:53-6.

19. Everett ED, Hirschman JV - Transient bacteremia and endocarditis prophylaxia. A review. *Medicine* 1977; 56:61-77.

20. Le Frock J, Ellis CA, Klainer AS, Weinstein L - Transient bacteremia associated with barium enema. *Arch Inter Med*, 1975; 135:835-37.

21. Le Frock J, Klainer AS, Wu WH, Turndorf H - Transient bacteremia associated with nasotracheal suctioning. *JAMA*, 1976; 236:1610-11.

22. Markowitz SM, Szentpetry S, Lower RR, Duma RJ - Endocarditis due to accidental penetrating foreign bodies. *Am J Med*, 1976; 60:571-6.

23. Mansur F^oJ, Caminha SS, Lins RHC et al - Endocardite em hemodialisados. Uma nova síndrome. *Arq Bras Med*, 1989; 121-5.

24. Isenberg HD, D'Amato RF - Microorganismos nativos y patógenos del hombre. In *Manual Microbiología Clínica - Isenberg HD, 4^a ed, Editora Médica Panamericana, Buenos Aires*, 1987; p.60.

25. Gnann JW, Cobbs CG - Infections of prosthetic valves and intravascular devices. In *Principles and Practice of Infectious Diseases. Mendell G, Douglas R, Bennett J, 2 ed, John Wiley e Sons, New York*, 1985; p.530-9.

26. Watanakunakorn C - Endocardite infecciosa de válvulas protéticas. *Prog Enfer Cardiovas*, 1982; 20:193-205.

27. Robbins MJ, Doeiro R, Frishman WH, Strom JA - Rightsided valvular endocarditis: etiology, diagnosis and an approach to therapy. *Am Heart J*, 1986;111:128-35.

28. Dressler FA, Roberts WC - Infective endocarditis in opiate addicts: analysis of 80 cases studied at necropsy. *Am J Cardiol*, 1989; 63:1240-57.

RELATOS DE CASO

PERICARDITE TUBERCULOSA COMO PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Francisco Manes Albanesi Filho, Maria Eduarda Ferro Costa Castro Menezes, Dirce Bonfim de Lima, Marcia Bueno Castier, Denizar Vianna Araújo

Rio de Janeiro

RESUMO

O acometimento cardíaco é um achado pouco valorizado na síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Relatamos caso em que a pericardite tuberculosa foi a primeira manifestação da doença, caracterizada pela clínica e pelas alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas. Com o tratamento específico ocorreu evolução satisfatória, estando o paciente vivo sem outra manifestação da síndrome, 21 meses após o diagnóstico da SIDA.

Palavras-chave: pericardite tuberculosa, síndrome da imunodeficiência adquirida, manifestação inicial.

SUMMARY: TUBERCULOUS PERICARDITIS AS THE FIRST EVENT IN ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME. A CASE REPORT.

Cardiac involvement receives little attention in the study of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). We report a case in which tuberculous pericarditis was the initial manifestation of the disease, as shown by clinical, electrocardiographic and echocardiographic findings. With adequate treatment there was satisfactory evolution, patient is alive with no other manifestation of the syndrome twenty one months after diagnosis of AIDS.

Key words: tuberculous pericardite, acquired immunodeficiency syndrome, first manifestation.

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

Endereço para correspondência:
Dr. Francisco Manes Albanesi Filho
Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ (Cardiologia)
Av. 28 de Setembro, 77 - 2º andar
20551-030 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido: 20/04/93

Aceito: 31/05/93

INTRODUÇÃO

Após a identificação em 1984 do retrovírus HIV (vírus da imunodeficiência humana) como causador da SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida), grande atenção é despertada para essa doença¹. As mais frequentes manifestações desta agressão são pulmonares, digestivas, neurológicas, oftalmológicas, dérmicas, hematológicas e renais². O coração é envolvido podendo ocasionar miocardite, endocardite, pericardite, lesão do sistema nervoso autônomo e infiltração neoplásica^{3,6}. Analisando as séries de pacientes que faleceram devido a SIDA e onde foram realizadas necrópsias, o acometimento do coração estava presente entre 25 a 52% dos casos^{4,6}. Em grande número de pacientes esse envolvimento não é exteriorizado (acometimento silencioso), porém pode ser evidenciado por meio de métodos complementares de exames não invasivos. Poucas são as descrições que demonstram o envolvimento de estruturas cardíacas, principalmente do pericárdio, como primeira manifestação da SIDA^{7,11}. Em nosso meio não encontramos descrição desse acometimento inicial, razão deste relato de paciente que apresentou quadro de pericardite tuberculosa.

RELATO DO CASO

Homem, branco, 30 anos, homossexual, sabia ser portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV) desde 1986, após ter apresentado sífilis. Vinha bem, sem perda ponderal, quando em 07/91 começou apresentar febre vespertina (38,8 a 39°C), suores, dor retroesternal de caráter constritivo que se exacerbava com o movimento de hiperextensão da cabeça e fadiga. Na admissão, a temperatura axilar era de 38,8°C, a frequência cardíaca de 136 bpm, a frequência respiratória de 16 irpm e a pressão arterial de 132/84 mmHg. Não foram observadas anemia, cianose, linfadenopatias nem lesões dérmicas. Foi visto turgência jugular ++/4 (com descida rápida de depressão x), o ritmo era regular sem bulhas adicionais e presença de atrito pericárdico, ausculta pulmonar normal, abdômen flácido, sem visceromegalias e ausência de edemas. A radiografia de tórax revelou cardiomegalia (++) sem sinais de hipertensão venocapilar pulmonar e arteriolar pulmonar, além de não terem sido observadas cavitações nem áreas de fibrose apical. O eletrocardiograma demonstrou taquicardia sinusal e isquemia antero-lateral (figura 1). O ecocardiograma revelou aorta = 2,5 cm; átrio esquerdo = 2,5 cm; ventrículo esquerdo em diástole = 5,3 cm e em sístole = 3,2 cm; ventrículo direito = 2,4 cm; septo interventricular e parede posterior do ventrículo esquerdo = 0,9 cm; presença de derrame pericárdico de grau moderado sem sinais de restrição (figura 2). Os exames de laboratório mostraram: hemoglobina de 12,1

g%, leucometria de 4.900 leucócitos / mm³ com 53% de linfócitos, velocidade de hemossedimentação de 38 mm na 1ª hora, teste cutâneo com 2 U de tuberculina (PPD) não reator, linfócitos auxiliares (T₄) de 587 e linfócitos supressores (T₈) de 1150 mm³, relação OKT₄/OKT₈ = 0,5, Elisa Anti HIV (+) com absorbância 2,00, índice 0,80, cutoff 0,250 e imunofluorescência para anti HIV (+). Foi tratado com esquema antituberculoso com rifampicina, isoniazida e pirazinamida.

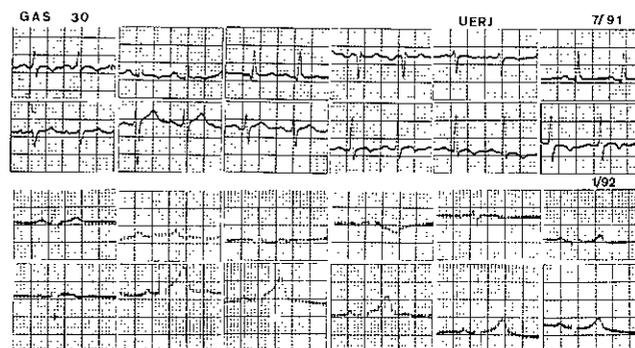


FIGURA 1 - Eletrocardiograma de 7/91 revelando taquicardia sinusal (FC = 107 bpm) e isquemia subepicárdica de parede ântero-lateral (D₁, aVL, V₁ - V₂). Evoluiu em 1/92 para ritmo sinusal (FC = 72 bpm) e normalização das alterações isquêmicas.

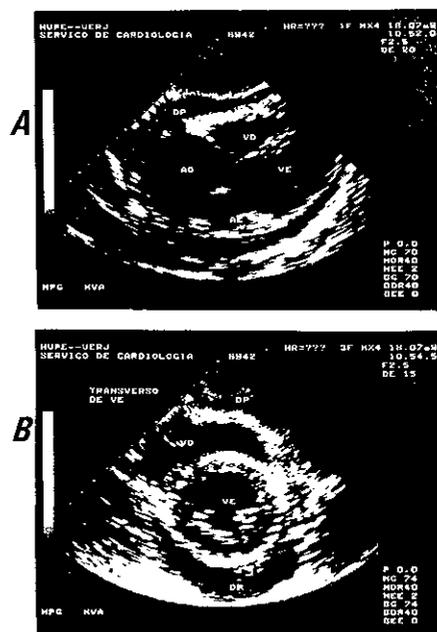


FIGURA 2 - Ecocardiograma bidimensional em "a" no corte quatro câmaras na posição subcostal, mostrando a presença de derrame pericárdico de grau moderado sem sinais de restrição diastólica (notar a não existência de colabamentos no átrio direito). Em "b", no corte transversal do ventrículo esquerdo (VE) demonstrando a presença de derrame pericárdico na face anterior do ventrículo direito (VD) e na posterior do VE, caracterizando o derrame de grau moderado.

Evoluiu satisfatoriamente, em 01/92 estava assintomático, com normalização do eletrocardiograma (figura 1), desaparecimento do derrame no

ecocardiograma que mostrou aumento do ventrículo esquerdo em diástole (5,9 cm), com leucometria de 6.800/mm³ (0-2-4-64-29-1), em 10/92 terminou o esquema antituberculoso, não apresentando outras alterações.

DISCUSSÃO

Admite-se, que existam entre 8 a 10 milhões de infectados pelo retrovírus HIV, que permanecem, do ponto de vista clínico como assintomáticos, podendo ficar nesse estágio por período estimado de até 10 anos². Apesar da ausência de manifestações, o infectado vai tendo o seu sistema imunológico progressivamente depletado, podendo ser identificado pela diminuição do número de linfócitos auxiliares (T₄)². O aumento da replicação viral e a redução progressiva dos linfócitos auxiliares (< 400/mm³), tornam esses pacientes extremamente susceptíveis às infecções oportunistas².

A normatização criada pelo Centro de Controle das Doenças dos Estados Unidos da América do Norte (CDC)¹², classifica as infecções pelo HIV em 4 grupos, sendo o IV o que define o aparecimento da doença constitucional (SIDA) com infecção oportunista. Nosso paciente (tuberculose pericárdica como manifestação inicial da SIDA) é definido como pertencente ao grupo IV, subgrupo C, categoria C₂ (IV-C₂).

O acometimento cardíaco não é raro^{3,6}, porém na maioria dos casos não adquire relevância, pois as manifestações pulmonares, digestivas, neurológicas e/ou dermatológicas dominam o quadro clínico. O achado de taquicardia persistente é geralmente associado ao encontro de infecção oportunista, só sendo o coração realçado quando uma agressão mais intensa se manifesta com quadro de miocardite, endocardite, pericardite, arritmia cardíaca e insuficiência miocárdica^{3,6}.

A etiologia da agressão pericárdica na SIDA pode ser devida a vários agentes, tais como: sarcoma de Kaposi¹², linfoma¹³, tuberculose^{7,10}, criptococos¹⁴ e herpes simples¹⁵.

A pericardite tuberculosa pode apresentar quatro estágios de manifestação: o seco, o efusivo, o absortivo e o constritivo, podendo progredir entre eles ou permanecer no mesmo estágio¹⁶. A forma de exteriorização clínica mais frequente é a efusiva, sendo detectados geralmente derrames de pequeno ou moderado volume, porém na forma crônica são encontrados grandes derrames^{16,17}. Este acometimento resulta da disseminação de infecção latente dos gânglios mediastínicos ou é devido a extensão do envolvimento da pleura visceral¹⁶. Na maioria dos casos seu início é insidioso (semanas a meses), porém em 20 a 25% dos casos é súbito e explosivo^{16,17}. A tuberculose é uma infecção oportunista frequente na SIDA^{18,19}, especialmente no continente africano onde sua incidência é muito elevada. A forma mais encontra-

da é a extrapulmonar em muitos casos associados ao acometimento ganglionar^{21,23}, sendo às vezes relacionado como manifestação inicial da doença.

Malu et al²⁴ no Zaire observaram que, em 50% dos casos de pericardite sem derrame ocorreram em pacientes com HIV (+), porém não foi possível a confirmação da presença do retrovírus no tecido pericárdico para caracterizar essa associação. Por outro lado, Cegieski et al¹⁰ entre 42 pacientes com doença pericárdica vistos em Dar es Salaam na Tanzânia, viram a presença de derrame em 39 pacientes; desses, 28 (72%) tinham reação positiva para o HIV, sendo que 5 pacientes apresentavam outras manifestações da AIDS e os restantes 23 (58,97%) o envolvimento pericárdico representava a primeira manifestação da doença. Já em Kigali, na Rwanda, Taelman et al¹¹ observaram 37 pacientes com derrame pericárdico, sendo 30 (81%) soropositivos para HIV, 10 pacientes tinham tuberculose documentada, 18 com tuberculose presumível (melhora do quadro clínico com terapia antituberculosa) e 2 com sarcoma de Kaposi. Nesse estudo 11 pacientes apresentavam outras infecções da SIDA e nos 19 restantes o acometimento pericárdico representava a primeira manifestação da doença¹.

Observamos que nos relatos africanos^{10,11,24} a prevalência do envolvimento pericárdico como manifestação inicial da SIDA é muito mais frequente do que na América e Europa^{7,9}. Isso talvez possa ser devido à grande prevalência do vírus HIV no continente africano²⁰, bem como maior incidência de tuberculose pericárdica na raça negra (12 vezes maior) do que na branca¹⁶.

Nosso paciente sabia ser portador do vírus HIV há 5 anos, vinha bem, quando apresentou quadro de agressão pericárdica de rápida evolução (forma seca à efusiva), com subepicardite (representada no eletrocardiograma pela isquemia subpericárdica). O ecocardiograma detectou a presença de derrame pericárdico. Evoluiu com excelente resposta terapêutica ao esquema antituberculoso, com desaparecimento do derrame e normalização do eletrocardiograma. Permaneceu com pequeno grau de disfunção esquerda, visto no ecocardiograma, com discreto aumento do ventrículo esquerdo em diástole (5,9 cm). Apesar do teste cutâneo com a tuberculina ter sido negativo, a resposta terapêutica obtida reforça a provável origem específica do acometimento pericárdico.

Entre os casos referidos como envolvimento pericárdico tuberculoso na SIDA, como manifestação inicial da SIDA, fora do continente africano, todos eram do sexo masculino, a maioria pertencente ao grupo de risco dos usuários de drogas venosas, em pacientes entre 23 a 27 anos^{7,9}. Nosso paciente tinha, na época do diagnóstico da doença pericárdica 30 anos, era homossexual, não referia consumir drogas ilícitas por via venosa e era de cor branca. Atualmente (04/93) está em bom estado geral, não tendo apresentado outras manifestações da

SIDA, diferente dos casos referidos na literatura onde os pacientes apresentaram outras infecções oportunistas e evoluíram, em tempo variável para o óbito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Autran BR, Gorin I, Leibowitch M et al - AIDS in a Haitian woman with cardiac Kaposi sarcoma and Whipples disease. *Lancet*, 1983; 1:767-768.

2. Baltimore D, Feinberg MB - HIV revealed toward a natural history of infection. *N Engl J Med*, 1989; 321:1673.

3. Fink L, Reichek N, Sutton MRJ - Cardiac abnormalities in immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol*, 1984; 54:1161-1163.

4. Cammarosano C, Lewis W - Cardiac abnormalities in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Am Coll Cardiol*, 1984; 5:703-706.

5. Anderson DW, Virmani R, Reilly JM et al - Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 1988; 11:792-799.

6. Monsuez JJ, Kinney EL, Vittercoq D et al - Comparison among acquired immunodeficiency syndrome patients with and without clinical evidence of cardiac disease. *Am J Cardiol*, 1988; 62:1311-1313.

7. D'Cruz IA, Sengupta EE, Abrahams C, Reddy HK, Turlapati RV - Cardiac Involvement, including tuberculous pericardial effusion, complicating acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol*, 1986; 112:1100-1102.

8. Dalli E, Quesada A, Juan G, Navarro R, Payá R, Tormo V - Tuberculous pericarditis as the first manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Am Heart J*, 1987; 114:906-907.

9. Miguel J, Pedreira JD, Campos V, Gomez AP, Porto JAL - Tuberculous Pericarditis and AIDS. *Chest*, 1990; 97:1273.

10. Cegielski JP, Ramaiya K, Lallinger GJ, Mtulia IA, Mbaga IM - Pericardial disease and human immunodeficiency virus in Dar es Sallam, Tanzania. *Lancet*, 1990; 335:209-212.

11. Taelman H, Kagami A, Batungwanayo J et al - Pericardial effusion and HIV infection. *Lancet* 1990; 335:924.

12. Centers For Disease Control, US Department of Health and Human Services, Atlanta GA - Classification system for human T-Lymphotropic virus type III/

Lymphadenopathy - Associated virus infections. Ann Intern Med, 1986; 105:234-237.

13. Gill PK, Chandraratna AN, Meyer PR, Levine AM - Malignant lymphoma: cardiac involvement in initial presentation. *J Clin Oncol*, 1987; 5: 216-224.

14. Zuger A, Louis E, Holzman RS, Simberkoff MS, Rahal JJ - Cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Diagnostic features and outcome of treatment. *Ann Intern Med*, 1986; 104:234-240.

15. Freedberg RS, Gindea AJ, Dieterich DT, Greene JB - Herpes simplex pericarditis in AIDS, *N Y J Med*, 1987; 87:304-306.

16. Ortals DW, Avioli LV - Tuberculous Pericarditis. *Arch Intern Med*, 1979; 138:231-234.

17. Fewell JW, Cohen RV, Miller CL - Tuberculous pericarditis. In Cortes FM. *The pericardium and its disorders. The Springfield, Charles Thomas Publishers*, 1971; p.140.

18. Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T et al - Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *JAMA*, 1986; 256: 362-6.

19. Centers for Disease Control, US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA - Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome - New York. *JAMA*, 1988; 259:338-345.

20. Quinn TC, Mann JM, Curran JW, Piot P - AIDS in Africa: an epidemiologic paradigm - *Science*, 1986; 234:955-963.

21. Pitchenik AE, Cole C, Russel BW - Tuberculosis, atypical mycobacterioses, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in South Florida. *Ann Intern Med*, 1984; 101:641-645.

22. Chaisson RE, Schecter GF, Thener CP et al - Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:570-574.

23. Pitchenik AE, Burr J, Suarez M et al - Human T - Cell lymphotropic virus-III seropositivity and related disease among 71 consecutive patients in whom tuberculosis was diagnosed. *Am Rev Respir Dis*, 1987; 135: 875-879.

24. Malu K, Longo-Mbenza B, Lurhuma Z, Odio W - Pericarditis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Mal Coeur* 1988; 81:207-211.

RELATO DE CASO

DOENÇA CORONÁRIA GRAVE ASSINTOMÁTICA EM IRMÃOS

Dany David Kruczán, Salvador Serra

Rio de Janeiro

RESUMO

Descreve-se os casos de dois irmãos, de faixa etária semelhante, rigorosamente assintomáticos, que procuraram o Cardiologista de maneira quase fortuita. Após avaliação clínica e através de exames complementares, não se subestimado a ausência de sintomas, identificou-se serem os mesmos portadores de doença arterial coronária grave, um deles associada a estenose valvar aórtica crítica, sendo ambos encaminhados ao tratamento cirúrgico, evoluindo satisfatoriamente.

Conclui-se que a inexistência de sintomas, em indivíduos pertencentes a grupos populacionais de alta prevalência, não afasta o diagnóstico de doença coronariana grave.

Palavras-chave: isquemia miocárdica silenciosa, hipertensão arterial sistêmica, doença familiar

SUMMARY: SERIOUS ASSYMPTOMATIC CORONARY DISEASE AMONG BROTHERS

The case of two brothers with a similar age, who are absolutely asymptomatic and who searched for a cardiologist almost by chance, is described. After a clinical evaluation and through other complementary examinations, because the absence of symptoms was not underestimated, it was identified that both were bearing a serious arterial coronary disease, that one of them had an critical aortic valvar stenosis and both of them were indicated to undergo surgical treatment, which developed satisfactory.

We conclude that even when there are no symptoms among persons who belong high prevalence groups of people, we cannot discard the diagnosis of serious coronary disease.

Key-words: silent myocardial ischemia, systemic arterial hypertension, familial disease

Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro, Rio de Janeiro

Endereço para correspondência:

Dany David Kruczán
Av. Nossa Sra. de Copacabana, 195 / 1106
CEP 22020-000
Rio de Janeiro, RJ

Recebido: 25/02/93

Aceito: 30/03/93

INTRODUÇÃO

Trabalhos científicos recentes, contrariando ao classicamente preconizado, sugerem que a severidade da angina de peito, como também o seu controle, não exercem influência prognóstica em pacientes portadores de doença arterial coronária.⁽¹⁾

Quadros anginosos representam apenas uma pequena parcela dos episódios isquêmicos que acometem esses pacientes.⁽²⁾

Sufrimento isquêmico miocárdico, sem manifestação dolorosa, constitui um percentual maior dentro do universo de toda a carga isquêmica que pode acometer, por vezes diariamente, muitos pacientes coronarianos que evidenciam alterações eletrocardiográficas ou hemodinâmicas ao teste ergométrico em total ausência de dor.

Os episódios isquêmicos silenciosos podem ter expressões prognósticas, não devendo portanto serem negligenciados.

Uma investigação adequada e aplicação de terapêutica plena e por vezes agressiva, deverão ser instituídas aos pacientes nos quais a isquemia miocárdica silenciosa (IMS) é identificada.

Abaixo descrevemos dois casos, de dois irmãos coronarianos graves, em que a clínica de dor torácica em nenhum momento foi referida.

RELATO DE CASOS

RC, 67 anos, masc., solteiro, branco, natural do Rio de Janeiro, comerciante, sedentário.

Em 11/09/91, o paciente procurou-nos, encaminhado por médico generalista, em razão de ser portador de hipertensão arterial sistêmica leve.

Nada de expressivo para esclarecimento diagnóstico foi referido pelo paciente.

Ex-tabagista, interrompido o hábito há 12 anos, portador de labirintite, dislipidemia e hiperuricemia e passado de febre reumática.

O pai faleceu aos 89 anos, porém aos 84 implantou marca-passo. Aos 60 apresentou quadro de isquemia miocárdica. A mãe, não cardiopata faleceu, aos 76 anos em consequência de tumoração cerebral.

Prescrito pelo generalista, fazia uso de antiagregante plaquetário, antilipêmico e inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

Ao exame clínico: peso 74 Kg, altura 168 cm, ótimo estado geral, inspeção torácica normal, pulsos universalmente palpáveis algo infiltrados, amplitude normal, relação entre os membros superiores e inferiores normal. Os pulsos carotídeos, embora de amplitude normal, apresentavam discreto entalhe em sua ascensão. A pressão arterial em membros superiores era de 130 x 80 mmHg. O ictus era fracamente palpável em decúbito

lateral esquerdo, com características normais.

A ausculta cardíaca evidenciava um SS ++ a +++/6, melhor audível sobre o externo, próximo à fúrcula, com todas as características de ejeção e com irradiação às clavículas e carótidas. A 2ª bulha em foco aórtico era praticamente inaudível e o sopro não era precedido por "click" protossistólico. Na protodiástole, em alguns momentos, sentia-se um pequeno SS de ++/6, piante, não conclusivo às manobras. Bulhas acessórias eram inaudíveis.

Exames complementares: Radiografia de tórax e ECG, normais. O Ecocardiograma mostrou uma valva aórtica calcificada com dupla disfunção: regurgitação leve e estenose com gradiente VE-Ao máximo de 85 a 90 mmHg e médio de 55-60 mm Hg, e área valvar de 0,6 a 0,7 cm². Hipertrofia ventricular esquerda concêntrica associada a contratilidade preservada em repouso e parâmetros de função diastólica de VE normais. Espessura diastólica septal e de paredes posteriores: 1,3 cm. O estudo hemodinâmico evidenciou dupla lesão aórtica, com estenose dominante e grave. Gradiente VE-AO: 153 mm Hg (VE: 290 mmHg - Ao 137 mm Hg). Função de VE conservada. Extensa calcificação da válvula aórtica. Cateterismo direito mostrando pressões normais. Aterosclerose coronariana com comprometimento grave da artéria descendente anterior.

Evolução: paciente foi operado em 07/11/1991, realizando-se descalcificação da valvula aórtica e implante de artéria mamária para a artéria descendente anterior. A evolução pós operatória imediata foi muito boa, porém no pós operatório tardio desenvolveu endocardite infecciosa por Klebsiella, tratada de forma específica por 6 semanas, com boa evolução.

Em 12/02/1992, 3 meses após a cirurgia, foi submetido a teste ergométrico (TE). Ao exame mostrou-se assintomático, razoável tolerância ao esforço, excessiva elevação tensional sistólica e evidência eletrocardiográfica de isquemia ao exercício.

Em 18 meses de acompanhamento após a cirurgia o paciente mantém-se assintomático e com excelente evolução.

Com o objetivo de uma avaliação cardiológica em razão dos acontecimentos médicos e cirúrgicos ocorridos com seu irmão dois anos mais novo, DC, 69 anos, masculino, também solteiro, branco, natural do Rio de Janeiro e comerciante, também sedentário, embora totalmente assintomático, procurou-nos em 09/03/1992.

Foi relatado de importância ser portador de dislipidemia, hipertensão arterial leve, psoríase, hérnia inguinal direita e passado de hepatite.

Fazia uso de antihipertensivo, antiagregante plaquetário e antiuricêmico.

O peso era de 70 kg, altura 161 cm e a pressão arterial sistêmica em membros superiores 180 x 80 mm Hg.

Excetuando placas dispersas de psoríase, hérnia inguinal direita e varizes em membros inferiores, todo o restante exame físico era normal.

Conduta: foi promovida modificação na terapêutica, prescrevendo-se inibidor da enzima de conversão da angiotensina, além de solicitados exames complementares.

A bioquímica sanguínea evidenciou de expressivo apenas uma uricemia de 7,1 mg %. O lipidograma mostrou-se normal. O exame radiológico de tórax e o eletrocardiograma eram normais.

O ecocardiograma mostrou-se também normal, inclusive a função diastólica e a contratilidade segmentar.

Submetido a TE, o paciente tolerou 6 minutos do Protocolo de Bruce. A interrupção se deu por cansaço associado a depressão isquêmica importante do segmento ST (0,3% mV), em 2 derivações (MC5 e aVF), concomitante a curto episódio não sustentado de taquicardia ventricular com características eletrocardiográficas que obrigaram ao diagnóstico diferencial com Síndrome de Wolff-Parkinson-White (W-P-W) manifestado pelo exercício. A evidência de isquemia ao ECG foi registrada já aos 30 minutos do exercício. Em nenhum momento houve referência a dor durante qualquer fase do teste.

Em função dessas anormalidades evidenciadas pelo TE e dos fatores de risco a que o paciente era portador, optamos por investigação invasiva.

Cateterismo cardíaco: ventriculografia esquerda mostrou cavidade de VE normal e paredes moderadamente espessadas. Contração normal em todas as áreas. Valvula mitral normal. Aorta ascendente com calibre leve a moderadamente aumentado. Válvula aórtica normal.

Coronariografia: coronária Direita dominante, apresentando lesão obstrutiva importante no terço proximal, irregularidades parietais em seu trajeto e estenose leve no terço distal, próximo ao "crux cordis". Seus ramos terminais eram de bom calibre e apresentavam irregularidades parietais. A Coronária Esquerda mostrava tronco sem lesões.

A artéria descendente anterior era calibrosa e apresentava lesão obstrutiva severa no terço médio após a emergência do 2º rama diagonal. Sua porção distal era de bom calibre e luz predominantemente regular. Os ramos diagonais eram calibrosos e sem lesão obstrutiva. A artéria circunflexa, pouco calibrosa, mostrava oclusão de sua luz em seu terço médio, após a emergência de um longo ramo atrial esquerdo. Havia enchimento de um fino ramo marginal por circulação colateral intracoronariana.

O laudo do cateterismo concluiu: 1 - função de VE

conservada, 2 - aterosclerose coronariana com comprometimento de todos os ramos, 3 - circulação colateral intracoronariana.

Embora o paciente fosse portador de coronariopatia difusa, identificamos como passíveis de intervenção as lesões das artérias descendente anterior e proximal da direita.

Resolvemos, entretanto, ouvir a opinião de reconhecido hemodinamicista com vasta experiência em angioplastia, que contraindicou tal procedimento, sugerindo revascularização cirúrgica.

Solicitamos de eminente cirurgião cardíaco de nosso meio, sua opinião sobre o caso. A cirurgia foi contraindicada, identificando uma boa anatomia para a Angioplastia.

Diante de opiniões controversas, frequentes na prática clínica, optamos por tratamento clínico enérgico e reavaliação após 30 dias através de Eletrocardiograma Ambulatorial (Holter) e teste Ergométrico. Ambos os exames seriam realizados em uso das drogas prescritas.

Em 29/04/1992, o paciente se submeteu ao Holter de 24 horas que mostrou uma instabilidade elétrica supraventricular, com baixa incidência de ectopias ativas. Incidência desprezível de ectopias ventriculares. Comportamento normal da repolarização ventricular. Não houve relato de sintomas durante o exame.

Em 07/05/1992, foi realizado novo TE que reproduziu a ausência de sintomas do primeiro, porém evidenciou menor tolerância ao esforço, aumento quantitativo da depressão isquêmica do segmento ST (0,4% mV), episódios mais prolongados e frequentes de taquicardia ventricular não sustentados, ou pré excitação manifestada ao exercício, apesar do uso pleno da medicação.

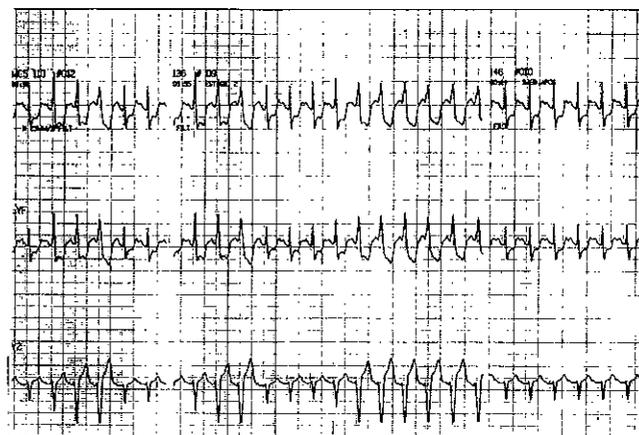


FIGURA 1 - Teste Ergométrico sob uso de medicação plena. Assintomático.

Tempo de exercício: 3 min 55 seg.

De posse desses novos resultados, sensibilizamos o cirurgião cardíaco a revascularizar o paciente, efetiva-

mente realizado em 15/05/1992.

A cirurgia foi realizada sem circulação extracorpórea, com o coração batendo, recebendo o paciente uma ponte de veia safena para a artéria coronária direita e de artéria mamária para a artéria descendente anterior. Houve excelente evolução pós operatória.

Reavaliado em 13/01/93 através de TE, evidenciou-se: 1 - manutenção de estado assintomático, 2 - maior tolerância ao esforço, 3 - ampla mobilização do cronotropismo, 4 - ectopias ventriculares e supraventriculares esparsas, 5 - ausência de isquemia miocárdica induzida pelo exercício

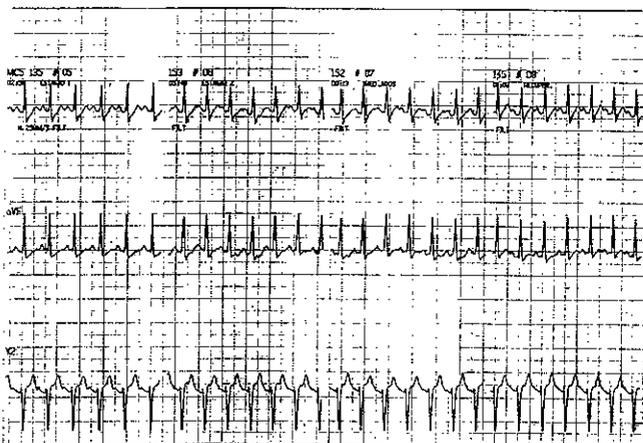


FIGURA 2 - Teste Ergométrico pós revascularização

Assim, objetivamente, evidenciamos o nítido benefício da conduta cirúrgica estabelecida para o paciente.

DISCUSSÃO

A estimativa de prevalência de Isquemia Miocárdica Silenciosa (IMS) nos Estados Unidos é a que ela possa atingir, em potencial, todos os homens de meia idade, assintomáticos, 20 a 30% dos pós infartados, 80 a 90% dos anginosos, além das vítimas de morte súbita⁽⁹⁾.

A maioria dos pacientes que morrem subitamente, o fazem em razão de fibrilação ventricular. O substrato comum para a arritmia nesses pacientes tem sido considerado a isquemia miocárdica⁽⁴⁾.

Savage e colaboradores, estudando 14 pacientes que morreram subitamente e que coincidentemente achavam-se sob monitorização eletrocardiográfica ambulatorial (Holter), identificaram em 64% uma importante depressão ou elevação do segmento ST, indicativos de isquemia miocárdica. Assim, a isquemia miocárdica é considerada fator básico precipitante de morte súbita⁽⁵⁾. Pacientes acima de 62 anos, portadores de hipertensão arterial e/ou doença coronária, apresentam uma incidência de taquicardia ventricular maior em portadores de IMS quando comparados aos sem isquemia⁽⁶⁾. Esses

dados são demonstrativos de que, na isquemia silenciosa, a taquicardia ventricular e as arritmias ventriculares complexas estão, cada qual, associadas a novos eventos cardíacos quando acompanhados há longo prazo⁽⁶⁾. A presença de hipertensão arterial sistêmica expressa significado maior nesses pacientes, em razão de sua relação com diminuição da percepção da sensação dolorosa^(7,8).

Os dois casos relatados referem-se a paciente incluídos em faixa etária de elevada prevalência de doença coronária. A hipertensão arterial, a dislipidemia, o sedentarismo e a história familiar de coronariopatia, presentes nesses pacientes, têm sido considerados importantes fatores de risco.

No primeiro paciente, RC, a não realização de teste ergométrico na avaliação diagnóstica inicial anterior à cirurgia, deveu-se à gravidade da estenose aórtica. O teste ergométrico pós-cirurgia evidenciou alterações isquêmicas do segmento ST, passíveis de serem atribuídas à diminuição da reserva de fluxo coronário em razão dos excessivos níveis tensionais alcançados e a hipertrofia ventricular esquerda^(9,10), além de possível revascularização incompleta do miocárdio⁽¹¹⁾. A inexistência de TE prévio, evidentemente, impede uma análise comparativa.

No segundo paciente, o TE foi decisivo no diagnóstico de isquemia miocárdica, manifestada precocemente ao esforço e acompanhada de arritmia ventricular - embora não descartada, a Síndrome de W-P-W, era uma possibilidade menos provável - permitindo assim incluir o paciente em subgrupo de alto risco de eventos cardíacos.

Durante o tratamento clínico pleno o paciente submeteu-se a estudo com Holter visando identificação de isquemia nas atividades habituais, porém ela não foi demonstrada pelo método. Entretanto, o TE evidenciou isquemia e arritmia severas, encaminhando-se então à cirurgia. O Teste Ergométrico posterior à cirurgia mostrou nítida melhora em relação ao controle, sugerindo sucesso cirúrgico.

O estudo desses dois pacientes irmãos, orienta-nos no sentido de que em indivíduos incluídos em grupos de alta prevalência de doença arterial coronária (DAC); torna-se imperativa a investigação propedêutica ampla, independente da presença ou não de sintomas cardiovasculares.

Em relação a isquemia, parece-nos importante a realização inicial do TE nos pacientes de risco potencial de DAC, assim como sua análise seriada em teste pré e pós tratamento clínico ou cirúrgico.

Este trabalho nos mostrou que a dor, no passado, e ainda no presente, por alguns considerada como principal critério diagnóstico e prognóstico da doença coronária, é na realidade um critério falho pois pode subestimar a verdadeira carga isquêmica a que pode ser submetido o paciente.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Pepine CJ, Hill JA. Management of the total ischemic burden in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987;59:7c-12c.
- 2 - Shang SJ, Pepine CJ. Transient asymptomatic ST segment depression during daily activity. *Am J Cardiol* 1977;39:396-402.
- 3 - Kruczan DD, Levigard RM, Serra S. Doença coronária crônica. Noções básicas. *Ars Curandi Cardiol* 1989;11:11-19.
- 4 - Whitaker MP, Sheps DS. Prevalence of silent myocardial ischemia in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1989;64:591-593.
- 5 - Savage HG, Kissage JQ, Becher EL, et al. Analysis of ambulatory electrocardiograms in 14 patients who experienced sudden death during monitoring. *Clin Cardiol* 1987;10:621-632.
- 6 - Aronow WS, Epstein S. Usefulness of silent ischemia, ventricular tachycardia, and complex arrhythmias in predicting new coronary events in elderly patients with coronary artery disease or systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990;65:511-512.
- 7 - Zamir N, Shuber E. Altered pain perception in hypertensive humans. *Brain Res*, 1980;201:471-474.
- 8 - Guione S, Rosa C, Mezzasalma L, Panattoni E. Arterial Hypertension associated with hypalgesia in humans. *Hypertension*, 1988;12:491-497.
- 9 - Brito AHX. O teste ergométrico na cardiopatia isquêmica à luz do conceito de reserva coronária. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:409-422.
- 10 - Mosher P, Rosa J Jr, McFate M, Shaw RF. Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circ Res*, 1964;14:250-257.
- 11 - Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L, et al. Prevalence and prognostic significance of silent and symptomatic ischemia after coronary bypass surgery: A report from the coronary artery surgery study (CASS) randomized population. *J. Am Col Cardiol*, 1991;18:343-348.

RELATO DE CASO

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA MITRAL. PROPOSTA INICIAL DE UMA NOVA ABORDAGEM CIRÚRGICA

João Carlos Jazbik, Joaquim H. Coutinho, Mario R. Amar, Sergio L. Silva, José Jazbik S., Antonio T. Jazbik, José Rodrigues, João C. Pinho, Marcos V. Guedes, Alfredo S. Bonfim, Andrea M. Lopes, Alberto V. Valencia, Milton A. Meier e Waldir Jazbik.

Rio de Janeiro

RESUMO

Os autores apresentam uma modificação da técnica já empregada por Cox para correção cirúrgica dos grandes átrios com o chamado corredor de excitação atrial, visando a preservação do ritmo sinusal em pacientes que apresentavam fibrilação atrial crônica no pré operatório com átrios gigantes. O relato é de dois casos, e a simplicidade da técnica, aliada aos bons resultados inicialmente obtidos encorajam-nos à proposição de sua utilização de forma mais ampla.

Palavras-chave: fibrilação atrial, ritmo sinusal, corredor de excitação, átrio gigante, átrioplastia

SUMMARY: SURGICAL TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH MITRAL INSUFFICIENCY. AN INITIAL PROPOSAL OF NEW SURGICAL APPROACH.

The authors present a new surgical technique, to maintain sinus rhythm in patients operated of mitral insufficiency associated with giant atrium and chronic atrial fibrillation. This technnique is a modification of the so - called maze operation described by Cox. Only two patients were operated, however the good initial results, and the simplicity of the technique justify further investigation.

Key-words: atrial fibrillation, sinus rhythm, excitation corridor, maze operation, giant atrial, atrioplasty.

Serviço de Cirurgia Cardíaca do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência:
Dr. João Carlos Jazbik
Rua Garibaldi, 130 Tijuca Aptº 604
20511 - Rio de Janeiro/RJ

Recebido: 24/06/1993

Aceito: 19/07/1993

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial é uma das mais frequentes arritmias cardíacas, estando presente em 79% dos pacientes com doença da valvula mitral¹.

O tratamento farmacológico da fibrilação atrial visa inicialmente reverter o paciente ao ritmo sinusal. Quando esse objetivo não é alcançado, o tratamento farmacológico é direcionado para a redução da frequência ventricular, o que não elimina os efeitos lesivos da fibrilação atrial, como o tromboembolismo e a queda no débito cardíaco. Obviamente, outras formas terapêuticas mais eficazes são necessárias nessas circunstâncias.

Algumas técnicas de tratamento cirúrgico da fibrilação atrial têm sido propostas nessas últimas décadas. As mais conhecidas são as de Kawacoe e Cols², Johnson e cols³, Guiraudon e cols⁴, Defauw e cols⁵, Cox e cols⁶. O objetivo desta apresentação é comunicar nossa experiência inicial em 2 pacientes com insuficiência mitral associada à fibrilação atrial, operados com uma variante de técnica do "corredor" proposta por Guiraudon e cols⁴.

APRESENTAÇÃO DOS CASOS:

Caso nº 1

LBS, 23 anos, parda, feminina, natural do RJ, do lar. Internada no HUPE com queixa de dispnéia aos mínimos esforços, com início do quadro aos doze anos de idade quando surgiu o primeiro surto de febre reumática. Evoluiu com dispnéia, de forma típica aos grandes, médios e pequenos esforços e posteriormente dispnéia paroxística noturna e ortopnéia. Internada para compensação clínica e investigação de quadro infeccioso.

Exame físico - Hipocorada, dispnéica, PA = 100/80 mmHg, FC = 120 BPM. Ictus de VE no 6º EICE, palpável, SS ++++/6 no FM e irradiando para axila. VD palpável, B3, P2 hiperfonética. Pulmões com estertores bilaterais.

ECG-sobrecarga ventricular esquerda + fibrilação atrial. (Fig. 1).

Raio X - aumento acentuado da área cardíaca principalmente devida ao VE e átrio direito gigante, acentuação do arco médio (Fig. 2).

ECOCARDIOGRAMA - valvula mitral espessada, sem calcificação e gradiente AE/VE médio = 11 mmHg. Refluxo mitral moderado. Átrio esquerdo aneurismático.

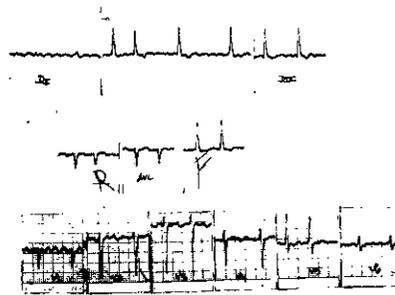


FIGURA 1 - ECG do caso 1 mostrando presença de fibrilação atrial no pré-operatório

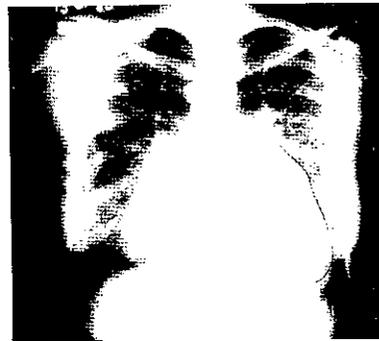


FIGURA 2 - Radiografia em PA do caso 1. Aumento global da área cardíaca, com acentuação do arco médio e átrio direito muito crescido

Caso nº 2

JFN, 65 a., branco, masculino, natural do RJ, estofador. Paciente assintomático até dezembro de 1992 quando surgiu dispnéia de decúbito e mal estar epigástrico. Evoluiu em seis meses de edema de membros inferiores para anasarca.

História Patológica Progressiva - doença de Parkinson.

Exame físico - ictus no 7º EIC, SS ++++/6 pancardíaco.

ECG:fibrilo-fluter atrial, sobrecarga ventricular esquerda.

Raio X - aumento acentuado de área cardíaca devido principalmente às cavidades esquerda.

ECOCARDIOGRAMA - válvula mitral compatível com degeneração mixomatosa com ruptura de cordoalha do folheto posterior. Sinais de refluxo mitral importante. Função sistólica do VE bastante reduzida. AE = 7.5 cm.

CATETERISMO - insuficiência mitral severa, hipertensão venocapilar importante. Volume sistólico final com moderado aumento, volume diastólico com grande aumento. Regurgitação VE/AE severa. AE acentuadamente aumentada. CAP = 40 mmHg.

Técnica Cirúrgica

A operação é realizada através de uma toracotomia medioesternal, com instalação de circulação extracorpórea (CEC) da forma habitual. São utilizadas hemodiluição e hipotermia moderadas e a proteção do miocárdio é feita com manutenção da perfusão da raiz da aorta. O coração é fibrilado com o auxílio de hipotermia tópica.

A abertura do átrio esquerdo (AE) é feita através de uma incisão extensa paralela e posterior ao sulco inter-atrial (Fig.3).

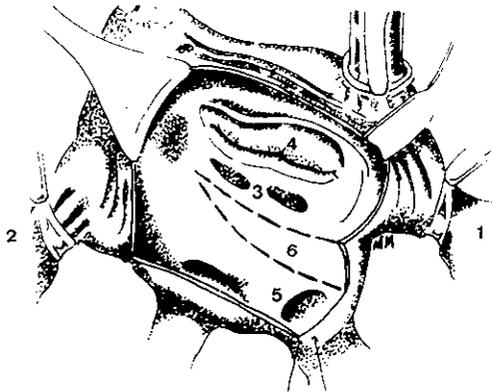


FIGURA 3 - 1 - veia cava inferior, 2 - veia cava superior, 3 - veia pulmonar esquerda, 4 - válvula mitral, 5 - veia pulmonar direita, 6 - retalho de parede do átrio esquerdo a ser retirado.

A insuficiência mitral é corrigida por meio de plastia dos folhetos e anuloplastia com uma tira de pericárdio bovino. A extremidade caudal da incisão é então estendida, partindo das proximidades da veia pulmonar inferior direita (VPID) (Fig.4), abrindo a parede posterior do



FIGURA 4 - 1 - átrio direito, 2 - átrio esquerdo, 3 - teto do átrio esquerdo, 4 - aorta, 5 - retalho a ser retirado.

átrio e se dirigindo em direção cefálica e lateral até à veia pulmonar superior esquerda (VPSE). Um segmento em cunha é retirado do tecido redundante dessa parede atrial (Fig.5). Essa parede é reconstituída com uma sutura contínua, em um plano, com Prolene 3-0. Essa sutura é interrompida nas proximidades da VPSD e o fio é reparado.

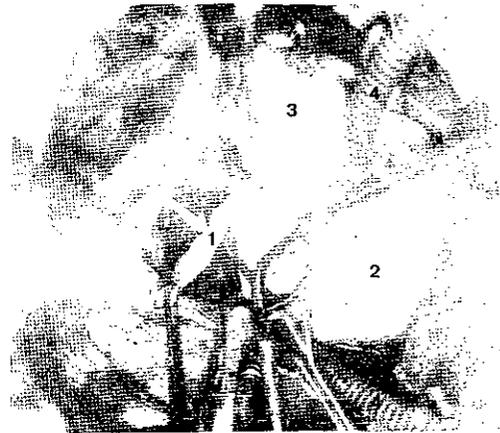


FIGURA 5 - 1 retirada de retalho de átrio esquerdo, 2 - átrio direito, 3 - aorta, 4 - drenagem das cavas.

A extremidade cefálica da incisão do AE é, por sua vez, estendida, posteriormente à veia cava superior e à aorta ascendente, até o teto do AE, onde também é retirada uma cunha de tecido redundante dessa parede, que é reconstituída com uma sutura com o mesmo fio, que é levada até encontrar-se com a sutura realizada previamente; com isso é complementado o fechamento do AE. O coração é deslocado para a direita e por esse acesso, a auricula esquerda é inteiramente ressecada e as paredes do AE são suturadas também com Prolene 3-0. Os torniquetes de Rumel em torno das veias cavas são apertados e o reaquecimento do paciente é iniciado. O átrio direito (AD) é aberto e uma cunha de tecido é retirada da parede do AD desde a auricula direita até às proximidades da veia cava inferior.

Todo ar é expurgado do coração e da raiz da aorta e a saída da CEC é realizado de forma convencional.

EXAMES PÓS-OPERATÓRIOS

Caso nº 1

Raios X de tórax evidenciou redução do átrio direito (Fig. 7)

O ecocardiograma mostrou um movimento paradoxal do septo interventricular, válvula mitral com presença de fios da plastia, redução do átrio esquerdo AE = 3.7 cm. ECG, RITMO SINUSAL e sinais de sobrecarga ventricular esquerda (Fig. 6).

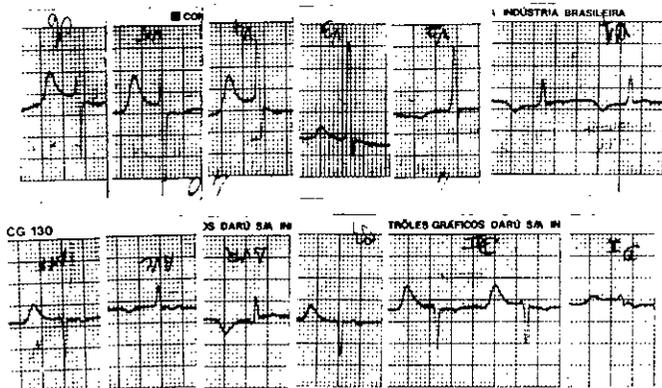


FIGURA 6 - ECG do caso 1 mostra paciente em ritmo sinusal no pós-operatório, sem o uso de drogas antiarrítmicas.



FIGURA 7 -Raio X de tórax do caso 1 mostrando redução cirúrgica do atrio direito

Caso nº 2

ECOCARDIOGRAMA - função sistólica levemente deprimida, valvula mitral mostrando imagem sugestiva de "patch" a nível do folheto posterior. Atrio esquerdo = 5.6 cm.

ECG. RITMO SINUSAL sobrecarga ventricular esquerda, alterações secundárias da repolarização ventricular.

DISCUSSÃO

É de consenso geral que o tratamento cirúrgico ideal para a fibrilação atrial deve ter 3 metas:

1. restauração do ritmo sinusal, prevenindo a recorrência da fibrilação atrial;
2. restabelecimento da contração atrial com normalização da hemodinâmica;
3. prevenção de fenômenos tromboembólicos.

Além disso, o procedimento deve ser seguro e predizível nos seus efeitos.

Todas as técnicas cirúrgicas até agora utilizadas têm o seu empregado limitado pela complexidade cirúrgica ou pela necessidade de sofisticada aparelhagem para o mapeamento eletrofisiológico intra-operatório.

A técnica aqui proposta não exige esse mapeamento, é de execução menos complexa e portanto, facilmente reproduzível. Da mesma maneira que nas demais técnicas, tem como objetivo a redução das dimensões dos átrios e a criação de um "corredor" para a condução da excitação átrio-ventricular. Nos casos aqui apresentados houve preservação da contratilidade atrial, demonstrada pelo ecocardiograma, e a estabilização em ritmo sinusal foi espontânea e sem necessidade de utilização de drogas antiarrítmicas.

Pelos exames pós-operatórios, como radiografias, ECG e ECO bidimensional, pôde-se constatar que o objetivo de reduzir as dimensões atriais foram plenamente alcançados. Os dois pacientes voltaram ao ritmo sinusal e nele permanecem sem uso de drogas antiarrítmicas. Apesar de serem apenas dois casos, esses resultados são encorajadores e validam a continuação do uso da técnica, uma vez que em nossa experiência é estritamente reduzida a manutenção a curto prazo, do ritmo sinusal em pacientes com fibrilação atrial crônica submetidos a troca de valvula mitral, a despeito do uso de antiarrítmicos. Com mais casos operados e com estudos eletrofisiologicos posteriores, é possível que uma questão importante possa ser esclarecida: se nesses pacientes, é o ritmo sinusal devido apenas à redução do diâmetro dos átrios ou para isso também contribui a criação do "corredor de condução".

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Hirose K, Sekiguchi M, Kasanuki L et al - Natural history of atrial fibrillation. *Heart Vessels*, 1987;(supl) 2:14-23.
- 2 - Kawaco K, Beppu S, Takahara Y, et al - Surgical treatment of giant left atrium combined with mitral valvular disease - *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1983;85:885-892.
- 3 - Johnson J, Danielson G, Mac Vaugh III H, Joyner C - Plication of the giant left atrium at operation for severe mitral regurgitation. *Surgery*, 1967;vol:61:N.I.D, 118-121.
- 4 - Guiraudon GM, Campbell CS, Jones DL et al. Combined sinoatrial node - ventricular node isolation; A surgical alternative to His bundle ablation in patients with atrial fibrillation (abstract). *Circulation*, 1985; 72 (PT2):III/220.
- 5 - Defauw JJ, Van Hemel N Vermeulen F et al: Short - term results of the "Corridor Operation" *Circulation*, 1988: Abstract. II, 43:0172.
- 6 - Cox JL, Schuessler RB, Dagostino HJ, et al - The surgical treatment of atrial giant left atrium combined with mitral valvular disease, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1983; 85:885-892.

EDITORIAL

SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DIAGNÓSTICAS DOS TESTES NÃO INVASIVOS EM CARDIOLOGIA. MITOS E VERDADES.

Augusto Heitor Xavier de Brito

Rio de Janeiro

RESUMO

Sensibilidade, especificidade e valor preditivo dos testes diagnósticos ainda são objetos de equivocada utilização em medicina, especialmente em cardiologia, quando se trata do diagnóstico de doença coronária obstrutiva pelos métodos não invasivos.

Neste artigo, o autor aponta as falhas mais comumente observada na prática corrente, segundo suas observações ao longo dos últimos 20 anos.

Partindo da correta "definição de termos", procede à análise dos conceitos vigentes, baseados na comparação dos resultados dos métodos com os achados da cinecoronariografia, concluindo que, a rigor, não se pode determinar os valores da sensibilidade, da especificidade e do valor preditivo desses métodos, voltados para o diagnóstico da isquemia e não da doença coronária, cuja relação não é fixa nem obrigatória.

Em particular, o artigo detem-se na análise crítica dos trabalhos que comparam o comportamento do segmento ST ao esforço com os achados da coronariografia, defendendo a necessidade de sua revisão, por falha metodológica.

Por fim, defende o ponto de vista segundo o qual as verdadeiras sensibilidade, especificidade e valor preditivo dos métodos não invasivos ainda está por serem determinados, na dependência de método testemunha realmente capaz de diagnosticar isquemia miocárdica com fidelidade.

Palavras-chave: testes diagnósticos, análise crítica, método testemunha.

SUMMARY: DIAGNOSTIC SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF THE NON-INVASIVE TREADMIL IN CARDIOLOGY: MYTHS AND TRUES

The diagnosis of the obstructive coronary disease by non invasive methods, is based on diagnostic testing in which sensitivity, specificity and predictive value are still objects of mistaken practice in Medicine, specially in Cardiology. The most observed faults by the author during the last twenty years are indicated in this article.

The analysis of the present concepts is based on the comparison of the methods results with the findings of the coronariography. However, one can not determine the values of sensitivity, specificity and predictive values of these methods, because they are concerning to the diagnosis of the ischemia, not to the diagnosis of the coronary disease.

It is also made a critical analysis of papers which compare the S-T segment behavior during the treadmill testing, with findings of the coronariography. A review of concepts in this matter is suggested, as the present methodology is faulty. The author concludes that the real sensitivity, specificity and predictive value of the non invasive methods are not still determinate. It depends on a witness method able for diagnosis of myocardial ischemia with fidelity.

Key-words: diagnostic testing, critical analysis, witness method.

Hospital de Cardiologia de Laranjeiras, Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência:
Dr. Augusto Heitor Xavier de Brito
Rua Smith de Vasconcelos, 34
22241-160 - Rio de Janeiro

Recebido: 17/05/93
Aceito: 04/06/93

INTRODUÇÃO

Durante os últimos 20 anos de constante prática ergométrica, temos acompanhado de perto a evolução, não só do teste de esforço (TE) como dos outros métodos não invasivos para o diagnóstico e o prognóstico da doença isquêmica do coração. Ao longo desses anos, a par dos notáveis progressos registrados por cada técnica, tem-nos chamado a atenção a forma plural e errática com que têm sido usados os conceitos de sensibilidade e de especificidade dos testes diagnósticos, não raro em total desacordo com os princípios fundamentais que regem suas aplicações.

Em nossa experiência, três são os equívocos mais frequentemente observados em palestras e artigos, incluindo os da literatura mundial, sobre o assunto, notadamente quando se trata do emprego dos métodos não invasivos para o diagnóstico da doença isquêmica do coração.

O primeiro deles diz respeito às variações do valores da sensibilidade diagnóstica de cada método, em função das características dos pacientes estudados e das técnicas utilizadas por cada laboratório ou por cada observador, contrariando frontalmente os conceitos básicos sobre a matéria, que afirmam serem fixos os valores da sensibilidade e da especificidade dos testes diagnósticos¹. Não fora por isto, em alguns casos as oscilações dos valores da sensibilidade de um mesmo método, em diferentes ocasiões, são tão amplas - não raro variando por mais do dobro dos valores - que, por si sós, desacreditariam qualquer método como instrumento diagnóstico. É muito difícil admitir, por exemplo, que a sensibilidade diagnóstica de um método não invasivo para o diagnóstico da doença isquêmica do coração possa oscilar de, digamos, 40% a 90% sem que sejamos levados a ter que admitir que o método não se presta para tal finalidade ou que, na melhor das hipóteses, algum erro de técnica esteja ocorrendo em sua utilização.

O segundo equívoco mais comum diz respeito à utilização do termo "especificidade" para qualificar um teste como "específico" para o diagnóstico de tal ou qual doença. Ao contrário, especificidade é a probabilidade de um teste diagnóstico mostrar resultado normal quando aplicado a população SEM doença. Dito de outra forma, é justamente a capacidade do exame reconhecer o indivíduo sadio; assim, quanto maior a especificidade de um teste, menor sua capacidade de engendrar resultados falso-positivos.

O terceiro e, a nosso ver, mais grave equívoco de todos é ouvir de um palestrante ou ler em algum artigo, de forma absolutamente correta, que "não se pode comparar resultados dos métodos não invasivos que visam detectar isquemia miocárdica com os achados da cinecoronariografia que visam identificar doença coronária obstrutiva" para, logo em seguida, ouvir do

mesmo indivíduo que "em minha experiência, a sensibilidade do TE (ou do tálco ou do eco de stress) alcançou 60%, 70% ou 90%", legitimando uma relação ha instantes condenada, na qual o numerador representa o número de casos de isquemia corretamente identificados pelo método quando aplicado a população de coronariopatas (denominador), diagnosticados por critérios angiográficos.

O propósito deste artigo é rever os conceitos de sensibilidade, especificidade e valor preditivo dos testes diagnósticos, sobretudo em relação aos métodos não invasivos quando aplicados ao diagnóstico da doença isquêmica do coração e tentar desfazer alguns desses equívocos. Deliberadamente é um artigo pouco profundo, visando fornecer ao colega não iniciado, que acha o tema muito complicado ou maçante, alguns princípios básicos de fácil compreensão. Aqueles que desejam abordagem mais completa e abrangente, recomendamos nosso artigos anteriores²⁻⁵ e outros da literatura mundial^{1,6-12}.

DEFINIÇÃO DOS TERMOS

Tal como ocorre com os dados da história clínica e do exame físico, todo teste diagnóstico possui uma série de características que refletem o grau de fidelidade esperado de suas informações, quando aplicado ao paciente individual ou a população nos quais se pretenda diagnosticar a existência ou não de determinada doença. Essas características, chamadas de **sensibilidade** e de **especificidade**, podem ser definidas pelas respostas a duas questões fundamentais:

1. **havendo doença**, qual a probabilidade do teste ter resultado ANORMAL?
2. **não havendo doença**, qual a probabilidade do teste ter resultado NORMAL?

Dito de outra maneira, **sensibilidade** é a capacidade do teste identificar a doença e **especificidade**, a de reconhecer os indivíduos sadios. Portanto, um teste terá sensibilidade tão mais elevada, quanto maior for sua capacidade de identificar os indivíduos com doença na população estudada (e, por conseguinte, gerar o número de resultados falso-negativos) e, quanto maior for sua especificidade, menor a probabilidade de ocorrerem resultados falso-positivos.

Assim, verifica-se que sensibilidade e especificidade de um teste, por refletirem apenas a **probabilidade** de seus resultados serem normais ou anormais, não permitem estabelecer uma verdade diagnóstica em bases qualitativas, salvo nos chamados "testes perfeitos" nos quais ambas alcançam os 100%. Para tanto, duas outras perguntas devem ser respondidas:

1. face a resultado ANORMAL, qual a probabilidade de HAVER DOENÇA?
2. face a resultado NORMAL, qual a probabilidade de NÃO HAVER DOENÇA?

Tais respostas definem, respectivamente, o valor preditivo do teste para resultados positivos (anormais) e negativos (normais) e **são influenciados** pela probabilidade da existência de doença na população estudada (prevalência ou probabilidade pré-teste*), pela sensibilidade e pela especificidade do exame (Figura 2).

Dentre os modos de cálculos da sensibilidade, da especificidade e do valor preditivo de um teste diagnóstico, um dos mais simples é o do modelo binário de cálculo probabilístico, também chamado "2x2", que correlaciona os indivíduos COM e SEM doença com os resultados ANORMAIS e NORMAIS do teste. Usando este modelo, podemos determinar não só a sensibilidade e a especificidade, como também os índices de falso-negatividade e de falso-positividade, conforme ilustrado na Figura 1. Essas 4 variáveis constituem as características operacionais de um teste diagnóstico e são determinadas pela repetida aplicação do mesmo a populações sabidamente COM e SEM doença pois, caso contrário, os resultados obtidos jamais poderiam ser classificados como falsos ou verdadeiros.

	COM DOENÇA	SEM DOENÇA
TESTE ANORMAL	Verdadeiramente Positivos (VP)	Falso Positivos (FP)
TESTE NORMAL	Falso Negativos (FN)	Verdadeiramente Negativos (VN)
TOTAL	VP + FN	VN + FP
	Sensibilidade $\frac{VP}{VP + FN}$	Especificidade $\frac{VN}{VN + FP}$
	Índice de Falso-Negatividade $\frac{FN}{VP + FN}$	Índice de Falso-Positividade $\frac{FP}{VN + FP}$

FIGURA 1 - Método binário (ou 2x2) para cálculo da sensibilidade e da especificidade de um teste diagnóstico, relacionando-se os resultados "NORMAIS" e "ANORMAIS" com os indivíduos sabidamente "COM" e "SEM" doença.

* A probabilidade de um paciente sofrer determinada doença antes da realização de qualquer teste diagnóstico é chamada de "probabilidade pré-teste" e corresponde ao grau de suspeita clínica. Chama-se de "prevalência" de uma doença, a proporção de pessoas acometidas por esta doença em uma população. Como os fenômenos são equivalentes, os 2 termos costumam ser usados indistintamente, embora seus significados não sejam rigorosamente o mesmo.

** A propósito, vale lembrar que, em epidemiologia, uma "população" define um grupo de pessoas com as mesmas características; p. ex. a mesma faixa etária, mesmo sexo, portadoras dos mesmos sinais e/ou sintomas etc.

Quando a presença ou ausência de doença não puder ser definida por critérios clínicos, a classificação dos resultados de um teste diagnóstico deverá ser feita **por comparação** com os de outro teste tomado como **método testemunha** (gold standart). Neste caso, é **indispensável** não somente que este possua alta confiabilidade diagnóstica, como também que as populações estudadas tenham características comparáveis** e, sobretudo, que os 2 métodos investiguem fenômenos da mesma natureza.

Uma vez determinados, tais valores devem ser considerados como CONSTANTES e, como tal, aplicados ao paciente individual ou à população que se pretenda estudar, respeitada a metodologia empregada para defini-los.

Quanto ao valor preditivo, ele sofre influência da sensibilidade, da especificidade do teste e da prevalência da doença na população estudada, conforme ilustrado na Figura 2.

	COM DOENÇA	SEM DOENÇA	
Teste Anormal	240	70	Valor Preditivo = $\frac{VP}{VP + FP} = \frac{240}{240 + 70} = 77\%$
Teste Normal	60	630	Valor Preditivo = $\frac{VN}{VN + FN} = \frac{630}{630 + 60} = 91\%$
TOTAL	300	700	Prevalência = 30%
	Sensibilidade 80 %	Especificidade 90 %	

FIGURA 2 - Cálculo dos valores preditivos positivo e negativo dos testes diagnósticos pelo modelo binário. Observar como eles sofrem influência da prevalência da doença, da sensibilidade e da especificidade do teste.

Uma vez compreendidos estes conceitos básicos, vejamos como eles podem ser aplicados ao nosso propósito de desfazer os equívocos mencionados.

DISCUSSÃO

Sem dúvida, a maior parte dos aspectos aparentemente polêmicos da questão pode ser solucionada pela atenta observação da definição de termos acima. Assim, reexaminemos os problemas citados, tomando-se como definição de sensibilidade a capacidade do teste reconhecer corretamente o indivíduo com doença, dada pela resposta à pergunta: "havendo doença, qual a probabilidade do teste mostrar resultado anormal?"

Observando com atenção a primeira parte da definição (havendo doença), nota-se que a presença não é questionada, mas categoricamente afirmada (existe doença!), o que nos leva a considerações de capital importância.

1. Em primeiro lugar, "havendo doença" exclui imediatamente a finalidade diagnóstica do teste. Portanto, o número de resultados anormais obtido **não vai** definir uma proporção de indivíduos doentes (posto que todos o são), mas a capacidade de acerto diagnóstico do exame que, idealmente, deveria alcançar os 100%, ou seja, toda a população sabidamente com doença deveria exibir resultados anormais. Neste caso, se ele fosse capaz de identificar corretamente todos os indivíduos normais (especificidade = 100%), seria dito "perfeito", conforme já mencionado. Por exemplo, o ECG convencional quando usado para identificar a fibrilação atrial vs. ritmo sinusal. Reciprocamente, pode-se inferir que, quanto menor a precisão diagnóstica de um exame complementar, tanto menor será sua sensibilidade.

O valor da sensibilidade será tão mais legítima expressão da realidade quanto maior o número de repetições de sua aplicação em diversas populações, todas com diagnóstico de doença previamente estabelecido. Da mesma forma, quanto maior a confiabilidade diagnóstica do teste, tanto menor a variação inter-populacional de sua capacidade diagnóstica. Por exemplo, se nas populações A, B e C, portadoras da mesma doença, o grau de acerto diagnóstico do exame exceder os 85% com variações inter-populacionais inferiores a 5%, o método em questão é altamente confiável como instrumento diagnóstico. Caso contrário, se os índices de acerto forem de 30% para a amostra A, de 60% para a B e de 90% para a C, o teste é pouco confiável e, por conseguinte, de pouca utilidade clínica. Variações de tal magnitude devem sempre levantar a suspeita de que ou o teste não se presta para a finalidade desejada ou, na melhor das hipóteses, está ocorrendo algum erro de metodologia em sua aplicação.

É de capital importância tornar a ressaltar que, para se poder comparar os índices de acerto diagnóstico do **mesmo** teste em populações distintas, a metodologia empregada deva ser rigorosamente a mesma (vide Definição de Termos). Portanto, constitui real equívoco

afirmar-se que "a sensibilidade de um teste pode variar em função de certos detalhes de sua execução"¹⁴. Ocorrendo variações na técnica de emprego do método, seus resultados deixam de ser comparáveis, o mesmo acontecendo com a "sensibilidade" apurada em cada situação.

2. Em segundo lugar, "havendo doença" significa também que um diagnóstico de certeza já foi estabelecido, seja em bases clínicas, seja mediante algum exame complementar de comprovada eficiência. Neste caso, o método em questão, chamado "testemunha" (gold standard), servirá como termo de comparação para o novo teste cuja sensibilidade busca-se conhecer. Para que este processo seja plenamente válido, é imprescindível que **ambos os métodos investiguem fenômenos de mesma natureza** (Vide Definição de Termos). Particularmente em cardiologia, a não observância desta restrição tem-se revelado fonte de vários equívocos, entre eles o de tentar definir a sensibilidade diagnóstica do TE para doença coronária obstrutiva crônica correlacionando, de forma **sistemática e irrestrita**, seus resultados com os achados da cinecoronariografia. Conforme lembram McNeer e col¹⁵, "a angiografia é um exame realizado em repouso que serve para definir a anatomia coronariana e NÃO o fluxo sanguíneo distal a uma obstrução luminal, enquanto que o TE serve como medida indireta da adequação da perfusão miocárdica durante esforço". Comparar indiscriminadamente TE (e, por extensão, os outros métodos não invasivos de investigação cardiológica) com cinecoronariografia obriga a admitir como **linear**, a complexa relação entre isquemia e coronariopatia, decorrente de comportamento anatomo-funcional fixo desta última, segundo o qual toda lesão dita "significativa" (i.e. $\geq 70\%$ ou 75% de obstrução luminal) deva gerar **sempre** isquemia ao esforço, proporcional ao grau de obstrução.

Mais ainda, ao se basear na extrema e inaceitável simplificação que reduz os resultados da ergometria unicamente à análise do comportamento do segmento ST ao esforço, contrapondo-o à estimativa visual do grau de obstrução coronária à angiografia, o processo falha duplamente. Pelo lado do TE, ao atribuir ao segmento ST poder de discriminação para isquemia miocárdica que ele, definitivamente, não possui, pois: a) ele não goza da propriedade de discernir entre o normal e o patológico (isquêmico) com precisão milimétrica, da ordem de 0,1mV; b) o ECG de superfície não tem fidelidade para este diagnóstico; c) o comportamento do segmento ST não depende exclusivamente do fenômeno isquêmico e d) isquemia não se traduz obrigatoriamente por fenômenos eletrocardiográficos. Pelo lado da angiografia, ao ignorar a comprovada subjetividade da interpretação visual cineangiográfica e o fato dela tomar como termo de comparação o segmento arterial adja-

cente à lesão, nem sempre livre de doença aterosclerótica, desconsiderando ainda: a) a topografia da lesão; b) suas características hidrodinâmicas; c) a "hierarquia" do vaso lesado; d) a dominância arterial; e) a existência de lesões "em série" e/ou "em paralelo"; f) a presença de circulação colateral e g) o estado da circulação arteriolar não visível à cinecoronariografia.

3. Os comentários anteriores conduzem-nos naturalmente à análise da pretensa variabilidade da sensibilidade e da especificidade dos testes diagnósticos. Como representante das idéias que a defendem, usemos o trabalho de Hlatky e col¹⁴ publicado em 1984, a seguir resumido. Estudando 1401 pacientes com doença coronária angiograficamente comprovada mediante análise multi-paramétrica e empregando equações de regressão logística, os autores demonstraram que 5 variáveis independentes: maior FC alcançada no esforço, número de artérias lesadas, presença de angina típica, idade e sexo - afetaram a sensibilidade diagnóstica do TE, enquanto apenas 1 (maior FC alcançada) influenciou a especificidade. Concluíram, pois, que "a sensibilidade e a especificidade da eletrocardiografia de esforço são claramente inconstantes, variando apreciavelmente com as características clínicas, a gravidade da doença e detalhes da execução do teste".

No entanto, os próprios autores reconhecem que "nosso achados possuem diversas limitações potenciais", incluindo entre elas o fato de apenas a resposta do segmento ST ter sido usada para classificar os resultados como positivos ou negativos, admitindo adiante que "muito fatores além **doença coronária** (!) - a interrogação é nossa - afetam a probabilidade do segmento ST se alterar com o esforço". Ora, admitida a impropriedade da comparação "ST x Cine", fica evidente a impossibilidade da classificação dos resultados do TE como falsos ou verdadeiros a partir dos achados angiográficos, base para a estimativa da sensibilidade e da especificidade (Figura 1). Em consequência, ao se inter-relacionar (de forma correta) resultados incorretamente classificados, obter-se-á valores inverídicos cuja flutuação, antes de depender das "características clínicas dos pacientes, da gravidade da doença ou de certos detalhes da execução do exame", obedecerá somente à maior ou menor coincidência entre doença coronária e isquemia na amostra estudada. A nosso ver, esta é a única e verdadeira razão pela qual o desempenho diagnóstico do TE é reconhecidamente bom ou excelente em coronariopatas graves e/ou sintomáticos, nos quais a presença de isquemia esforço-induzida costuma ser frequente ou até mesmo obrigatória, como no caso de pacientes anginosos. Portanto, quando Hlatky e col¹⁴ afirmam que "a sensibilidade diagnóstica do eletrocardiograma de esforço pode variar de 97% (em homem com 65 anos de idade, angina típica, doença triarterial e maior FC ao esforço =120bpm) a 37%, (em

mulher com 50 anos de idade, dor atípica, doença univascular e maior FC ao esforço =150bpm) deve-se interpretar, de forma mais apropriada, como sendo de 97% a prevalência de isquemia em amostra exemplificada pelo 1º paciente e de 37% em população representada pela 2ª paciente. E, se o TE for capaz de identificar corretamente os 97 pacientes do primeiro grupo e os 37 do segundo, em ambos os casos sua sensibilidade será igual e constante, alcançando os 100%; no entanto, se forem identificados apenas 87,77 ou 68 dos primeiros 97 pacientes e 33, 30 ou 26 dentre os 37 outros, a sensibilidade alcançará, respectivamente, 90%, 80% e 70%, em **ambos** os grupos.

Para melhor ilustrar esta concepção, tomemos um modelo extremamente simples, mas bastante eficaz. Imaginemos, por hipótese, um teste destinado a identificar indivíduos com pele, cabelos e olhos claros. Aplicado em 100 habitantes da península escandinava, o teste foi capaz de identificar corretamente 95 indivíduos com tais características físicas; porém, quando aplicado em 100 indivíduos naturais do continente africano, obteve-se 1 único resultado "positivo". Ora, supondo-se que na amostra escandinava todos os 100 indivíduos possuíam aquelas características físicas e que, na outra amostra, somente 1 indivíduo as possuía, a sensibilidade do teste foi de 95% no primeiro exemplo, alcançando os 100% no segundo caso pois, neste, identificou corretamente o único indivíduo com as características pesquisadas, deixando escapar 5 casos no primeiro grupo.

Por outro lado, imaginemos que, por equívoco, os resultados de um teste diagnóstico aplicado a 100 pacientes consecutivos tenham sido transcritos como "positivos"; por hipótese, consideramos que apenas 50 desse pacientes tenham doença, sendo sadios os demais. Ora, como a totalidade dos pacientes com doença pode ser corretamente reconhecida, a sensibilidade do exame alcançou os 100%; em contra-partida, como **nenhum** dos normais foi identificado, sua especificidade foi de 0%.

Os exemplos acima deixam bem claro que sensibilidade não é definida pela relação entre o número de resultados "positivos" sobre o total de indivíduos estudados, mas pela relação entre o total de resultados "positivos" sobre o total de indivíduos com as características pesquisadas (ou "doença"), tenha a amostra qualquer número de indivíduos. Percebe-se, pois, que ela alcançou os 100% tanto ao identificar 1 único paciente no primeiro exemplo, como ao superestimar os resultados positivos do segundo. Portanto, deduz-se que ela é uma característica do teste (ou melhor, uma das características operacionais"; vide Definição de Termos) definida **antes** de sua aplicação a qualquer população (ou a paciente individual) com diagnóstico desconhecido; assim, dificilmente poderá ser influenciada pelas "características da população ou pela gravidade da doença".

CONCLUSÕES

Os argumentos aqui desenvolvidos conduzem-nos a pelo menos, 3 conclusões imediatas:

1. A rigor, respeitada a "definição de termos", não existe uma legítima sensibilidade diagnóstica dos métodos não invasivos para doença obstrutiva coronária, posto que o método testemunha até hoje empregado (cinecoronariografia) identifica fenômenos de natureza distinta daquele estudado pelos métodos, ou seja, contrapõe anatomia a função, assumindo uma relação linear e obrigatória entre ambas, de fato inexistente.

A nosso ver, a referida inconstância do desempenho diagnóstico dos métodos não invasivos para doença coronária obstrutiva, **equivocadamente** chamado de "sensibilidade", espelha apenas graus diversos de insuficiência coronária (função) para graus variáveis de obstrução arterial (anatomia). Por esta razão, Berman e col¹⁵ afirmam com muita propriedade: "desde que as implicações do diagnóstico de isquemia diferem das consequentes ao diagnóstico de doença coronária, testes desenvolvidos para detectar isquemia devem ser interpretados tendo em vista esta finalidade específica, e a transposição de seus resultados para o diagnóstico da coronariopatia deve levar em conta este fato".

Qual seria então a legítima sensibilidade diagnóstica dos métodos não invasivos para a isquemia miocárdica? Infelizmente, ela também é desconhecida pois, no estado atual do conhecimento cardiológico, não existe método testemunha confiável para o reconhecimento da isquemia com o qual comparar os resultados dos outros métodos. Todavia, em particular, os excelentes resultados diagnósticos do TE em numerosos estudos de coronariopatas sintomáticos, com indubitável isquemia por critérios clínicos (angina), permitem-nos suspeitar que sua sensibilidade seja elevada, desde que consideradas todas as variáveis do TE e, **jamais**, o comportamento isolado do segmento ST.

2. Não nos parece sensato persistir classificando os resultados do TE como falsos ou verdadeiros tomando-se por base unicamente o comportamento do segmento ST ao esforço, em função do padrão angiográfico coronário. Muitas das patologias cardíacas, hoje rotuladas como potenciais causadoras de resultados falso-positivos (Quadro I), na verdade podem gerar respostas ao esforço legitimamente isquêmicas, a despeito de não se associarem a obstruções coronárias significativas (Quadro II). Por outro lado, algumas outras condições, por exibirem alterações primárias ou secundárias da repolarização ventricular em repouso, seriam mais adequadamente designadas como "eletrocardiograficamente inavaliáveis" ao invés de "falso-positivas" (Quadro III).

01. VALVULOPATIAS
02. CARDIOPATIAS CONGÊNITAS
03. MIOCARDIOPATIAS
04. PERICARDIOPATIAS
05. IATROGENIA
06. DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS
07. ESTADO PÓS-PRANDIAL
08. ANEMIA
09. ESFORÇO SÚBITO EXCESSIVO
10. EQUIPAMENTO DE REGISTRO IMPRÓPRIO
11. BLOQUEIOS DE RAMO
12. HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA
13. SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE
14. OUTRAS SIND. DE PRÉ-EXCITAÇÃO
15. PROLAPSO DA V. MITRAL
16. DISTÚRPIO VASO-REGULADOR
17. DISTÚRPIO DA R.V. POR HIPERVENTILAÇÃO
18. HIPERTENSÃO ARTERIAL
19. ELEVADO DUPLO PRODUTO
20. MONITORIZAÇÃO INADEQUADA
21. CRITÉRIOS INDEVIDOS
22. INTERPRETAÇÃO INADEQUADA

QUADRO I - Condições capazes de gerar resultados "falso-positivos" ao esforço, segundo concepção de Detrano e Froelicher¹⁶, a nosso ver equivocada.

VALVULOPATIAS
CARDIOPATIAS CONGÊNITAS
MIOCARDIOPATIAS
ANEMIA
ESFORÇO SÚBITO EXCESSIVO
HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA
HIPERTENSÃO ARTERIAL
ELEVADO DUPLO PRODUTO

QUADRO II - Desdobramento das condições listadas no Quadro I, reunindo aquelas capazes de gerar legítimas respostas isquêmicas ao esforço, independente de doença coronária obstrutiva.

PERICARDIOPATIAS
IATROGENIA
DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS
ESTADO PÓS-PRANDIAL
BLOQUEIOS DE RAMO
SIND. WOLFF-PARKINSON-WHITE
OUTRAS SIND. PRÉ-EXCITAÇÃO
PROLAPSO DA V. MITRAL
DISTÚRPIO VASO-REGULADOR
DISTÚRPIO DA R.V. POR HIPERVENTILAÇÃO

QUADRO III - Desdobramento do Quadro I, reunindo condições eletrocardiograficamente inavaliáveis que, a nosso ver, geram respostas que não devem ser rotuladas como "falso-positivas". Detalhes no texto.

3. Os trabalhos correlacionando o comportamento do segmento ST ao esforço com os achados da cinecoronariografia, que proliferaram sobretudo na década de 70, devem ser totalmente revistos pois, à luz dos conceitos atuais, são qualitativamente falhos e quantitativamente nulos, posto que desprezam valiosas informações ergométricas e angiográficas, subestimando o potencial diagnóstico de ambos os métodos e

estabelecendo entre eles equivocadas relações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, et al - Selection and interpretation of diagnosis tests and procedures: principles and applications. *Ann Intern Med*, 1981; 94:553-600.
2. Brito AHX - Sobre falso-positivo e falso-negativo. *Arq Bras Cardiol*, 1982; 39:1-4.
3. Brito AHX - Importância da sensibilidade e da especificidade do TE para o diagnóstico da doença coronária na prática clínica. *Arq Bras Card*, 1986; 47:1-4.
4. Brito AHX - A análise bayesiana do teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol*, 1991; 56:97-103.
5. Brito AHX - O teste ergométrico na cardiopatia isquêmica à luz do conceito de reserva coronária. *Arq Bras Cardiol*, 1992; 59:409-422.
6. Feinstein AR - *Clinical Judgement*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1967.
7. Lusted LB - *Introduction to Medical Decision Making*. Springfield, Ill, Charles B. Thomas, 1968.
8. Schwartz WB, Gorry GA, Kassirer JP et al - Decision analysis and clinical judgement. *Am J Med*, 1973; 55:459-472.
9. Weinstein MC, Fineberg HV - *Clinical Decision Analysis*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1980.
10. Ledley RS, Lusted LB - Reasoning foundations of medical diagnosis. *Science*, 1959; 130:9-21.
11. Rifkin RD, Hood Jr. WB - Bayesian analysis of electrocardiographic exercise stress testing. *N Eng J Med*, 1977; 297:681-686.
12. Diamond GA, Forrester JS - Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1979; 300:1350-1358.
13. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL et al - The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation*, 1978; 57:64-70.
14. Hlatky MA, Pryor DB, Harrell FE et al - Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography; multivariate analysis. *Am J Med*, 1984; 77:64-71.
15. Berman DS, Rozanski A, Knoebel SB - The detection of silent ischemia: cautions and precautions. *Circulation*, 1987; 75:101-113.
16. Detrano R, Froelicher VF - Exercise testing: uses and limitations considering recent studies. *Prog Cardiovasc Dis*, 1988; 31:173-204.

RELATÓRIO DA DIRETORIA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Ao completarmos um ano de nosso mandato, achamos que devemos prestar contas aos associados, das atividades desenvolvidas.

1. Administrativas

- a. Contratação de nova funcionária administrativa
- b. Elaboração e aprovação (em Assembléia Geral) do novo Estatuto
- c. Redução dos valores cobrados na taxa de inscrição para o X Congresso.
- d. Reforma da sede (pintura e decoração)
- e. Atualização de débitos anteriores junto ao INSS, FGTS e PIS
- f. Compra de equipamentos: microcomputador (PC-386) com impressora, fax, máquina de calcular, aspirador de pó, fogão, cafeteira, móveis e outros utensílios.

2. Científicas

- a. Reformulação gráfica e editorial da Revista da SOCERJ, que passou a ser indexada (ISSN 0101-0758) e teve aumentada sua tiragem de 7.000 para 9.000 exemplares.
- b. Realização do X Congresso da SOCERJ onde tivemos o maior número de participantes, de trabalhos científicos e de expositores entre todos os congressos da SOCERJ.
- c. Oferecimento de 5 (cinco) prêmios no valor de US\$ 500,00 aos melhores trabalhos (Temas Livres) apresentados no X Congresso
- d. Apoio para realização de diversos eventos na área da cardiologia no Rio de Janeiro
- e. Prêmio de Incentivo ao Jovem Cardiologista, que possibilitou a 10 (dez) médicos comparecerem ao 49º Congresso da SBC.

3. Financeiras

- a. Ao assumirmos a gestão tínhamos um caixa deficitário, porém com o trabalho desenvolvido pela Diretoria, foi possível com o apurado no X Congresso, alcançarmos um superávit no valor de CR\$ 2.454.453,62 (Dois milhões, quatrocentos e cinquenta e quatro mil, quatrocentos e cinquenta e três cruzeiros reais e sessenta e dois centavos).
- b. Em 12.8.93 o Conselho Fiscal aprovou as contas da Diretoria entre 3.8.93 (posse) a 31.7.93 e em 27.8.93 tínhamos aplicado o montante de CR\$ 4.500.000,00 (Quatro milhões e quinhentos mil cruzeiros reais).

PRÊMIOS RECEBIDOS POR TRABALHOS DO RIO DE JANEIRO EM CONGRESSOS NACIONAIS E INTERNACIONAIS EM 1993.

1. Prêmio SBC/FUNCOR no valor de US\$1.000,00 ao trabalho "Myocardial contrast echocardiography: what may be considered an abnormal perfusion in humans", de autoria de: Morcef F, Mendonça CA, Paulino G, Peixoto F, Labrunier P, apresentado no American College - 93.
2. Prêmio SBC/FUNCOR no valor de US\$ 1.000,00 ao trabalho "Ablação por radiofrequência da via lenta de pacientes com taquicardia reentrante átrio-ventricular nodal", de autoria de Atlié J, Pierobon M, Maciel W, Rangel F, Besser H, apresentado no XVI Congresso Sulamericano de Cardiologia, Quito - 93.
3. Prêmio SBC/FUNCOR no valor de US\$ 1.000,00 ao trabalho "The role of echocardiography in systemic lupus erythematosus: a marker of activity", de autoria de: Castier MB, Albuquerque EM, Costa MER, Albanesi F² FM, apresentado no XVI Congresso Sulamericano de Cardiologia, Quito - 93.
4. Prêmio SBC/FUNCOR no valor de US\$ 1.000,00 ao trabalho "Ablação via cateter com uso de radiofrequência em pacientes com síncope devido a taquicardias supraventriculares rápidas", de autoria de Cruz F, Souza OF, Fagundes MLA, Ribeiro JC, Boghossian S, Vanheusden L, Maia IG, apresentado no XVI Congresso Sulamericano de Cardiologia, Quito - 93.
5. Prêmio FUNCOR/SBC - XLIX Congresso Brasileiro de Cardiologia no valor de US\$ 1.000,00 ao trabalho "Perfusão miocárdica por microbolhas: segurança e aspecto normal", de autoria de Morcef F, Cantisano AL, Pereira WQ, Salek F, Mendonça CA, Paulino G, Cure F, Nogueira AC, Salles Neto M, Oliveira PS, Villeia R, Apresentado no XLIX Congresso Brasileiro de Cardiologia, Belo Horizonte - 1993.
6. Prêmio FUNCOR/SBC - XLIX Congresso Brasileiro de Cardiologia no valor de US\$ 1.000,00 ao trabalho "Avaliação do consumo de oxigênio no protocolo de Bruce em adolescentes de 13 a 19 anos", de autoria de Pozzan R, Brandão AP, Brandão AA, Cavaliere MLA, Cruz PDM, apresentado no XLIX Congresso Brasileiro de Cardiologia, Belo Horizonte - 1993.
7. Prêmio FUNCOR/SBC - XLIX Congresso Brasileiro de Cardiologia no valor de US\$ 1.000,00 ao trabalho "Tromboembolismo pulmonar fatal: o valor do diagnóstico clínico não invasivo", de autoria de Mesquita ET, Morandi JLJB, Oliveira CS, Perroni FT, Nascimento SCA, Pareto JR RC, apresentado no XLIX Congresso Brasileiro de Cardiologia, Belo Horizonte - 1993.
8. Prêmio Manuel Saragosa concedido ao melhor trabalho de Hipertensão Arterial no valor de US\$ 3.500,00 ao trabalho: "Participação precoce do ventrículo esquerdo no processo inicial da hipertensão arterial em adolescentes, Estado do Rio de Janeiro, de autoria de Brandão AA, Brandão AP, Pozzan R, Albanesi F² FM, apresentado no XLIX Congresso Brasileiro de Cardiologia, Belo Horizonte - 1993.

NOTICIÁRIO

· **Novembro 1993 - Dias 5 e 6**

I JORNADA DE CARDIOLOGIA DO PRONTOCOR

Conferências, Mini-Conferências e Mesas Redondas sobre Cardiologia de Urgência.

Local: Hotel Rio Atlântica

Av. Atlântica, 2964 - Copacabana

Rio de Janeiro

Coordenação Executiva: Sueli Santos

Rua Alcindo Guanabara, 24/1601 - RJ

Tel: (021) 262.6831 ou 220.7730 (SOCERJ)

· **Maio 1994 - Dias 18 a 21**

XI CONGRESSO DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.

Será realizado no Centro de Convenções do Hotel Nacional - Rio

Coordenação Executiva: Sueli Santos

Rua Alcindo Guanabara, 24/1601 - RJ

Tel: (021) 262.6831 ou 220.7730 (SOCERJ)

· **Agosto 1994 - Dias 21 a 26**

CONGRESSO MUNDIAL DE FÍSICA MÉDICA E ENGENHARIA BIOMÉDICA, RJ.

Será celebrado no Rio de Janeiro. O prazo para entrega de Resumos de Trabalhos é até 20.12.93, cujos formulários deverão ser solicitados à Secretaria Geral do Congresso, situada à Rua do Ouvidor, 60/414 - Cep 20040-030 - Rio de Janeiro - Tel: (021)224. 6080 - Fax: (021) 231.1492.

· **Outubro 1994 - Dias 10 e 11**

7th OF THE INTERNATIONAL CARDIAC DOPPLER SOCIETY

Será realizado no Rio de Janeiro, sob a presidência do Dr. João Renato Côrtes.

Informações: PRO ECHO

Rua Visconde de Pirajá, 330 Gr. 1207 - RJ

Tel: (021) 227.5588 ou 227.4886

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

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

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

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

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

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

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 , Universidade. Ano: Página específica para referência.

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

1.14 - Resumos de Congresso: igual ao item 1.8, acrescentando-se Supl. 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 ANGI PRESS 25 mg contém:

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

Cada comprimido de ANGI PRESS 50 mg contém:

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

Cada comprimido de ANGI PRESS 100 mg contém:

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

Farmacocinética

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

Deve-se ter cautela ao se administrar conjuntamente com agentes antiarrítmicos classe 1, como a 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 hemodiálise devem receber dose suplementar após cada sessão de diálise e isto deve ser feito sob supervisão hospitalar, uma vez que quedas acentuadas de pressão sanguínea podem ocorrer.

SUPERDOSE

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

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

e/ou hipoglicemia.

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

O atenolol pode ser removido da circulação por hemodiálise.

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS-1213.0024

Resp.Téc.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



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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

O produto modifica a taquicardia da hipoglicemia.

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

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

contida no produto raramente causa problemas.

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

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0188

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0011-88

Indústria Brasileira



(4cdrco1)



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

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÕES

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

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

USO PEDIÁTRICO

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

A dosagem deve ser ajustada segundo as necessidades do paciente.

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CORDAREX 2,5 mg Besilato de Amlodipina

Comprimidos

Biosintética

Contém 20 comprimidos.

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina3,47 mg

(equivalente a 2,5 mg de Amlodipina base)

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORDAREX 5 mg Besilato de Amlodipina

**Comprimidos
Biosintética**

Contém 10 ou 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina6,94 mg

(equivalente a 5 mg de Amlodipina base)

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

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

Contém 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina13,89 mg

(equivalente a 10 mg de Amlodipina base)

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS-1.1213.0010

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



(4crsco1)



CORUS
Losartam
25 mg e 50 mg
Comprimidos

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:

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

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

aumentam a eliminação de sódio.

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

CORUS 25 mg

Losartam

Comprimidos revestidos

Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam25 mg

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORUS 50 mg

Losartam

Comprimidos revestidos

Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam50 mg

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

MS-1213.0179

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



Cuidados pela vida

(4crhco1)



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

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

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

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar longe do calor excessivo e da umidade.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS - 1213.0195

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - S.P.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2dsgca1)



DISGREN®
TRIFLUSAL

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Cápsulas. Embalagens com 20 cápsulas de 300 mg.

USO ADULTO

Composição

Cada cápsula contém:

Triflusal.....
300 mg

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**Gravidez**

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

Incompatibilidades

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

SUPERDOSE

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

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

Manter o equilíbrio eletrolítico. Instalar tratamento sintomático.

DISGREN®**Triflusal****USO ADULTO**

Contém: 20 cápsulas

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

Cada cápsula contém:

Triflusal.....300mg

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



Cuidados pela vida

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

interrupção do diurético.

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

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

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

Achados laboratoriais

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

EUPRESSIN 5mg Maleato de Enalapril

Comprimidos
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

EUPRESSIN 10mg Maleato de Enalapril

Comprimidos
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

(cód. 2ephco1)

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

10/25mg e 20/12,5mg

Comprimidos

Uso Adulto

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

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

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 10/25 mg contém:

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

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

Cada comprimido de 20/12,5 mg contém:

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

EUPRESSIN-H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) é uma combinação de um inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (Maleato de Enalapril) e um diurético (Hidroclorotiazida). O sal Maleato de Enalapril é um derivado de dois aminoácidos, L-alanina e L-prolina. Após administração oral, o Enalapril é rapidamente absorvido e, a seguir, hidrolizado a enalaprilato, que é um inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) altamente específico, de longa ação e não sulfidrílico. Pode ser usado isoladamente como terapia inicial ou associados a outros anti-hipertensivos, particularmente os diuréticos. O Enalapril inibe a formação de Angiotensina II, um potente vasoconstritor (substância que diminui o calibre dos vasos sanguíneos e aumenta a pressão arterial), que também estimula a secreção de aldosterona (substância responsável pela retenção de água e sódio no organismo). Portanto, a inibição da ECA resulta em um nível plasmático diminuído de Angiotensina II, e como consequência, leva à uma diminuição da atividade vasopressora e diminuição da secreção da aldosterona (o que pode resultar em discreto aumento nos níveis séricos 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 fórmula e também nos pacientes com história de edema angioneurótico relacionado ao tratamento com inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina. Devido a presença de Hidroclorotiazida em sua formulação, este produto está contra-indicado em pacientes com anúria ou hipersensibilidade à drogas derivadas das sulfonamidas. É contra-indicado o uso dos inibidores da ECA (classe de drogas da qual pertence o Maleato de Enalapril) durante a gravidez e lactação. Veja também: PRECAUÇÕES

PRECAUÇÕES

Hipotensão e desequilíbrio hidro-eletrolítico

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

Deterioração da Função Renal

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

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

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

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

Cirurgia/Anestesia

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

Efeitos Metabólicos e Endócrinos

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

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

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

Hipersensibilidade/Edema Angioneurótico

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

Uso na Gravidez

É contra-indicado o uso de EUPRESSIN H em grávidas

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

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

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

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

Lactação

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

Uso Pediátrico

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

Uso em Idosos

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potássio Sérico

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

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

Lítio

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

Outros Agentes Anti-hipertensivos

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

Álcool, Barbitúricos ou Narcóticos

Pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

Aminas Vasopressoras (por exemplo: adrenalina)

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

Antiinflamatórios Não Esteróides

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

Ainda menos comuns foram os seguintes eventos listados por sistema:

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

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

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

RESPIRATÓRIO: dispnéia - tosse.

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

Hipersensibilidade/Edema angioneurótico:

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

Efeitos Laboratoriais:

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

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

Hipertensão Arterial

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

Terapia Diurética Anterior

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

Posologia na Insuficiência Renal

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Laboratórios Biosintética Ltda

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira





MINOR 20 mg - Comprimidos

Lovastatina

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 20 mg. Embalagem com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de MINOR Lovastatina 20 mg contém:

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

|USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

rapidamente hidrolisada para o hidróxiácido aberto, um inibidor competitivo da 3-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 lípidos 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

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

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

SUPERDOSE

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

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

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



Miodaron

MIODARON

Amiodarona

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos: Embalagem com 20 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

Cloridrato de amiodarona 200 mg
excipiente q.s.p. 1 comprimido

Cada ampola contém:

Cloridrato de amiodarona 150 mg
Veículo q.s.p. 3 ml

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- . Este medicamento destina-se ao tratamento da angina do peito e das arritmias cardíacas (taquicardias, palpitações).
- . Informe seu médico se durante o tratamento houver ocorrência de gravidez.
- . Se você sofre de tiróide, informe seu médico.
- . Conservar o medicamento bem fechado, protegido do calor, luz e umidade.

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

. Use este medicamento sempre sob prescrição médica.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

MIODARON (amiodarona) quimicamente é o cloridrato de 2-butil-3-[3,5-diiodo-4-(e-dietilaminoetoxil)-benzoil] benzofurano. É o medicamento mais potente e eficaz empregado atualmente no tratamento das arritmias cardíacas e nos estados anginosos crônicos. Experimentações farmacológicas mostram que miodaron possui ação antiarrítmica de amplo espectro, atuando diretamente nos processos metabólicos da célula cardíaca. As ações básicas da amiodarona consistem principalmente em, aumento do fluxo coronariano, sem aumento do trabalho cardíaco, redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio, antagonismo a vários efeitos das catecolaminas e a estimulação simpática. miodaron proporciona um controle contínuo e eficaz das crises de arritmias associadas às mais variadas cardiopatias.

O efeito antiarrítmico protege o anginoso contra eventuais aparições de arritmias, fator de risco importante nos enfermos coronarianos. miodaron constitui-se num excelente medicamento profilático para evitar ou diminuir o aparecimento das crises anginosas. No entanto, não é aconselhado seu uso no tratamento de emergência da angina de peito. A eficácia clínica de miodaron está diretamente relacionada às propriedades eletrofisiológicas e, ainda, à larga margem de segurança e a seu efeito cumulativo. Esta última propriedade libera o paciente de um horário rígido e, após a interrupção do tratamento, um efeito remanescente perdura por um período de 10 a 28 dias.

INDICAÇÕES

Antiarrítmico: Extra-sístoles ventriculares e supraventriculares, flutter atrial, fibrilação atrial paroxística, extra-sístoles ventriculares da doença de Chagas, taquicardia ventricular e outras afecções associadas à excitabilidade cardíaca aumentada.

Antianginoso: Angina do peito crônica estável ou instável com ou sem alteração do

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

CONTRA-INDICAÇÕES

Bradicardias 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 amiodaron comprimidos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(cod. Nifelat)

**NIFELAT**

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

USO ADULTO**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Cápsulas 10/25 mg - Caixas com 28 unidades.

Cápsulas 20/50 mg - Caixas com 28 unidades.

COMPOSIÇÃO

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

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

USO ADULTO**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS**MODO DE AÇÃO**

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

A associação do Atenolol e Nifedipina produz efeitos antianginosos superiores aos

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

INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial e/ou insuficiência coronariana.

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

O uso de **NIFELAT** não é recomendado ou deve ser feito com muita cautela em pacientes com angina pectoris severa e/ou estenose importante dos três vasos coronários.

Em pacientes portadores de doenças respiratórias obstrutiva um eventual broncoespasmo ocorrido com o emprego de **NIFELAT** pode ser rapidamente eliminado com broncodilatadores habituais como salbutamol, fenoterol ou isoprenalina.

Devido à ação hipotensora do medicamento a capacidade de reação pode variar individualmente, fato que deve ser considerado ao dirigir veículos ou operar máquinas, em especial no início do tratamento.

Não administrar doses superiores a 75 mg de Atenolol em casos de insuficiência renal com clearance de creatinina inferior a 50 ml/min.

Não existe ainda suficiente experiência sobre o uso da associação Nifedipina e Atenolol em pacientes com insuficiência renal severa.

Deve ser introduzido somente após compensação em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.

O tratamento não deve ser descontinuado abruptamente. Em caso de cirurgia, concomitante com o tratamento com **NIFELAT**, deve-se tomar cuidado com agentes anestésicos, tais como: éter, ciclopropano e tricloroetileno.

Se ocorrer dominância vagal a atropina (injeção de 1 a 2 mg por via intravenosa) pode corrigi-la.

USO NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pode ocorrer potencialização da ação hipoglicêmica da insulina e antidiabéticos orais, e mascaramento de sintomas hipoglicêmicos.

Com o uso concomitante de reserpina, alfa metildopa, clonidina, guanetidina pode ocorrer acentuada redução tensional e da frequência cardíaca. Se **NIFELAT** e clonidina forem administrados concomitantemente, a clonidina não deve ser descontinuada antes que o uso de **NIFELAT** tenha sido interrompido por vários dias.

NIFELAT deve ser administrado com cautela em pacientes que fazem uso de digitálicos e/ou diuréticos, pois tanto os digitálicos como o Atenolol diminuem a condução AV. Quando a Nifedipina é administrada com digoxina ocorre aumento dos níveis de digoxina, podendo ocorrer exacerbação de efeito.

Quando Atenolol é administrado com vasoconstritores (p.e.: adrenalina, anfetamina, fenilefrina) pode ocorrer hipertensão severa.

O uso de beta-bloqueadores e relaxantes musculares (p.e.: meprobamato, fenilpropilcarbamato, cloroxazona) pode gerar potenciação do atenolol.

Os sais de alumínio (p.e.: hidróxido de alumínio), a colestiramina e o colestipol podem diminuir a absorção dos beta-bloqueadores.

Certas drogas como a fenitoína, a rifampicina e o fenobarbital, bem como o fumo, induzem as enzimas de biotransformação hepática e podem reduzir as concentrações

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

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0047

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira (made in Brazil)



NITRECORD

NITRECORD 10 e 20 mg - comprimidos

NITRENDIPINA

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 10 mg: caixas com 30 comprimidos.

Comprimidos 20 mg: caixas com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido **NITRECORD** 10 mg contém:

Nitrendipina 10 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido **NITRECORD** 20 mg contém:

Nitrendipina 20 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- . Este medicamento destina-se ao tratamento da hipertensão arterial.
- . Conserve o medicamento sempre em lugar seco e escuro.

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

- . Informe ao médico se durante o tratamento houver ocorrência de gravidez.
- . Use este medicamento sempre sob prescrição médica e informe-o caso apareçam reações desagradáveis. Seja cuidadoso ao dirigir ou operar máquinas.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

Manifesta efeito máximo dentro de quatro horas.

Liga-se fortemente (98%) às proteínas plasmáticas. Apresenta meia-vida entre 12 e 24 horas.

Concentração plasmática e meia-vida de eliminação aumentam nos pacientes com doença hepática.

Sofre biotransformação hepática extensa, por desidrogenação a análogo da piridina, cisão dos grupos éster por hidrólise a ácidos carboxílicos e hidroxilação dos grupos metílicos com conjugação subsequente na bile.

Aproximadamente 11% de uma dose são excretados pela urina e 77% pelas fezes como metabólitos polares inativos, 96 horas após administração da dose oral; menos de 0,1% é eliminado na forma inalterada pela urina.

Depuração 81 a 87 l/h.

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

Deve-se reduzir a dose nos idosos, na insuficiência hepática e nos hipertensos já tratados com outros anti-hipertensivos.

Não se recomenda o uso pediátrico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ocorrem predominantemente no início do tratamento e geralmente são leves e transitórias (cedem sem a necessidade de interrupção do tratamento). Cefaléia, flush e sensação de calor podem ocasionalmente ocorrer em consequência do importante efeito vasodilatador da nitrendipina. É também responsável pelo edema dos membros inferiores, decorrente da dilatação dos vasos, e não de uma descompensação cardíaca ou insuficiência renal.

Em casos isolados, foram observadas náuseas, tontura, cansaço, reações cutâneas e palpitações. Dores torácicas (sob certas circunstâncias tipo anginosa) podem desenvolver-se em casos extremamente raros, 15 a 30 minutos após a administração de nitrendipina e impõem a suspensão do tratamento.

Em tratamento prolongados poderão surgir cefaléias e ligeiras palpitações que cedem sem a necessidade de interrupção do tratamento. Em doses elevadas **NITRENCORD** pode originar um aumento da frequência e débito cardíaco.

A interrupção abrupta do tratamento pode causar o efeito rebote.

POSOLOGIA

A dosagem deve ser orientada de acordo com a gravidade da doença em cada caso individual. Recomenda-se iniciar o tratamento com 10 ou 20 mg pela manhã, após o jejum. Se o efeito anti-hipertensivo não for satisfatório, a dose poderá ser aumentada para até 40mg, divididos em duas tomadas, pela manhã e à noite.

Aumentos maiores da dose são perfeitamente possíveis, embora, em vista dos efeitos colaterais que possam ocorrer (no caso de ingestão de doses excessivamente altas), seja preferível associar a nitrendipina com outras drogas anti-hipertensivas, como beta-bloqueadores. As contra-indicações relativas a estas substâncias devem ser lembradas. Entre 2 e 4 semanas é freqüentemente possível reduzir a dosagem.

Em casos de reações adversas severas, preconiza-se a administração lenta, sob vigilância.

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

Idosos: as dosagens podem ser reduzidas, especialmente em pacientes com função renal comprometida. Pacientes idosos podem responder a doses de 5 a 10 mg.

Insuficiência renal: recomenda-se que a dose seja ajustada nos casos de grave insuficiência renal.

SUPERDOSAGEM

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICAS

MS-1213.0043

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06|

Indústria Brasileira



Cuidados pela vida

(20xrco1)

OXCORD - R

OXCORD RETARD

Nifedipina
20 mg
Comprimidos revestidos
Uso adulto

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de OXCORD Retard 20 mg contém:

Nifedipina 20 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

(Excipientes: amido, lactose, eudragit, encompress, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio e estearato de magnésio e polycoat)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

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

Ação esperada do medicamento : Oxcord retard está indicado para o tratamento da hipertensão arterial, na doença arterial coronariana e para a angina crônica estável.

Cuidados de armazenamento : Conservar ao abrigo do calor excessivo (até 25C), da umidade e da luz.

Prazo de validade : 3 anos. Não use o medicamento se o seu prazo de validade estiver vencido, o que pode ser verificado na embalagem externa do produto.

Gravidez e lactação : Oxcord retard **não** deve ser utilizado durante a gravidez e na lactação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez, ou se estiver amamentando na vigência do tratamento ou após o seu término.

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

Interrupção do tratamento : Geralmente, não há cuidados especiais para a interrupção do tratamento, porém, recomenda-se a redução gradual das doses. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas : Embora ocasionais, podem ocorrer no início do tratamento: cefaléia, rubor facial, sensações de pressão na cabeça e/ou calor no rosto, edema nos membros, náuseas, vertigens e mal-estar gástrico que geralmente, desaparecem com o transcorrer do tratamento ou que desaparecem com a interrupção deste. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Contra-indicações e Precauções : Conhecida alergia a nifedipina, infarto agudo do miocárdio, problemas valvulares cardíacos, angina progressiva e angina pós-infarto, queda significativa da pressão, durante a gravidez e lactação.

No início do tratamento ou durante a mudança de doses pode ocorrer redução da capacidade de dirigir ou de operar máquinas.

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

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Mecanismo de ação:

OXCORD (nifedipina), é um derivado diidropiridínico, que inibe o influxo do íon cálcio através da membrana celular, nas células musculares lisas vasculares e no músculo cardíaco (também chamado de bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista de cálcio).

A liberação da substância ativa no organismo de forma prolongada permite a manutenção de níveis constantes de sua atividade, com administrações a intervalos de até 12 horas. O mecanismo pelo qual a nifedipina reduz a pressão arterial, envolve a vasodilatação arterial periférica e conseqüentemente a redução na resistência vascular periférica, cujo aumento é a causa fundamental

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÃO

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

A dose deve ser ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente. Porém, recomenda-se iniciar o tratamento com um comprimido de 20 mg/dia a cada 12 horas.

Se doses diárias mais elevadas forem necessárias, pode-se aumentar a dose diária de Oxcord retard para até 3 comprimidos de 20mg/ dia tomados em intervalos de 8 horas.

SUPERDOSE

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0016

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mario Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



nicotinell TTS®

S(-)-nicotina

TERAPIA AUXILIAR NO ABANDONO DO TABAGISMO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

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

USO ADULTO

MODO DE AÇÃO

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

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

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

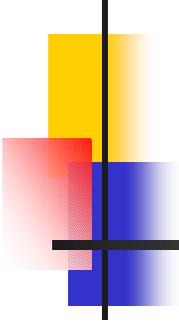
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

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





FEMADE TECNOLOGIA

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

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

Médica

Ensino

Financeira

Comercial



Qualquer dúvida na utilização
Deste produto favor contactar-nos

Telefone: 556-2149

556-3671

557-3815

E-mai: femaderj@iis.com.br

lborges@femade.com.br

Solicite uma visita para demonstração