

**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, 4

ISSN 0104-0758

IMPRESSA NO BRASIL - PRINTED IN BRAZIL

Tiragem: 9.000 exemplares

REVISTA DA SOCERJ - (Rev. SOCERJ)

ARTIGOS ORIGINAIS - ORIGINAL ARTICLES

ELETROCARDIOGRAFIA DE ALTA RESOLUÇÃO - ANÁLISE CRÍTICA DOS RESULTADOS. 164

High resolution electrocardiography - Critical analysis of results.

Angela Molina Cesta, Sílvia H. Boghossian, Paulo A.G. Alves, Ivan Gonçalves Maia.

Em 90 pacientes são analisados 3 parâmetros de anormalidade, havendo entre eles diferenças estatísticas significativas no grau de positividade do exame.

AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM PRESSÃO ARTERIAL LÍMITROFE E LEVEMENTE AUMENTADA PELO TESTE ERGOMÉTRICO. HÁ INFLUÊNCIA DO CICLO CIRCADIANO? 167

Assesment of patients with boundary and slightly increased blood arterial pressure by treadmill exercise testing: Is there influence of the circadian cycle?

Eduardo Corrêa Barbosa, Marcos Aurelio Brazão de Oliveira, Mauricio Bravo de Oliveira, Adilson Aló, Geraldo de Souza Pereira Lima.

Possibilidade de influência do ciclo circadiano nos valores da pressão arterial no teste ergométrico realizado pela manhã ou à tarde.

CARDIOMIOPATIA DILATADA SURGINDO APÓS CONSUMO ABUSIVO DE COCAÍNA. 170

Dilated cardiomyopathy arising after cocaine abuse.

Francisco Manes Albanesi Filho, Marcia Bueno Castier, José David Aron Diamant, Luiz Tadashi Nakamura.

São 3 casos de cardiomiopatia dilatada ocasionada por abuso de cocaína, nicotina e maconha.

PERICARDIOCENTESE GUIADA PELA ECOCARDIOGRAFIA BIDIMENSIONAL. 176

Pericardiocentesis guided by two-dimensional echocardiography.

Antonio Carlos Worms Till, Francisco Manes albanesi Filho, Regina Buarque Bisaglia.

Demonstra-se a eficácia, segurança e viabilidade da pericardiocentese guiada pelo ecocardiograma bidimensional em 30 procedimentos.

ATUALIZAÇÃO-UPDATE

O IMPACTO DA ABLAÇÃO COM RADIOFREQUÊNCIA COMO TERAPIA DAS ARRITMIAS. 184

Treatment of cardiac arrhythmias by radiofrequency ablation technique: The impact of the new therapy.

Fernando E.S. Cruz Filho, Marcio Fagundes, Sílvia H. Boghossian, Lutgarde Vanheusden, Ivan G. Maia.

Trabalho de revisão sobre a mais atual metodologia para tratamento de arritmias refratárias a drogas anti-arrítmicas.

PONTE MIOCÁRDICAS: SIMPLES VARIAÇÕES ANATÔMICAS OU INDICAÇÃO CIRÚRGICA? 192

Are the myocardial bridges anatomic variations or indications for surgical treatment?

Rodrigo Siqueira Batista, Luiz Eduardo Menezes Quintas, Carlos André Caheté Batista, Celso Mendonça Batista.

Discute-se a função das pontes miocárdicas, até onde são formas anatomicas ou prejudiciais à irrigação miocárdica.

ESTUDO MORFOLÓGICO

ESTEREOLOGIA DOS CAPILARES DO MIOCÁRDIO NO PERÍODO PERINATAL.

196

Stereology of the capillares of the myocardium in the perinatal period.

Veronica Clemente Villar, Sonia Regina Jurado, Carlos Alberto Mandarim-de-Lacerda.

Observações revelam serem os capilares miocárdicos maiores e de maior volume no período pré-natal em animais de laboratório.

NOTICIÁRIO

200

ÍNDICE REMISSIVO POR AUTORES

201

ÍNDICE REMISSIVO POR ASSUNTOS

202

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

203

SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

DIRETORIA

Presidente: Francisco Manes Albanesi Filho

1º Vice-Presidente: Stans Murad Neto

2º Vice-Presidente: Edson Peralva Barbirato

3º Vice-Presidente: Félix Elias Barros Chalitta

1º Secretário: Salvador Serra

2º Secretário: Cláudia C. Escosteguy

1º Tesoureiro: Pedro Di Marco da Cruz

2º Tesoureiro: Luiz Antonio de A. Campos

Presidente da Comissão Científica: Sérgio E. Kaiser

Presidente Com. Medic. Preventiva e Social: Jorge Gomes

Editor da Revista da SOCERJ: Paulo Ginefra

Conselho Editorial: Astolfo Serra

Claudio Gil Soares de Araújo

Dany David Kruczan

Eduardo Bastos

Evandro Tinoco Mesquita

Márcia Castier

Martha Maria Savedra

Paulo Moura

Roberto Bassan

Conselho Fiscal: Antonio Carlos Worms Till

Odilon Nogueira Barbosa

Renato Cortes Lacerda

Suplentes: Esmeralci Ferreira

Maria de Lourdes Montedônio Santos

Ricardo Maia Coelho

Comissão Científica: João de Deus e Brito

Jocelino Peregrino Soares

Jorge A. B. Sekeff

José E. Assad

Luiz Augusto de F. Pinheiro

Luiz Maurino Abreu

Marcelo W. 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

O presente número da Revista da SOCERJ enfoca em primeiro lugar, os resultados da experiência obtida pelo grupo do Hospital Prócardíaco em 90 casos em que se fez o eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR). De três variáveis com critérios de anormalidade, seus autores encontram pacientes com duas e até com uma variável apenas, criando nestes últimos, imagens de falso-negativos, o que tem sido demonstrado também por outros autores. Por estes dados o grupo propõe que se estabeleçam um número mínimo de variáveis anormais para se definir um teste positivo.

O interessante trabalho sobre os valores da pressão arterial durante o teste de esforço em pacientes que fizeram o exame pela manhã ou à tarde, demonstra a influência do ciclo circadiano sobre os resultados, questionando-se sobre a conveniência de se ajustar um horário adequado para a realização do teste ergométrico em pacientes hipertensos. Outros dois artigos originais de grande interesse são os que se referem ao abuso de cocaína, maconha e fumo com substrato para o desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada e o emprego do ecocardiograma bidimensional como guia para pericardiocentese.

Dois artigos de atualização enfocam temas de grande interesse: o primeiro, sobre a mais recente tecnologia para tratamento de arritmias cardíacas refratárias a droga anti-arrítmicas, que é a ablação elétrica por radiofrequência.

O outro, refere-se a controvérsia sobre as pontes miocárdicas e sua abordagem. E, por último, um estudo morfológico em animais de laboratório, demonstra anatomicamente o maior volume de capilares no período pré-natal.

Este número completa assim, o volume 6 da Revista da SOCERJ agora com seus índices remissivo por autores e portemas, na qual pudemos reunir em 1993, trabalhos de alto nível e das mais diversas instituições da Cardiologia do nosso Estado.

Mas não consideramos estes eventos como missão cumprida: a Revista da SOCERJ, às vésperas de sua indexação agora no Index Latino-americano, espera receber o apoio de todos os colegas com o objetivo de melhorar cada vez mais seu órgão representativo.

PAULO GINEFRA
Editor

ELETROCARDIOGRAFIA DE ALTA RESOLUÇÃO. ANÁLISE CRÍTICA DOS RESULTADOS.

Angela Molina Costà, Silvia H. Boghossian,* Paulo A.G. Alves, Ivan Gonçalves Maia.

Rio de Janeiro

RESUMO

A partir da análise de 90 eletrocardiogramas de alta resolução, os autores estabeleceram em estudo estatístico, as diferenças no grau de positividade dos exames, em função do número de variáveis consideradas anormais. Os critérios de anormalidade foram estabelecidos em função da presença de três parâmetros alterados, no mínimo dois ou um, dos três analisados (voltagem média do final da ativação ventricular, duração total dos sinais de baixa amplitude e duração total do complexo QRS). Observaram diferenças estatísticas significativas nos resultados, indicando haver necessidade de se estabelecer o número mínimo de variáveis anormais, para a definição de um teste positivo. Essas correções permitirão que os resultados sejam universalizados.

Palavras-chave: eletrocardiografia de alta resolução, variáveis anormais, teste positivo.

SUMMARY: SIGNAL AVERAGING ELETROCARDIOGRAPHY. CRITICAL ANALYSIS OF RESULTS.

According to the number of abnormal variables, from 90 high Resolution ECG, the authors established differences in the degree of positiveness of the test.

The presence of three, two or one abnormal value among the three analysed (RM,LAS,QRS duration) were considered abnormal.

Statistically significant differences were observed in the results, showing the necessity to universalize the results by establishing the minimal number of abnormal variables to define a positive test.

Key-Words: signal averaging electrocardiography, abnormal variables, positive test.

Hospital Pró-Cardíaco - Pró-Ritmo

* Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ, Rio de Janeiro,RJ.

Endereço para correspondência:

Drª Angela Molina Costa

Rua Dona Mariana, 219 - Botafogo

22280-020 - Rio de Janeiro/RJ

Recebido: 25/08/93

Aceito: 30/09/93

INTRODUÇÃO

Eletrocardiografia de alta resolução (ECGAR), tem sido utilizada para a detecção de potenciais elétricos tardios anormais no final dos complexos QRS promediados. Apesar de forçar-tarefas, terem estabelecido os valores normais para as variáveis obtidas no exame, não existem ainda critérios definitivos de quantas deverão encontrar-se alteradas para definição de um teste anormal.

O presente estudo teve por finalidade, estabelecer um confronto estatístico, em função do número de variáveis alteradas, em exames considerados positivos, discutindo-se as conseqüência de tais resultados, independentes do seguimento clínico dos pacientes.

CASUÍSTICAS E MÉTODO

Foram analisados um total de 90 exames consecutivos, pertencentes a igual número de pacientes. Idade média de 53 ± 18 anos, sendo 54 pacientes do sexo masculino e 36 feminino. Todos encontravam-se em ritmo sinusal e sem distúrbios da condução intraventricular. Trinta e sete pacientes tinham cardiopatia isquêmica, 30 com arritmia ventricular idiopática, 13 com miocardiopatias, 3 com histórias de síncope, 3 com prolapso da válvula mitral, um com pré-excitação ventricular e 3 sem arritmias e coração estruturalmente normal.

ECGAR foi obtida em computador 386, com programa da Corazonix Predictor II. Entre 300 a 500 complexos QRS foram promediados através das derivações ortogonais X, Y, Z, com análise do QRS filtrado final (raiz quadrada de $X_2 + Y^2 + Z^2$). Filtragem de 40 Hz e ruído final de 0.3 Uv; ganho de 2000 4000. Considerou-se os seguintes parâmetros para estudo; voltagem média (VM) dos 40 msterminais do QRS filtrado (normal $>20\mu V$), duração total dos sinais de baixa amplitude (SBA) inferiores a 40 Uv (normal <38 ms) e a duração total do complexo QRS (DQRS) filtrado (normal <114 ms). Foram quantificados os exames negativos e os considerados positivos com as três variáveis alteradas, no mínimo duas ou mais das três consideradas. Estabeleceu-se confronto estatístico dos resultados, aplicando-se o teste T de Student não pareado e qui-quadrado, considerando-se como significativo um valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Cinquenta dos 90 exames (55%) foram considerados negativos, apresentando as três variáveis normais. Média de VM de $51 \pm 28\mu V$; média dos SBA de 24 ± 8.0 ms e da DORS de 96 ± 1.0 ms. exames anormais com as três variáveis alteradas foram observados em 19/90 casos

(21%) com média de VM de 9 ± 5.0 Uv, dos SBA de 54 ± 13.0 ms e da DORS de 131 ± 13.0 ms. Exames positivos com um mínimo de duas variáveis alteradas ocorreu em 13/90 testes (15%), com média de VM de 14 ± 5.0 Uv, dos SBA de 42 ± 6 ms e da DORS de 108 ± 9 ms. Exames positivos com uma variável alterada ocorreu em 8/90 pacientes (9%), com VM média de 35 ± 24 Uv; SBA médio de 31 ± 6 ms e DORS média de 117 ± 5 ms. Nos exames positivos com duas variáveis alteradas, a VM e os SBA encontravam-se alterados em 11 pacientes (85%), VM e DORS em um paciente (7,5%) e os SBA e DORS em um paciente (7,5%). Nos exames com um parâmetro alterado, a VM foi responsável pela anormalidade do exame em 3 pacientes (38%) e a DORS em 5 pacientes (62%). A análise comparativa inter-grupos foi estatisticamente significativa, com $p < 0.001$. A figura 1 nos mostra em gráfico os valores observados.

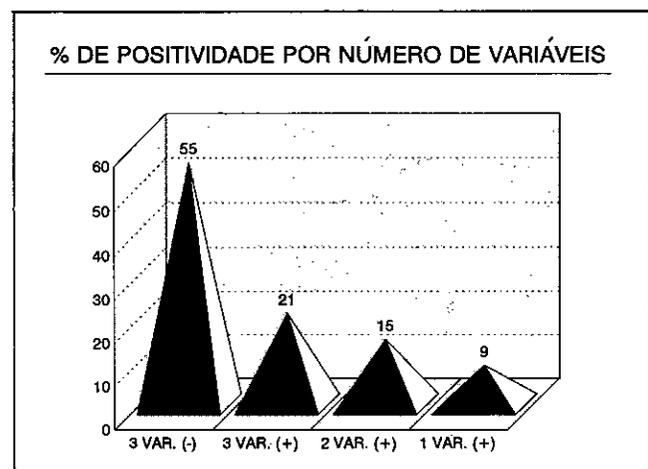


FIGURA 1 - Gráfico dos resultados, considerando o número de variáveis positivas

COMENTÁRIOS

Os critérios de positividade do ECGAR estão parcialmente estabelecidos, inclusive variando em função do tipo de filtragem utilizada. Nos parece muito importante, estabelecer o número de variáveis alteradas para definição de um exame anormal. Trabalhos de literatura têm usado números distintos⁴ para estabelecimento de um exame positivo, impossibilitando comparações, confrontos ou meta-análises. Nossos resultados demonstram de forma insofismável, as fortes influências determinadas pelo número de variáveis anormais, na caracterização de um teste positivo. Variaram de 9 a 21%, com expressiva significância estatística. VM e SBA foram os parâmetros mais freqüentemente alterados, sendo esses resultados discordantes dos da literatura⁵, que demonstram ser a DORS o mais habitualmente

anormal e teoricamente mais sensível. Não temos nenhuma explicação para justificar as diferenças nos achados. Em recente publicação, Malik e Col, analisaram o ECGAR de 332 pacientes, comparando diferentes critérios, quanto ao valor e número de variáveis alteradas, na definição da presença de SBA anormais e as respectivas sensibilidades e especificidades. Concluíram que a DORS era o preditor mais importante da ocorrência de eventos arrítmicos e que o diagnóstico de positividade no pós IAM deveria requerer a presença de duas ou mais variáveis anormais. Diferentes critérios poderiam ser utilizados no pós IAM, para minimizar os resultados falsos-negativos e falsos-positivos. Esses dados mostram a preocupação dos diversos autores que trabalham com ECGAR, de definirem da forma mais correta possível a anormalidade do exame, o tornando mais sensível, específico e com valores preditivos, especialmente o positivo, mais adequados.

Em resumo, demonstramos no presente estudo, ser necessária uma revisão dos critérios de anormalidade do ECGAR, para tornar seus resultados universais, com estabelecimento de um número mínimo de variáveis alteradas, necessárias para uma precisa definição da existência de sinais de baixa amplitude anormais no final da ativação ventricular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simson MB: Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation*, 1981;64:235.
2. Breithardt G; Cain ME; El-Sherif N; Flowers NC; Hombach V; et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using High-Resolution or Signal-Averaged Electrocardiography. A statement by a Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:999
3. Caref EB; El-Sherif N: Role of filtering in the analysis of Signal Averaged Electrocardiogram. In *High-Resolution Electrocardiography*. Ed. El-Sherif N; Gioia T. Futura, Mount Kisco NY, 1992 p.67
4. Gomes JA; Winters SL: Late potential in the post-infarction period. In *High-Resolution Electrocardiography*. Ed. El-Sherif N; Gioia T. Futura, Mount Kisco, NY, 1992 p.371
5. Malik M; Odemuyiwa O; Poloniecki J; Kulawowski P; Farrel T; et al. Late potentials after acute myocardial infarction. Performance of different criteria for the prediction of arrhythmic complications. *Eur H Journal* 1992;13:599

AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM PRESSÃO ARTERIAL LÍMITROFE E LEVEMENTE AUMENTADA PELO TESTE ERGOMÉTRICO. HÁ INFLUÊNCIA DO CICLO CIRCADIANO?

Eduardo Corrêa Barbosa, Marcos Aurélio Brazão de Oliveira, Mauricio Bravo de Oliveira, Adilson Aló, Geraldo de Souza Pereira Lima.

Rio de Janeiro

RESUMO

O teste ergométrico é freqüentemente utilizado na avaliação de pacientes com hipertensão arterial (HA) lábil ou limítrofe. A presença de acentuada HA reativa ao esforço pode ter implicações no tratamento de prognóstico. Por outro lado estudos sobre ciclo circadiano demonstram que os níveis de pressão arterial (PA) tendem ao máximo no período da manhã. Com a finalidade de avaliar a possível influência circadiana na PA intra-esforço, selecionamos 100 testes ergométricos em pacientes com PA limítrofe ou levemente aumentada em repouso sendo que, 50 pacientes realizaram o exame entre 8 e 11 horas e outros 50 entre 16 e 19 horas. Variáveis que poderiam de forma independente afetar o comportamento da PA como raça, sexo, idade, peso e aptidão cardio respiratórias foram anuladas através de critérios de inclusão e exclusão. Os resultados demonstram não haver diferenças quanto a variação da PA sistólica. Contudo, em relação à PA diastólica houve significativa diferença entre os grupos matutino e vespertino com níveis médios intra-esforço de 92,6% versus 79,6 mmHg respectivamente. Dezesesseis (32%) pacientes com exames no período da manhã apresentaram elevação maior ou igual a 10 mmHg na PA diastólica enquanto que o mesmo só ocorreu 4% dos casos da tarde. Concluimos que na avaliação de pacientes com HA lábil ou limítrofe pela ergometria, deve ser observado a influência do horário na realização do teste.

Palavras-chave: hipertensão arterial, ciclo circadiano, teste ergométrico

SUMMARY: Assessment of patients with boundary and slightly increased blood arterial pressure by treadmill exercise testing: Is there influence of the circadian cycle?

The treadmill exercise testing is frequently used in the assesment of patients with variable or boundary arterial hypertension (AH). The presence of increased AH stressed by the exercise testing may have implications in the treatment and prognostic of the patients. On the other hand, studies about circadian cycle have demonstrated that levels of arterial blood pressure (BP) has tendency to reach elevated values at the morning. The purpose of this study is evaluate the possible circadian influence on the BP during the treadmill exercise testing. One hundred ergometric tests have been selected from patients with boundary or slightly elevated BP at rest. Fifty patients were submitted to exercise testing during the day between 8 a.m. and 11 a.m. and 50 patients between 4 p.m. and 7 p.m.. Variables like age, sex, race, weight, and cardiorespiratory ability, wich could change the behavior of the BP by any isolated way were eliminated by the inclusion or exclusion criteria. The results have demonstrated there were no differences in relation to changes of the systolic BP in both groups of patients. In contrast, there were significant differences on the diastolic BP levels during the stress testing, between patients of the morning period and the evening period, with averages of 92,6 mmHg versus 79,6 mmHg respectively. Sixteen patients (32%) of the morning period showed diastolic values equal to or greater than 10 mmHg, while in the evening period these values only occurred in 4% of the cases. We conclud that in assesment of patients with variable or boundary AH by exercise testing, the influence of the day time-table must be considered.

Key-Words: arterial hypertension, circadian cycle, exercise testing

Setor Médico - CA Tijuca - Divisão de Saúde - SESC/ARRJ
Dr. Eduardo C. Barbosa
Endereço para correspondência:
Rua Barão de Mesquita, nº 539
Rio de Janeiro/RJ

Recebido: 21/10/93
Aceito: 30/11/93

INTRODUÇÃO

O teste ergométrico é freqüentemente utilizado na avaliação de pacientes com hipertensão arterial (HA) lábil, limítrofe e leve. A identificação do comportamento hiperreator da pressão arterial (PA) parece possuir valor preditivo quanto a evolução da HA¹⁻². Por outro lado, a prova de tolerância ao esforço pode contribuir, como guia terapêutico, no tratamento farmacológico.

A partir da década de 60 a cronobiologia vem adquirindo grande importância³. Demonstrou-se influência do ciclo circadiano em diversos processos biológicos como excreção de 17 hidroxicorticosteróide, tonus simpático, agregabilidade plaquetária, fluxo respiratório, etc⁴⁻⁶.

O objetivo deste trabalho é avaliar se há influência do horário quando se utiliza o teste de esforço para estudo da PA.

CASUÍSTICAS E MÉTODOS

De 5420 testes de tolerância ao esforço realizados como pré-requisito para início de atividades físicas regulares, selecionou-se 100 exames de pacientes cuja PA, em repouso pré-teste, variou entre 85 e 95 mmhg para a diastólica e entre 130 e 160 mmhg para a sistólica.

As provas de esforço foram realizadas em esteira rolante, sob temperatura ambiente de 23 a 24°C, segundo protocolo de Bruce com testes máximos.

A seleção dos 100 casos foi consecutivos porém observando, além dos níveis de PA em repouso, os seguintes parâmetros de inclusão ou exclusão:

1. Idade entre 35 e 55 anos (inclusão);
2. Excluído pacientes com percentagem de gordura corporal superior a 24%;
3. Excluído pacientes com aptidão cardiorespiratória muito fraca ou excelente pela NYHA;
4. Excluído pacientes em uso de qualquer medicação de ação cardiovascular nos últimos 15 dias antes do teste;
5. Excluído pacientes que atingiram exaustão com queda da PA sistólica no pico do esforço.

Cinquenta indivíduos se submeteram ao teste no período de 8 a 11 (grupo I) e outros 50 no período de 16 às 19 horas (grupo II).

Para registro da PA foi utilizado aparelho de coluna de mercúrio fixado em suporte próprio. Todas as medidas, grupos I e II, foram aferidos por um mesmo profissional de enfermagem especialmente treinado para tal fim. As leituras foram orientadas para precisão de até 5 mmhg aproximando níveis intermediários para cima.

Os seguintes parâmetros foram avaliados nos 100 pacientes: sexo, raça, peso, altura, tempo de exercício, PA sistólica e diastólica no repouso e no pico máximo do esforço, variação da PA sistólica por MET e avaliação da PA diastólica.

Os resultados do grupo I foram comparados com os do grupo II utilizando teste t não pareado para comparação de médias e teste de qui quadrado.

RESULTADOS

A tabela I mostra a distribuição por média ou percentagem dos parâmetros sexo, idade, raça, peso, altura e tempo de exercício nos 50 pacientes de cada grupo.

Os resultados mostram não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos I e II quanto a análise destes parâmetros.

GRUPO I	SEXO		RAÇA		IDADE	PESO	ALTURA	min
	M	F	N	B	$\bar{X} \pm O$	$\bar{X} \pm O$	$\bar{X} \pm O$	$\bar{X} \pm O$
	42%	58%	18%	82%	47,5 a ± 5,9	66,2 KG ± 9,4	1,59,5m ± 8,1	7,9 ± 2,0
GRUPO II	46%	54%	20%	80%	44,8 a ± 5,8	65,1 Kg ± 9,2	1,59,8 m ± 11,8	8,0 ± 2,3
ESTATÍSTICA	NS		NS		NS	NS	NS	NS

TABELA I. Distribuição por sexo, raça, idade, peso, altura e tempo de exercício dos 50 pacientes de cada grupo.

A tabela II revela os níveis de PA em repouso e no esforço máximo bem como suas variações.

A PA sistólica em repouso foi discretamente maior nos pacientes do grupo II enquanto que a diastólica apresentou média levemente superior no grupo I.

	REPOUSO		ESFORÇO MÁXIMO			
	PA Sistólica	PA Diastólica	PA Sistólica	PA Diastólica	APS/met	APD
GRUPO I	135,8 ± 7,3	90,8 ± 2,5	189,6 ± 18,9	92,6 ± 11,9	6,8 ± 2,5	+1,9 ± 11,9
GRUPO II	140,0 ± 10,15	89,8 ± 2,2	190,7 ± 18,7	79,6 ± 9,9	6,24 ± 2,4	-10,3 ± 9,4
ESTATÍSTICA	t calc 2,38 p < 0,05	t calc 2,12 p < 0,05	NS	t calc 19,6 p < 0,0001	NS	t calc 6,7 p < 0,001

TABELA II. Níveis de PA em repouso e no esforço máximo nos 50 pacientes de cada grupo.

A PA sistólica no esforço máximo bem como sua variação por MET não apresentou diferença entre ambos os grupos. Contudo, a PA diastólica foi significativamente maior no grupo I em relação ao II (92,6 versus 79,6 mmhg). A maioria dos pacientes com teste no período vespertino obteve queda da PA diastólica durante o exercício (redução média de 10,3 mmhg) enquanto que nos exames matutinos, a maioria obteve elevação ou não alteração da PA diastólica com o esforço (em média ocorreu elevação de 1,9 mmHg). Dezesesseis (32%) pacientes do grupo I apresentaram durante o esforço elevação igual ou superior a 10 mmhg na PA diastólica, enquanto que o mesmo fato só ocorreu em dois (4%) casos do grupo II.

COMENTÁRIOS

A variação da PA durante o esforço pode ser útil na avaliação de diversos aspectos clínicos ou hemodinâmicos como função ventricular, resistência vascular periférica e evolução clínica para HA mantida^{2,7-8}.

Alguns autores recomendam o estudo ergométrico em pacientes com HA lábil ou limítrofe¹. A presença de HA reativa ao esforço pode indicar, em alguns casos, o início do tratamento ou reajuste de medicação. Este fato teria importância ainda maior para os indivíduos que praticam atividades físico-desportivas regulares.

A cronobiologia veio demonstrar que vários eventos cardiovasculares não apresentam distribuição randomizada mas sim circadiana durante períodos de 24 horas⁹.

Da mesma forma, estudos envolvendo monitorização ambulatorial da PA demonstraram que os níveis tensionais, com frequência, atingem o máximo no período entre 6 e 12 horas provavelmente em decorrência de maior tônus simpático e liberação de cortisol^{10,11}.

A influência desta distribuição no prognóstico e tratamento da PA não foi ainda determinada como também, a importância do "relógio biológico" sobre a variação da PA durante o esforço necessita maiores investigações.

Nossa intenção, neste estudo, foi de verificar se o horário da realização do teste ergométrico poderia influenciar, mediante as já conhecidas modificações biológicas circadianas, a curva pressórica intra esforço.

Ao selecionarmos nossa população procuramos nivelar, através de critérios de inclusão e exclusão, diversas variáveis que de forma independente poderiam interferir nos níveis pressóricos. Entre estas variáveis destacamos raça, sexo, idade, peso, aptidão cardiorespiratória, tempo de exercício e PA em repouso.

Os resultados revelam que não houve diferença na variação da PA sistólica durante o esforço entre o grupo que se submeteu ao exame no período da manhã em relação ao grupo da tarde. Contudo, em relação a PA diastólica, ocorreu diferença significativa entre os exames matutino e vespertino.

Os maiores incrementos da PA diastólica no período da manhã pode estar relacionado, ao nosso ver, com a ritmicidade biológica humana uma vez que, outras variáveis independentes puderam ser anuladas.

A correlação da PA diastólica com a resistência arterial periférica durante o esforço pode ser evidenciada em estudos que utilizam a monitorização hemodinâmica durante o exercício^{2,12}. É possível que a resistência arterial periférica intra-esforço no período matutino apresente comportamento diferente em virtude do maior tônus simpático e maior liberação de cortisol.

Concluimos que a constatação de diferenças no comportamento da PA mediante diferentes horários de realização do teste ergométrico deve ser observada quando se utiliza este método na avaliação de pacientes com HA lábil ou limítrofe.

AGRADECIMENTOS

À Superintendente do CA - Tijuca SESC/ARRJ, Dr^a Hilda Bisaggio, pelo apoio e incentivo na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sbissa A.S. - Contribuição da ergometria para avaliação do paciente hipertenso. *Revista Bras. Clin. Terap.* 1984;7:269-273.
2. Bendersky M.A., Nigro D.R., Sgammini H.O., Jordan A.R., Nota C.A., et al - Valoracion de sujetos con respuesta tensional hiperreactiva al esfuerzo fisico. *Arq.Bras.Cardiol.* 1986;46:33-39.
3. Smolensky M.H. - Aspects of human chronopathology in biological rhythms and medicine. Reinberg A., Smolensky M.H. (EDS): *springer verlag, New York, 1983 pp 131-209.*
4. Halberg F., Simpson H. - Circadian acrophase of human 17 - hydroxycorticosteroid excretion referred to midsleep rather than midnight. *Human Biol.* 1967;39:405-413.
5. Selwyn A.P., Raby K., Young A., Ganz P. - Circadian rhythms and coronary events: Implications for therapy. *Cardiology 90 (Supl.1)* 1992;23-25.
6. Hetzel M.R., Clark T.J.H. - Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980;35:732-738.
7. Yazbek Jr. P., Del Nero Jr. E., Ortiz J., Barbato A., Alfieri R.G., et al - Avaliação ergométrica da função ventricular esquerda. Valor da pressão arterial sistólica e da tolerância ao exercício. *Arq. Bras. Cardiol.* 1983;40:387-390.
8. Dlin R.A., Hanne N., Silverberg D.S., Bar-Or O. - Follow-up of normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Am. Heart J.* 1983;106:316-321.
9. Detry J.M.P., Vincent M. - Circadian rhythms in cardiovascular disease: The crucial hours. *Journal of human hypertension* 6 (Suppl. 1): 1992;S3-S8.
10. Broadhurst P., Bridgen G., Dasguota P., Lahiri A., Raftery E.B. - Ambulatory intra-arterial blood pressure in normal subjects. *Am. Heart J.* 1990;120:160-166.
11. Millar-Craig M.W., Bishop C.N., Raftery E.B. - Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978;i:795-797.
12. Barbosa E.C., Da Cruz P.M., Ginefra P., Rocha P.J., Jazbik J., et al - Estimulação cardíaca A-V seqüencial versus assíncrona: Perfil hemodinâmico durante o esforço na hipertensão arterial. *Rev.Socerj* 6 (1):1993;7-10.

CARDIOMIOPATIA DILATADA SURGINDO APÓS CONSUMO ABUSIVO DE COCAÍNA

Francisco Manes Albanesi Filho, Marcia Bueno Castier, José David Aron Diamant, Luiz Tadashi Nakamura.

Rio de Janeiro

RESUMO

São relatados 3 casos de cardiomiopatia dilatada em pacientes consumidores de drogas (nicotina, maconha, cocaína) tendo os sintomas se iniciado após 3 meses de uso abusivo de cocaína. Eram três pacientes masculinos com idade entre 30 e 35 anos. Sintomas e sinais de insuficiência cardíaca estavam presentes, com sobrecarga ventricular, lesões regurgitantes atrioventriculares e hipocinesia ventricular difusa grave. Os testes para pesquisa de HIV foram negativos e dois pacientes apresentaram complicações infecciosas (acne cística e herpes zoster) na evolução da doença. Um paciente desenvolveu insuficiência cardíaca refratária vindo a falecer 12 meses após o diagnóstico clínico e os outros estão clinicamente estáveis, em classe funcional II (NYHA) embora com redução da fração de ejeção, 27 a 37 meses após o diagnóstico. Enfatiza-se a ocorrência de insuficiência cardíaca por cardiomiopatia dilatada após consumo abusivo de cocaína em pacientes usuários de drogas.

Palavras-chave: cardiomiopatia dilatada, abuso de cocaína.

SUMMARY: DILATED CARDIOMYOPATHY ARISING AFTER COCAINE ABUSE

We report dilated cardiomyopathy in drug addicted patients (nicotine, marijuana, cocaine), the symptoms beginning 3 months after abusive use of cocaine. There were 3 male patients, aged 30 to 35 years. Signs and symptoms of heart failure were present, with ventricular overload, atrioventricular regurgitant lesions and severe diffuse ventricular hypokinesis. HIV tests were negative and two patients presented infections complications (acne cystica and herpes zoster), during the clinical course. One patient developed refractory heart failure, dieing 12 months after clinical diagnosis, the other two despite lowering ejection fraction are clinically stable, remaining in functional class II (NYHA), 37 and 73 months after the first symptoms. We emphasize cardiac failure due to dilated cardiomyopathy after abusive consumption of cocaine in drug addict patients.

Key-Words: dilated cardiomyopathy, cocaine abuse.

Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ.

Endereço para correspondência:
Dr. Francisco Manes Albanesi Filho
Av. 28 de Setembro, 77 - 2º andar
20551-330 - Rio de Janeiro/RJ.

Recebido: 29/10/93
Aceito: 26/11/93

INTRODUÇÃO

A cocaína é a benzoilmetilecgonina (éster do ácido benzóico com uma base contendo nitrogênio), derivado alcalóide extraído das folhas da *Erythroxylon coca*, árvore originária da região andina (Peru, Bolívia e Colômbia), usada há séculos pelos indígenas dos altiplanos com a finalidade de aumentar sua resistência física¹. É um anestésico local com rara utilização na terapêutica clínica¹.

Estimam, através estudos epidemiológicos, que cerca de 30 milhões de pessoas dos Estados Unidos da América do Norte já usaram a droga, que 6 milhões a consomem regularmente (pelo menos uma vez ao mês) e que 1 milhão a empregam compulsivamente, resultando que 5000 novos usuários passam a utilizá-la a cada dia pela primeira vez^{2,3}.

É um estimulante do sistema nervoso central, não ocasionando dependência física nem tolerância, porém podendo acarretar dependência psíquica⁴. Bloqueia a receptação das catecolaminas nas terminações nervosas adrenérgicas, prolongando e potencializando a atividade da noradrenalina, podendo ocasionar taquicardia, vasoconstrição e elevação da pressão arterial⁵.

Inúmeros relatos tem documentado sua associação com eventos cardiovasculares, ocasionando insuficiência coronariana (angina, infarto do miocárdio e espasmo coronariano⁶⁻¹⁷), arritmias cardíacas¹⁸⁻²¹, morte súbita²²⁻²⁴, ruptura da aorta²⁵, hemorragia cerebral²⁶ e cardiomiopatia²⁷⁻³⁰.

O objetivo deste trabalho é o de relatar o encontro de cardiomiopatia dilatada em pacientes que consumiram drogas ilícitas e entre elas cocaína e avaliar a agressão miocárdica resultante e a evolução destes pacientes.

CASUÍSTICAS E MÉTODO

Foram diagnosticados à partir de março de 1987 e acompanhados até outubro de 1993, no setor de Cardiomiopatia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ, três pacientes que desenvolveram quadro de insuficiência cardíaca congestiva, atribuído a cardiomiopatia dilatada, iniciando após a liberação do consumo de cocaína em pacientes que eram usuários de drogas ilícitas. Eram todos do sexo masculino e tendo à época de diagnóstico entre 30 e 35 ($\bar{X}=33$) anos (tabela I). Referiam ser consumidores de bebidas alcoólicas de grau leve e moderado por período inferior a 10 anos, de fumarem cigarros (20 a 60 por dia por prazo entre 10 e 20 anos), todos haviam usado maconha (*canabis sativa*) de forma variável por período de 5 a 20 anos e cocaína de modo regular por via venosa e/ou inalatória entre 3 e 10 anos, tendo consumido esta última por maneira abusiva nos últimos três meses que

precederam o início dos sintomas (tabela I e II). O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico da cardiomiopatia dilatada foi inferior a 1 mês.

N	Identificação	Sexo	Idade	Início Sintomas	Época Diagnóstico
1	MAV	M	30	08/87	09/87
2	JFC	M	35	10/88	10/88
3	AVC	M	35	06/91	07/91

TABELA 1. Dados referentes aos pacientes com cardiomiopatia dilatada iniciada após consumo excessivo de cocaína.

N	Alcool	Fumo	Maconha	Cocaína
1	leve (3a)	20 p/d (10a)	regular (9a)	sem/dia (10a) vv/in
2	moderado (10a)	60p/d (20a)	regular(20a)	sem/dia(3a) vv
3	moderado(5a)	30p/d(12a)	regular(5a)	sem/dia(10a) vv/in

p/d - por dia; sem - semana; vv - via venosa; in - inalatória

TABELA 2. Relação de substâncias consumidas pelos pacientes com cardiomiopatia dilatada iniciada após consumo excessivo de cocaína e o número de anos que foram empregadas.

A época do diagnóstico apresentavam sintomas e sinais de falência miocárdica (tabela 3) e foram avaliados segundo dados clínicos e evolutivos por meios complementares de diagnóstico: radiografia de tórax, eletrocardiograma, ecocardiograma (M-2D-Doppler), estudo hemodinâmico direito e esquerdo, ventriculografia e coronariografia.

SINTOMAS	PACIENTES		
	1	2	3
Dispnéia Esforço e Repouso	+	+	+
Cansaço	+	+	+
Edema Membros Inferiores	+	+	+
Febre	+	+	+
Hemoptóicos	+	+	-
SINAIS			
Taquicardia	106	110	120
Galope Protodiastólico	+	+	+
Turgência Venosa	+	+	+
Edema Membros Inferiores	+	+	+
Hepatometria(RCD)	10cm	8cm	6cm
Insuficiência Mitral	+	+	+
Insuficiência Tricúspide	+	+	+
Pressão Arterial (mmHg)	140/94	132/96	110/60
Taquipnéia	24	24	28

+ = presente; - = ausente

TABELA 3. Sintomas e sinais dos pacientes com cardiomiopatia dilatada iniciada após consumo excessivo de cocaína.

RESULTADOS

Os pacientes apresentavam na radiografia de tórax cardiomegalia de grau moderado com crescimento das câmaras ventricular e atrial esquerdas além de sinais de hipertensão venocapilar pulmonar. O eletrocardiograma confirmou a sobrecarga ventricular e atrial esquerda nos 3, revelou ainda sobrecarga atrial direita em 1, bloqueio de ramo direito em 1 e alterações isquêmicas em 2. O ecocardiograma na época do diagnóstico e na última avaliação estão referidos na Tabela 4, mostrando aumento do átrio esquerdo, ventrículo esquerdo em sístole e diástole e diminuição da fração de ejeção. O bidimensional exibiu hipocinesia difusa e grave do ventrículo esquerdo, com valva atrioventriculares posteriorizadas e presença do ponto B. Ao Doppler observa-se regurgitação mitral (leve em 1 moderada em 2) e tricúspide (leve em 2 e moderada em 1). O estudo hemodinâmico demonstrou elevação das pressões diastólicas finais (VD e VE) além de importante déficit na função ventricular com hipocinesia difusa e cinecoronariografia não revelando lesões obstrutivas.

N	Ao	Ae	VED	VES	FE	VD	SIV	PPVE
1	2,4	4,6	5,8	4,7	4,0	4,0	0,8	0,8
	2,5	3,0	5,2	4,6	25	4,5	0,6	0,6
2	2,6	4,2	7,0	6,3	21	2,8	1,0	1,0
	2,5	4,4	7,1	6,4	19	2,9	0,9	0,9
3	2,4	4,8	7,2	6,1	31	3,0	0,8	0,8
	2,6	4,9	7,0	6,4	18	2,9	0,8	0,6

Ao = aorta; Ae = átrio esquerdo; VED = ventrículo esquerdo em diástole; VES = ventrículo esquerdo em sístole; FE = fração de ejeção; VD = ventrículo direito; SIV = septo interventricular; PPVE = parede posterior ventrículo esquerdo. Todas as medidas eram em cm, exceção da FE que era %.

TABELA 4. Valores das dimensões cavitárias das câmaras cardíacas obtidas pela ecocardiografia em pacientes com cardiomiopatia dilatada iniciada após consumo excessivo de cocaína.

Nenhum paciente apresentou quadro de comprometimento neurológico ou hepático. Todos os pacientes foram submetidos a pesquisa do retrovírus HIV que foi negativa, porém 2 pacientes apresentaram na evolução complicações infecciosas (acne cística e herpes zoosteri) que foram tratados especificamente melhorando o quadro (tabela 5). A evolução foi insatisfatória em 1 caso (nº 2), que desenvolveu insuficiência cardíaca refratária, tendo apresentado como manifestação terminal embolia pulmonar e insuficiência renal aguda, indo ao óbito 12 meses após o diagnóstico (tabela 5). Os outros tiveram melhor evolução, estando vivos com seguimento de 27 a 73 meses, no momento compensado de sua insuficiência cardíaca em uso de digital, diurético de alça,

inibidor de enzima conversora de angiotensina e anticoagulante, na classe funcional II de NYHA, apesar de terem apresentado importante redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (tabela 5).

N	Evolução	Estado Atual	T. Seguimento
1	Acne Cística(11/92) Embolia Pulmonar Insuficiência Cardíaca Compensada (CF II; FE \div 40 \rightarrow 25%)	Vivo	73 meses
2	Insuficiência Cardíaca Refratária Embolia Pulmonar Insuf. Renal Aguda	Óbito (10/89)	12 meses
3	Herpes Zoosteri(10/91) Insuficiência Cardíaca Compensada (CF II FE \div 31 \rightarrow 18%	Vivo	27 meses

TABELA 5. Evolução clínica dos pacientes com cardiomiopatia dilatada iniciada após consumo excessivo de cocaína.

DISCUSSÃO

A administração aguda da cocaína exerce efeitos distintos sobre o coração dependendo da quantidade consumida³¹. Em pequenas doses é um anestésico local, com efeito estabilizador do potencial de membrana (similar a quinidina) e em altas concentrações impede a reutilização da noradrenalina pelas terminações nervosas pré-ganglionares simpáticas, resultando no armazenamento excessivo de noradrenalina nas fendas sinápticas, gerando: aumento do automatismo e da frequência cardíaca; diminuindo a velocidade de condução no sistema His-Purkinje^{31,32}.

Em estudo experimental em gatos anestesiados, o uso da cocaína provoca elevação da pressão arterial além do aumento do espaço PR e da duração do QRS no eletrocardiograma³³. Aumentando a concentração da cocaína e notando o aparecimento de distúrbios da condução intraventricular (bloqueio atrioventricular dos 2-3º e graus) além de extrasístolia ventricular³³. porém, se usarmos antes da dose elevada da cocaína, propranolol e fentolamina (inibe elevação da pressão arterial), veremos que os efeitos cardiotoxicos são mais frequentes do que os simpaticomiméticos³³, pois não encontramos aumento significativo da estimulação simpática³⁴.

O uso crônico pode acarretar aumento do conteúdo de noradrenalina no tecido cardíaco, pela reutilização desses grânulos hormonais, conforme foi demonstrado em ratos por Tarizzo e Rubio³⁵, embora tenham notado diminuição na síntese das catecolaminas (expresso

pela redução dos níveis teciduais da tirosina hidroxilase), sugerindo redução no tonus simpático²⁹.

O aumento dos níveis pós-sinápticos da noradrenalina, provoca intensa estimulação da musculatura lisa, resultando em vasoconstricção das grandes artérias, colocando seus usuários em maior risco de apresentarem síndrome desencadeada por vasoconstricção, tais como: infarto cerebral³⁶, isquemia mesentérica¹, infarto de músculos e pele³⁷.

Estudos recentes sugerem que independente da ação vasoconstrictora nas artérias coronárias, a cocaína pode potencializar o fluxo de cálcio através da membrana celular^{38,39}.

A lesão miocárdica induzida pelo excesso de catecolaminas é observada no feocromocitoma, onde encontramos a contração miocárdica em bandas, de aspecto difuso e associado no estágio inicial a neutrofilia e no final a linfocitose, que evolui posteriormente para fibrose^{23,40,41}. Devido a íntima relação entre o consumo abusivo da cocaína e o nível de catecolaminas, foi visto em corações de pacientes que faleceram após consumo de cocaína, a presença das mesmas contrações miocárdicas em bandas²⁹. Esta ocorrência decorre da rutura da homeostase intra celular do cálcio induzida pelo excesso do neurohormônio adrenérgico⁴². Esta alteração estava presente em 93% dos casos referidos por Tazelaar et al²⁹, podendo esse dano miocárdico gerar arritmias de re-entrada, que podem ser fatais⁴³.

A administração intravenosa em cães, de cocaína em solução fisiológica, pode ocasionar vasoconstricção coronária epicárdica, principalmente na artéria descendente anterior, mais significativa entre 15 e 60 minutos após o início da infusão⁴⁴. Isto gera redução do fluxo coronariano e foi demonstrado após o emprego da cinecoronariografia, que era devido a vasoconstricção coronária epicárdica, podendo acarretar insuficiência coronariana⁴⁴. Outro mecanismo que poderá conduzir para a insuficiência coronariana, representado pelo excesso de neurohormônio adrenérgico (noradrenalina) nas terminações nervosas, induzindo o estado de hiperadrenergismo. Bedotto et al⁴⁵ demonstraram que a cocaína pode ocasionar vasoconstricção arterial e venosa aumentando a pré e pós carga e por consequência elevar o consumo de oxigênio pelo miocárdio, além do seu efeito direto acelerando a freqüência do nó-sinusal, aumentando a tensão parietal e a contratilidade. Assim, o uso de cocaína poderá elevar a freqüência cardíaca, a pressão arterial e o consumo de oxigênio, e ser suficiente para produzir isquemia miocárdica mesmo em pacientes com coronárias normais¹⁰. O encontro de eventos de isquemia miocárdica com coronariograma normal pode reforçar a ação vasoconstrictora focal, principalmente em pacientes com o teste da ergonovina negativo¹⁰. O espasmo coronariano pode ser desencadeado pelo uso abusivo da cocaína, podendo acarretar infarto agudo do miocárdio^{8,46}.

Entre 70 pacientes consumidores de cocaína hospitalizados em New York por dor torácica após libação com a droga, Amin et al⁶ presenciaram que 22 (31%) desenvolveram infarto do miocárdio (11 com ondas Q) e 9 (13%) isquemia transitória. Observaram elevação da creatinafosfoquinase em 75% dos pacientes, porém a fração miocárdica desta enzima (CK-Mb) só estava aumentada nos pacientes com infarto¹⁶. Viram neste grupo maior tempo de consumo da droga, supondo que a agressão miocárdica pudesse resultar de efeitos secundários devido a alteração na adesividade plaquetária e no dano endotelial vascular, predispondo a formação do trombo.

O acometimento recorrente é pouco referido, porém Weiss⁴⁷ descreveu em jovem de 19 anos, consumidor abusivo, três eventos, o inicial envolvendo a parede inferior com hipocinesia apical e além de apresentar obstrução de 60% na coronária direita, 40% na descendente anterior e 60% no 1º ramo diagonal. Um mês após, depois de libação com cocaína, re-infartou a parede inferior sendo tratado com trombolítico. Quatro meses após apresentou quatro súbito de dor precordial vindo à falecer no caminho para o hospital.

Entre os 7 casos de alteração cardíaca induzida pelo uso de cocaína, referidos por Isner et al¹¹, foi possível em 1 a obtenção por meio de biópsia de fragmentos do miocárdio, sendo evidenciada presença de miocardite eosinofílica, reforçando a proposta de Mullick et al⁴⁸, que atribuíram a vasculite, em resposta a exposição a cocaína, como responsável pelo acometimento miocárdico.

Outro mecanismo evocado para explicar a agressão miocárdica inclui o efeito tóxico direto ou indireto dos contaminantes presentes na cocaína⁴⁷. Ensing⁴⁹ refere o encontro de carbonato de manganês em concentrações entre 5 a 15%, porém não é conhecido o fato do manganês causar cardiomiopatia dilatada, entretanto efeitos cardiotoxicos agudos podem ser observados em doses farmacológicas, incluindo bloqueio da corrente lenta do potencial de ação e redução da contratilidade decorrente da incompleta relação excitação-contracção⁵⁰. Deste modo devemos lembrar esta hipótese em alguns pacientes consumidores de cocaína²⁸.

Neste relato temos grupo especial de pacientes que consumiram vários agentes, que por si só podem agredir o miocárdio, tais como: álcool, fumo e maconha, não só provocando maior descarga do sistema nervoso simpático como também atuando de modo direto sobre a fibra cardíaca. Os pacientes vinham assintomáticos até usarem de maneira abusiva cocaína nos últimos 3 meses que antecedem o desenvolver da insuficiência cardíaca. A quantidade consumida era excessiva, podendo agredir mais ostensivamente a fibra e ter desencadeado a descompensação cardíaca. Não acreditamos, que o álcool pudesse ter sido o agente desestabilizante do processo, pois o tempo de consumo

era inferior ao preconizado para a cardiomiopatia alcoólica, além de não termos observados alterações nutricionais, hepáticas e neurológica nos pacientes. Assim, chamamos a atenção para a possibilidade da ocorrência da insuficiência cardíaca em pacientes que consumiram de maneira excessiva grandes quantidades de cocaína, podendo essa alteração ser devido a espasmos coronarianos difusos e disseminados, a miocardite ou a grande liberação do sistema nervoso simpático.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cregler LL., Mark H - Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med*, 1986;315:1495-1500.
2. Abelson HI, Miller JD - A decade of trends in cocaine use in the housed population. *Natl Inst Drug Abuse Res Monogr Ser*, 1985;61:35-49.
3. Barnes DM - Drugs: running the numbers. *Science*. 1988;240:179-31.
4. Dimijiam GG - Toxicomanias na época atual. In Gth A: *Farmacologia Clínica*. 9ª edição, Guanabara Koogan. 1981;254-5.
5. Baum T - Fundamental principles governing regulation of circulatory function In Antonaccis MJ: *Cardiovascular Pharmacology*. Reven Press, New York. 1984:5.
6. Coleman DL, Ross TF, Haughton JL - Myocardial ischemia and infarction related to recreational cocaine use. *West J Med* 1982;136:444-6.
7. Kosswsky WA, Lyon AF - Cocaine and acute myocardial infarction: A probable connection. *Chest*. 1984;86:729-31.
8. Schachne JS, Roberto BH, Thompson PD - Coronary-artery spasm and myocardial infarction associated with cocaine use. *N Engl J Med*. 1984;310:1665-6.
9. Pasternack PF, Colvin SB, Baumann FG - Cocaine induced angina pectoris and acute myocardial infarction in patients younges than 40 years. *Am J. Cardiol* 1985;55:847.
10. Howard RE, Hueter DC, Daris GJ - Acute myocardial infarction following cocaine abuse in a young woman with normal coronary arteries *JAMA*, 1985;254:95.
11. Isner JM, Estes NAM, Thompson PD, et al - Acute cardiac events temporally related to cocaine abuse. *N Engl J Med*, 1986;315:1438-43.
12. Zimmerman FH, Gustafson GM, Kemp Jr HG - Recurrent myocardial infarction associated with cocaine abuse in a young man with normal coronary arteries: evidence for coronary artery spasm culminating in thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 1987;9:964-8.
13. Stenberg RG, Winniford MD, Hillis LD, Dowling GP, Buja LM - Simultaneous acute thrombosis of two major coronary arteries following intravenous cocaine use. *Arch Pathol Lab Med*, 1989;113:521-4.
14. Nademanee K, Gorelick DA, Josephson M A et al - Myocardial ischemia during cocaine withdrawal. *Ann Intern Med*, 1989;111:876-80.
15. Dressler FA, Malekzadeh S, Roberts WC - Quantitative analysis of amounts of coronary arterial narrowing in cocaine addicts. *Am J Cardiol*, 1990;65:303-8.
16. Amin M, Gabelman G, Karpel J, Buttrick P - Acute myocardial infarction and chest pain syndromes after cocaine use. *Am J. Cardiol*, 1990;66:1434-7.
17. Gitter MJ, Goldsmith SR, Dunbar DN, Sharkes SW - Cocaine and chest pain: clinical fractures and outcome of patients hospitalized to rule out myocardial infarction. *Ann Intern Med*, 1991;115:277-82.
18. Benchimol A, Bartall H, Desser KB - Accelerated ventricular rhythm and abuse. *Ann Intern Med*, 1978;88:519-20.
19. Barash PG, Hopriya CJ, Langau R et al - Is cocaine a sympathetic stimulant during general anesthesia? *JAMA*, 1980;243:1437-9.
20. Antelman SM, Kocan D, Rowland N, Giovanni L, Chiodo LA - Amitriptyline provides long lasting immunization against sudden cardiac death from cocaine. *Eur J Pharmacol*, 1981;69:119-20.
21. Nanji AA, Filepenko JD - Asystole and ventricular fibrillation associated with cocaine intoxication - *Chest*, 1984, 1984;85:132-3.
22. Welti CV, Wrigth RK - Death caused by recreational cocaine abuse - *JAMA*, 1979-241:2519-22.
23. Bednarczyk LR, Gressmann EA, Wymer RL - Two cocaine - induced fatalities. *J Anal Toxicol*, 1980;4:263-6.
24. Mittleman RE, Welti CV - Death cause by recreational cocaine use: um update. *JAMA*, 1984;252:1889-93.

25. Barth CW, Bray M, Roberts WC - Rupture of the ascending aorta during cocaine intoxication. *Am J Cardiol*, 1986;57:496-7.
26. Levine SR, Welsh KMA - Cocaine and stroke. *Curr Concepts Cerebrovasc Dis Stroke*, 1987;22:25-30.
27. Wiener RS, Lockhart JT, Schwartz RG - Dilated cardiomyopathy and cocaine abuse. *Am J Cardiol*, 1986;81:699-701.
28. Duell PB - Chronic cocaine abuse and dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;83:601.
29. Tazelaar HD, Karch SB, Stephens BG, Billingham ME - Cocaine and the heart. *Hum Pathol*, 1987;18:195-9.
30. Chokshi SK, Moore R, Pandian NG, Isner JM - Reversible cardiomyopathy associated with cocaine intoxication. *Ann Intern Med*, 1989;111:1039-40.
31. Dart AM, Dietz R, Kubler W et al - Effects of cocaine and desipramine on the neurally evoked overflow of endogenous noradrenalline from the heart. *Br J Pharmacol* 1983;79:71-9.
32. Harrison DC, Mason JW - Effects of catecholamines and adrenergic innervation on cardiac conduction and arrhythmias. In Mezek KC, Caldwell ADS (eds): *Catecholamines and the heart*. Royal Society of Medicine Congress Symposium n° 8. London, Grune and Stratton, 1979:17-30.
33. Bachenheimer LC, Tracy CM, Visner MS, Gillis RA - Mechanisms of cocaine associated cardiotoxicity. *Circulation* 1988;78 (abst):359.
34. Bachenheimer LC, Tracy CM, Visner MS, Gillis RA - Cocaine induced enhancement of sympathetic neural effects on the heart. *Circulation* 1988;78(abst):359.
35. Tarrizo V, Rubio MC - Effects of cocaine on several adrenergic system parameters. *Gen Pharmacol* 1985;16:17-8.
36. Golbe LI, Merkin MD - Cerebral infarction in a user of free - base cocaine (crack). *Neurology* 1986;36:1602-4
37. Zamora - Quezada JC, Dinerman H, Stadecker MJ, Kelly JJ - Muscle and skin infarction after free - basing cocaine. *Ann Intern Med* 1988;108:564.
38. Summers RJ, Tilman J - Investigation of the role of calcium in the supersensitivity produced by cocaine in the cat spleen strips. *Br J Pharmacol* 1979;65:689-99.
39. Kuhn FE, Gillis RA, Wahlstrom SK, Visner MS, Schaer GL - Cocaine induced deleterious effects on the canine coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1989;13(suppl):79-A.
40. Mc Ginley, Gautier T, Ehlers K et al - Reversibility of catecholamine - induced dilated cardiomyopathy in a child with a pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1987;316:793-5.
41. Scott J, Parkes R, Cameron DP, Pheochromocytoma and cardiomyopathy. *Med J Aust* 1988;148:94-7.
42. Karch SB, Billingham ME - Myocardial contraction bands revisited. *Hum Pathol* 1986;17:9-12.
43. Reichenach DD, Moss NS - Myocardial necrosis and sudden death in humans. *Circulation* 1975;51 (suppl 3):60.
44. Hayes SN, Moyer TP, Morley D, Bove AA - Intravenous cocaine causes epicardial coronary vasoconstriction in the intact a dog. *Am Heart J* 1991;121:1639-48.
45. Bedotto JB, Lee RW, Lancaster LD, Olajos M, Goldman J - Cocaine and cardiovascular function in dogs: effects on heart and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1337-42
46. Cregler LL, Mark H - Relation of acute myocardial infarction to cocaine abuse. *Am J Cardiol* 1985;56:794-7.
47. Weiss R J - Recurrent myocardial infarction caused by cocaine abuse. *Am Heart J* 1986;111:793.
48. Mullick FC, McAllister Jr HA, Wagner BM, Feroghis Jr JJ - Drug related vasculitis: clinicopathologic correlations in 30 patients, *Hum Pathol* 1979;10:313-25.
49. Ensing JG - Bazooka: cocaine - base and manganese carbonate. *J anal Toxicol* 1985;9:45-6.
50. Wolf GL, Blum L: Cardiovascular toxicity and tissue proton T - response to manganese injection in the dog and rabbit. *AJR* 1983;141:193-7.

PERICARDIOCENTESE GUIADA PELA ECOCARDIOGRAFIA BIDIMENSIONAL

Antonio Carlos Worms Till, Francisco Manes Albanesi Filho, Regina Buarque Bisaglia

Rio de Janeiro

RESUMO

Com o objetivo de testarmos a eficácia, segurança e viabilidade da pericardiocentese guiada pela ecocardiografia bidimensional, realizamos 30 procedimentos em 25 pacientes. Eram 14 do sexo masculino e 11 do feminino, com idades de 9 a 62 ($\bar{X}=38$) anos. O procedimento técnico consistiu de marcação do sítio torácico ideal para punção, determinado pelo ponto de maior proximidade entre a pele e o derrame pericárdico, revelado pelo exame ecocardiográfico prévio. A angulação do transdutor necessária para obtenção deste sítio foi rigidamente obedecida quando da introdução da agulha de punção, desviando-se esta do pericárdio e demais estruturas sujeitas a lesão. A agulha utilizada em 26 (87%) casos foi a do tipo Jelco ou similar, deixando-se apenas a porção de Teflon no espaço pericárdico durante a drenagem. Não foi empregada monitorização eletrocardiográfica e/ou ecocardiográfica simultânea. Os derrames foram classificados quanto ao seu volume e distribuição: em 17 punções (56,7%) pequenos de localização posterior. A indicação para punção foi em 11 (36,7%) situações para investigação diagnóstica, 5 (16,7%) para drenagem terapêutica nos restantes 14 (46,7%) foi mista (diagnóstica e terapêutica). Foi obtido sucesso em 29 (96,7%) ocasiões, evacuando-se quantidade de líquido que variou de 15 a 3050 ($\bar{X}=670$) ml. As vias utilizadas para punção foram a apical em 14 (46,7%), a subcostal em 13 (43,3%) e a parasternal esquerda em 3 (10%). Os derrames eram hemorrágicos em 19 (65,5%), serosanguíneos em 4 (13,8%) e serosos em 6 (20,7%). Quanto à etiologia 10 (33,3%) procedimentos foram realizados em urêmicos, 8 (26,7%) em tuberculosos, 5 (16,7%) em idiopáticos, 4 (13,3%) em neoplásicos, 2 (6,7%) em lúpicos e 1 (3,3%) com febre reumática. Foram visualizados no exame ecocardiográfico em 16 (53%) situações filamentos de fibrina no líquido pericárdico. A taxa de complicações foi de 6,7% correspondendo a 2 acidentes: 1 pneumotórax (reabsorvido espontaneamente) e 1 punção ventricular (sem conseqüências clínicas). Foi possível considerar a técnica como eficaz, segura e passível de ser realizada, constituindo em real alternativa aos métodos convencionais de pericardiocentese e ao procedimento cirúrgico, por ser este menos ágil, de maior custo e agressividade.

Palavras-chave: pericardiocentese, ecocardiograma

SUMMARY: PERICARDIOCENTESIS GUIDED BY TWO - DIMENSIONAL ECHOCARDIOGRAPHY

The goal of this study was testing the efficacy, safety and viability of pericardiocentesis guided by two-dimensional echocardiography. They were done 30 procedures in 25 patients - 14 males and 11 females. The mean age was 38 years, and the range was 9 to 62 ($\bar{X}=38$) years. The technical procedure to establish optimal site to pericardiocentesis consisted of previous localization by two-dimensional echocardiography of the closer the point between the skin and the effusion. The transducer angulation was followed by the needle when it was introduced into the thorax while avoiding the epicardium and other structures. The needle utilized was a Teflon-sheathed, "intracath" needle in 26 (87%) instances. Only Teflon portion was left in pericardial space during the drainage. It was not used simultaneous electrocardiographic nor echocardiographic monitoring. The effusions were classified respecting their volume and distribution: in 17 (56,7%) instances were large, (15 diffuses and 2 localized), in 10 (30%) instances were moderate (6 diffuses and 4 localized) and 3 (13,3%) were small, situated near the posterior wall of left ventricle. The punctures reasons were diagnostic in 11 (36,7%) cases, therapeutic in 5 (16,7%) and both diagnostic and therapeutic in 14 (46,7%). The pericardiocentesis was successful in 29 (96,7%) cases and the volume obtained ranged from 15 to 3050 ($\bar{X}=670$)ml. The site of needle entry was apical in 14 (46,7%) instances, subcostal in 13 (43,3%) and left paraesternal in (10%). The appearance of pericardial fluids was hemorrhagic in 19 (65,5%) cases, serosanguineous in 4 (13,8%) and serous in 6 (20,7%). The diagnosis of effusion was uremia in 10 (33,3%) cases tuberculous in 8 (26,7%) cases, idiopathic in 5 (16,7%) cases, lupic in 2 (6,7%) and rheumatic fever in 1 (3,3%) cases. Strands were in pericardial effusion by echocardiography in 16 (53%) cases. The complication rate was 6,7% corresponding two accidents: a pneumothorax (with spontaneous regression) and ventricular puncture (without clinical consequences). It was possible consider an effective and safe technique. This method is real alternative conventional techniques and surgical intervention, less quickly, more expensive and aggressive.

Key-words: pericardiocentesis, two-dimensional echocardiogram

Trabalho realizado no Serviço de Cardiologia do Hospital Geral de Jacarepagua e na Disciplina de Cardiologia, do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ, Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência:

Dr. Antonio Carlos Worms Till

Estrada da Gávea, 655/601 - São Conrado - 22600-000 - Rio de Janeiro/RJ

Recebido: 08/11/93

Aceito: 30/11/93

INTRODUÇÃO

Com a introdução da ultra-sonografia no estudo das estruturas cardíacas foi possível detectar com maior frequência a presença de derrames pericárdicos¹⁻⁶. Foram observadas causas de exames falsos-positivos (simulando derrame) e devidos a presença da gordura epicárdica-entre a parede torácica e a parede anterior do ventrículo direito^{3,7,9}, de tumores envolvendo o coração^{10,13} e de cavidade atrial esquerda gigante¹⁴.

A drenagem pericárdica foi introduzida em 1840 por Franz Schuh¹⁵, que foi sendo aperfeiçoada em sua técnica, até que em 1955 Fallows e Pastor¹⁶ utilizaram pela primeira vez um cateter de polietileno para a evacuação do derrame. Todas as técnicas de drenagem apresentavam séries extensas de complicações¹⁵. A partir de 1956 Bishop et al¹⁷ passam a empregar o eletrocardiograma de superfície, na monitorização da introdução da agulha no espaço pericárdico, com a finalidade de detectar precocemente as complicações decorrentes da punção-drenagem. Somente em 1973 Goldberg e Pollack¹⁸ utilizaram a ecocardiografia na monitorização da punção cega dos derrames pericárdicos, empregando transdutor com orifício central que permitia a passagem de agulha para a realização da punção. Em 1977 Chandraratna et al¹⁹ empregando com o modo unidimensional a ecocardiografia de contraste, observaram o turbilhamento provocado pela injeção rápida de solução salina no espaço pericárdico através da agulha de punção, permitindo inclusive a sua localização. Relatam em 1983²⁰ série de 16 pacientes onde a técnica foi usada descrevendo em 3 casos acidentes devido a punção ventricular, tendo sempre realizado acesso subxifóide com monitorização ecocardiográfica apical simultânea. Devemos no entanto a Callanhan et al²¹ da Clínica Mayo, a padronização do seu uso na drenagem pericárdica, sua primeira publicação descreve 40 pacientes²² e marca uma nova fase na história da pericardiocentese. A visualização da agulha sem contraste, por vezes difícil de ser conseguida, passa não ser mais necessária, sendo o aspecto essencial o estudo da angulação do transdutor e sua correlação com a imagem do derrame obtida, procurando-se fugir de estruturas que possam ser passíveis de serem atingidas pela agulha, tais como fígado, diafragma e epicárdio²²⁻²⁴. Em 1985 agora com maior número de punções (132) sem monitorização simultânea (eletrocardiográfica e/ou ecocardiográfica), refere a eficácia e segurança de sua técnica, equiparando as obtidas com a abordagem cirúrgicas²⁴.

O mesmo foi visto quanto a instalação de cateteres intrapericárdicos para drenagens prolongadas²⁵⁻²⁷.

O objetivo deste trabalho é demonstrar a eficácia, segurança e viabilidade da técnica de drenagem pericárdica com auxílio da ecocardiografia bidimensional, não usada de forma padronizada em nosso meio, tendo

sido o nosso grupo o primeiro a realizá-la de maneira sistemática no país²⁸⁻³⁰.

CASUÍSTICAS E MÉTODO

Foram estudados 25 pacientes consecutivos portadores de derrame pericárdico, diagnosticado através da ecocardiografia uni e bidimensional, nos quais foi indicada a realização de punção pericárdica. Eram 14 pacientes do sexo masculino e 11 do feminino, com idades de 9 a 62 (média de 38) anos. O diagnóstico do derrame pericárdico foi feito através da detecção de espaços livres de reflexão das ondas de ultra-som em torno do epicárdio, conforme descrição empregada em vários trabalhos^{2-6,31}. Na quantificação do derrame foram usados os critérios de Horowitz et al³¹, com as modificações posteriores propostas por D'Cruz et al³², Martin et al³³ e Parameswaran e Goldberg³⁴. Assim foram considerados derrames: a - pequenos (até 100ml), que se situavam apenas posteriormente ao ventrículo esquerdo, com maior concentração junto ao sulco atrio-ventricular; b - moderados (valor estimado de 100 a 500ml), aqueles que além da coleção líquida posterior eram detectados também no espaço anterior ao ventrículo direito; c - grandes (valor estimado acima de 500 ml), quando encontrávamos volumosa quantidade de líquido anteriormente ao ventrículo direito e posteriormente ao ventrículo esquerdo, na maioria das vezes circundando todo o coração, e, ocasionalmente, estendendo-se também por trás do átrio esquerdo.

O esclarecimento etiológico foi a indicação da pericardiocentese nas punções classificadas como exclusivamente diagnósticas. Nas terapêuticas o objetivo era o alívio da compressão produzida pelo derrame nas câmaras cardíacas (presença de sinais de tamponamento: turgência jugular patológica, presença de pulso paradoxal, hipotensão arterial; sinais de congestão venosa ou de baixo débito). Como critérios ecocardiográficos utilizados como indicativo de derrame pericárdico com repercussão hemodinâmica, eventualmente de tamponamento iminente, foram a presença do colapso diastólico atrial ou ventricular direitos^{35,36}. Os exames foram realizados em aparelho de ultra-sonografia da marca CGR, modelo Sonel 3000, com transdutor setorial mecânico de 3,5 MHz e pelo mesmo operador. Obtido o consentimento dos pacientes para a realização da pericardiocentese guiada pela ecocardiografia bidimensional, iniciávamos a parte específica do procedimento.

A técnica de punção consistiu da realização do exame ecocardiográfico com identificação do ponto de maior volume de líquido entre o epicárdio e a parede torácica, observando-se atentamente a inclinação do transdutor em relação a parede torácica neste ponto e após colocarmos o paciente em posição absolutamente fixa na

mesa de exame, marcamos o tórax. Medindo-se no monitor do aparelho de ultra-sonografia a distância entre a parede torácica e o espaço pericárdico, calculamos quantos centímetros devemos progredir a agulha de punção no tórax do paciente. O ângulo obtido entre o transdutor e a parede torácica, como de maior segurança e probabilidade de êxito, é absolutamente respeitado pela agulha quando de sua penetração no tórax. Marcado o local da punção torácica era realizada assepsia da pele, anestesia da pele com lidocaína a 2% (3-5 ml) e penetração do tórax com agulha (Jelco 14, 16 ou 18) conectada a seringa em posição de aspiração, respeitando-se a profundidade determinada previamente. Ao primeiro sinal de encontro de líquido, a introdução é interrompida, retirando-se a parte metálica e aprofundando a parte de Teflon do sistema, iniciando-se a drenagem. (Figuras 1 e 2)

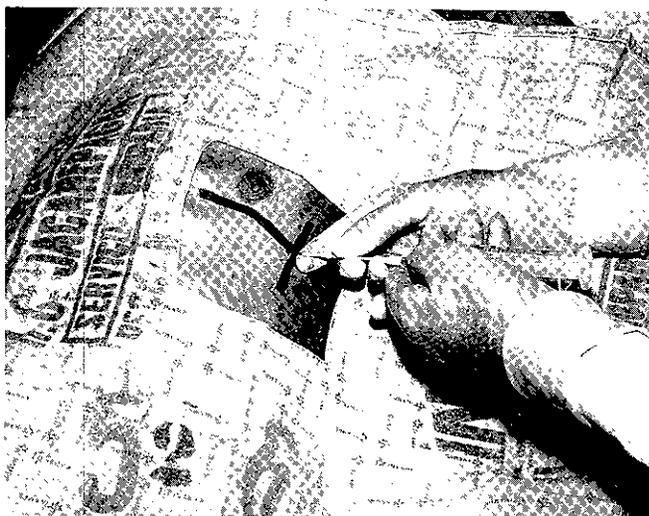


FIGURA 1 - Introdução da agulha de punção no tórax do paciente.

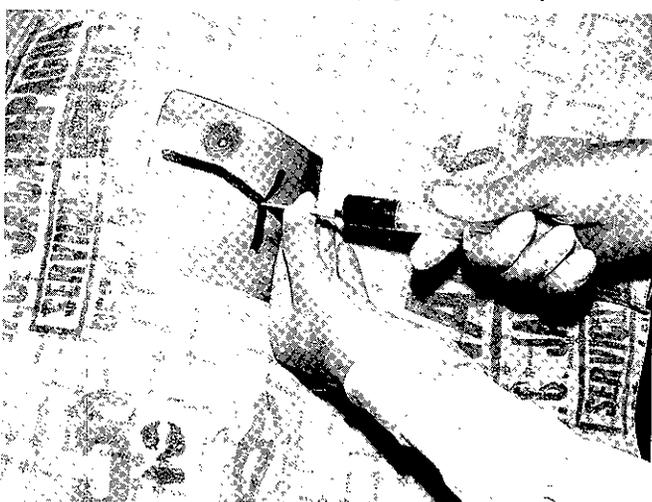


FIGURA 2 - Drenagem de derrame hemorrágico apenas com a porção de Teflon do Jelco no espaço pericárdico.

Após a punção realizava-se novo exame ecocardiográfico com o intuito de avaliar a quantidade de líquido pericárdico

residual, descartar eventuais complicações e observar a função miocárdica, o mesmo era repetido no máximo 7 dias depois da punção, para nova revisão.

RESULTADOS

Nossa série de 25 pacientes foi submetida a um total de 30 punções, realizadas em 21 por uma única vez, em 3 por duas vezes e em 1 por uma vez (Tabela 1). A razão da repetição da pericardiocentese foi sempre a recorrência do derrame, sendo que nos três pacientes submetidos a duas punções a coleta de novo material atendeu também a finalidade diagnósticas.

N.Pac.	N.Punção	Volume Derrame	Distrib.	Indicação Punção	Tamp-namento	Volume Derrame
1	1	G	Difusa	D+T	-	200
2	2	G	Difusa	D	-	15
3	3	M	Posterior	D	-	15
4	4	G	Difusa	D+T	+	0
5	5	M	Anterior VD	D	+	100
6	6	M	Difusa	D	+	250
7	7	M	Posterior	D	-	100
8	8	G	Difusa	T	+	500
9	9	M	Difusa	D	+	130
10	10	G	Difusa	D+T	+	250
11	11	G	Difusa	T	-	300
11	12	P	Posterior	D	-	15
12	13	G	Apical/Post	D	-	2240
13	14	G	Difusa	D+T	+	350
14	15	G	Difusa	D+T	+	3050
	16	G	Posterior	D+T	+	1100
15	17	M	Anterior VD	D+T	+	180
16	18	G	Difusa	D+T	+	600
17	19	G	Difusa	D+T	+	1800
	20	G	Difusa	T	+	1420
	21	G	Difusa	T	+	1300
18	22	G	Difusa	D+T	+	680
19	23	M	Difusa	D+T	+	700
20	24	M	Difusa	D	-	70
21	25	M	Difusa	D+T	+	290
22	26	P	Posterior	D	-	20
	27	M	Difusa	D+T	+	300
23	28	G	Difusa	T	+	950
24	29	G	Difusa	D+T	-	1200
25	30	P	Posterior	D	-	35

G - grande; M - moderado; P - pequeno; D - diagnóstico; T - terapêutico

TABELA 1. Identificação da série de pacientes quanto ao volume de distribuição do derrame pericárdico, indicação de punção, sinais ecocardiográficos de tamponamento cardíaco e volume observado.

Os derrames foram classificados como: grandes em 17 vezes (56,7% - com distribuição difusa em 15 e localizada em 2); moderados em 10 (30% - difusos em 6 e localizados em 4) e pequenos em 3 (13,3% - todos localizados). Quanto a distribuição 21 (70%) eram difusos e 9 (30%) localizados (Tabela 1). A presença de líquido localizado posteriormente ao átrio esquerdo foi identificada em 6 casos (punção 3,6,8,10,17,19), compreendendo derrames moderados e grandes (Figura 3). O achado de traves e/ou filamentos de fibrina, livres no espaço pericárdico cheio de líquido, foi observado 16 vezes (53% dos casos) (Figura 4). Sinais ecocardiográficos de tamponamento cardíaco foram detectados em 19 procedimentos (63,3%), sendo em 12 (63,2%) com derrames grandes e em 7 (36,8%) moderados (Tabela 1).

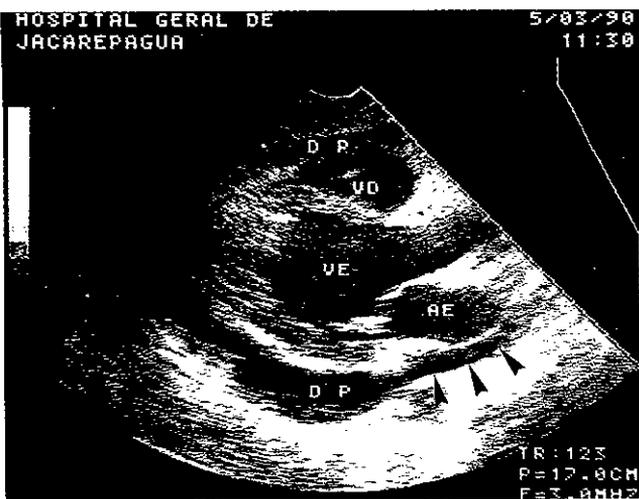


FIGURA 3 - RMD (paciente 19/punção 23) ecocardiograma bidimensional (corte longitudinal) mostrando a presença de derrame pericárdico (DP) moderado estendendo-se posteriormente (setas) ao átrio esquerdo (AE).

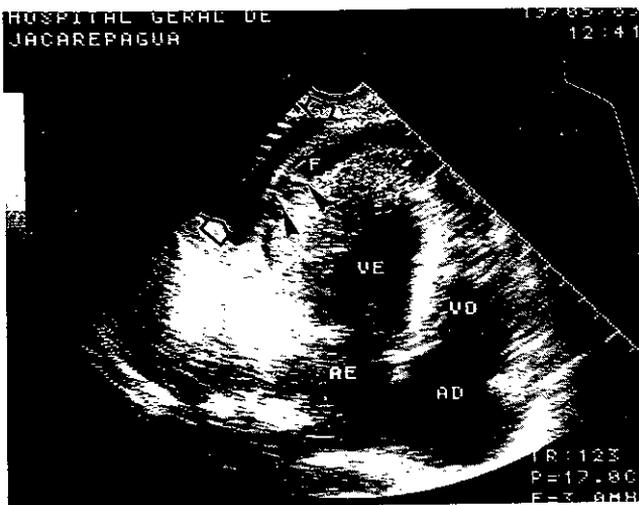


FIGURA 4 - JR (paciente 7/punção 7) ecocardiograma bidimensional (corte apical 4 câmaras) demonstrando a presença de derrame pericárdico de grau moderado e a presença de filamentos de fibrina (F) facilmente visualizados. Observar concomitância de derrame pleural.

As indicações para a pericardiocentese foram de: investigação diagnóstica em 11 (36,7%) drenagem com fins terapêuticos em 6 (16,7%) e mistas em 14 (46,7%) (Tabela 1). Quanto as incidências utilizadas para a punção, em 14 (46,7%) foi a via apical, seguida em 13 (43,3%) pela via subcostal e 3 (15%) pela paraesternal esquerda. Dos 17 derrames considerados grandes, 11 foram puncionados pela via apical (64,7%), 5 (29,4%) pela subcostal e 1 (5,9%) pela paraesternal. Já os 10 moderados, 6 foram pela subcostal (60%), 2 pela apical (25%) e 2 pela paraesternal (25%). Entretanto, nos 3 pequenos, a subcostal foi utilizada 2 vezes (63,7%) e a apical apenas uma vez (33,3%). Na figura 5 apresentamos a distribuição dos derrames com a via de acesso escolhida para a punção.

**PERICARDIOCENTESE GUIADA PELO ECO 2D
INCIDÊNCIAS UTILIZADAS**

Volume do Derrame x Acesso Escolhido

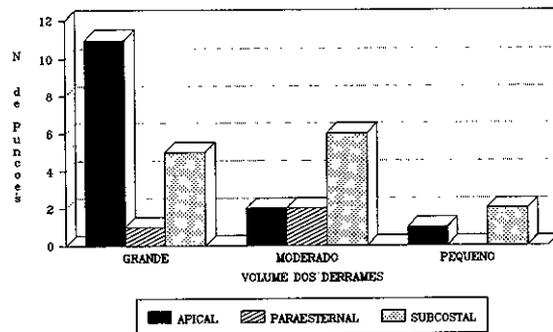


Fig.5 - Correlação entre as diferentes vias utilizadas e o volume dos derrames.

FIGURA 5 - Correlação entre as diferentes vias de pericardiocentese utilizadas e o volume dos respectivos derrames.

O quadro diagnóstico de derrame foi de pericardite urêmica em 8 (32%), tuberculosa em 7 (28%), neoplásica em 4 (16%), idiopática em 3 (12%), lúpica em 2 (8%) e reumática em 1 (4%) (Tabela 2).

N. Pac.	Aspecto Derrame	Diagnost. Derrame	Doença Associadas	Seguimento (meses)	Evolução Pós Punção
1	H	Uremia	Ins.Renal Crônica	30	Janela cirúrgica
2	H	Tuberculose	Empiema Pleural	30	Esq.Rip - Bem
3	H	Neoplasia	Cor pulmonale	12	Óbito 12 m após
4	ND	Neoplasia	Tumor pulmão	3	Óbito 3 m após
5	H	Neoplasia	Tumor mama	2	Óbito 2 m após
6	H	Tuberculose	Ins.Renal Crônica	30	Esq.Rip - Bem
7	H	Tuberculose	Ins.Renal Crônica	2	Óbito 2 m após
8	SS	Uremia	Ins.Renal Crônica	1	Bem-Hemodálise
9	H	Uremia	Ins.Renal Crônica	1	Óbito 1 m após
10	H	Tuberculose	Cor pulmonale	-	Drenado parcial
	SS	Tuberculose	Cor pulmonale	10	Esq.Rip - Bem
11	H	Uremia	Ins.Renal Crônica	6	Óbito 6 m após
12	S	Tuberculose	Sida	9	Esq.Rip - Bem
13	H	Uremia	Ins.Renal Crônica	6	Bem-hemodálise
14	SS	Idiopático	-	-	Refez derrame
	S	Idiopático	-	7	Pericardiectomia-Bem
15	H	Tuberculose	Ins.Renal Crônica	7	Esq.Rip - Bem
16	H	Neoplasia	Tumor pulmão	1	Óbito 1 m após
17	H	Uremia	Ins.Renal Crônica	-	Refez derrame
	H	Uremia	Ins.Renal Crônica	-	Refez derrame
	H	Uremia	Ins.Renal Crônica	6	Janela cirúrgica
18	H	Uremia	Ins.Renal Crônica	6	Bem-hemodálise
19	H	Uremia	-	1	Esq. Rip - bem
20	SS	F.Reumática	Cardite reumática	4	Bem
21	S	Idiopático	-	4	Bem
22	S	Idiopático	Dupla lesão aórtica	-	Refez derrame
	H	Idiopático	Dupla lesão aórtica	4	Janela cirúrgica
23	H	Uremia	Ins.Renal Crônica	3	Bem-hemodálise
24	S	Lupus	Sind.nefrótica	3	Bem
25	S	Lupus	Tuberculose	2	Bem

H- hemorrágico; SS- serossanguíneo; S - seroso; Esq.Rip - esquema RIP

TABELA 2. Aspecto de derrame, diagnóstico etiológico, doenças associadas, seguimento e evolução.

O volume evacuado variou de 15 a 3050 ml, nos 29 (96,7%) procedimentos que obtiveram sucesso, com média de 670 ml (Tabela 1), sendo 19 de aspecto

hemorrágico (65,5%), 4 serossanguíneo (13,8%) e 6 seroso (20,7%) (Tabela 2). A única situação em que não obtivemos sucesso na punção (paciente 4) ocorreu também complicação em paciente com neoplasia pulmonar do tipo "oat-cell", tratado com quimioterapia e radioterapia, que apesar do volumoso derrame de distribuição difusa, não foi possível a sua drenagem. Além do insucesso quanto a não colheita de líquido pericárdico, como conseqüência das tentativas de pericardiocentese, surgiu pequeno pneumotórax, reabsorvido de forma espontânea. O paciente com a continuidade do tratamento quimioterapêutico, apresentou redução do derrame.

A taxa de complicações alcançada com a técnica foi de 6,7% (2 procedimentos-pacientes 4 e 11) sempre pela via apical, sendo 1 (caso 4 - já relatado) de pneumotórax espontâneo e 1 (caso 11) de punção ventricular. Este caso (punção 12) era de portador de insuficiência renal crônica em hemodiálise, que apresentou quadro consumptivo acentuado e pequeno derrame de localização posterior, sendo indicada a punção com fins diagnóstico. Durante o procedimento, após ter sido obtida pequena quantidade (15 ml) de líquido hemorrágico, a drenagem cessou. Optou-se pela reintrodução da agulha com saída, de líquido hemorrágico sob forte pressão, interpretado como proveniente de cavidade ventricular. O ecocardiograma de controle realizado imediatamente após o acidente não mostrou alterações relacionadas ao evento. O paciente foi mantido em rigorosa observação clínica nas 24 horas subsequentes não tendo sido constatado nenhuma modificação a partir de sua condição anterior.

Na correlação entre o aspecto do derrame e sua etiologia (Figura 6) constatamos que nas 19 vezes em que era hemorrágico, 9 era de etiologia urêmica, 6 tuberculosa, 3 neoplásica e 1 idiopática. Enquanto entre os 4 serossanguíneos encontramos em diagnósticos diversos e nos 6 serosos 3 eram idiopáticos, 2 lúpicos e 1 tuberculoso.

A presença de fibrina demonstrada no ecocardiograma foi mais relacionada ao derrame hemorrágico (12 casos 75%), do que o serossanguíneo (2 casos 12,5%) e o seroso (1 caso 6,25%).

Os pacientes foram seguidos ambulatorialmente por período de 1 a 30 meses após a punção. Ocorreram 7 óbito, todos dentro do prazo de 12 meses após o procedimento, 4 eram portadores de neoplasia, 2 de insuficiência renal crônica e 1 além de uremia apresentou pericardite tuberculosa (Tabela 2). Entre os 6 renais crônicos vivos, 2 foram submetidos a cirurgia para realização de janela pleuro-pericárdica, devido a recorrência do derrame, e os demais evoluíram bem em programa de hemodiálise. Dos 7 portadores de pericardite tuberculosa, 6 evoluíram satisfatoriamente após esquema antituberculoso. Um paciente com pericardite idiopatia em virtude da recorrência foi submetido a

pericardiectomia e outro a janela pericárdica.

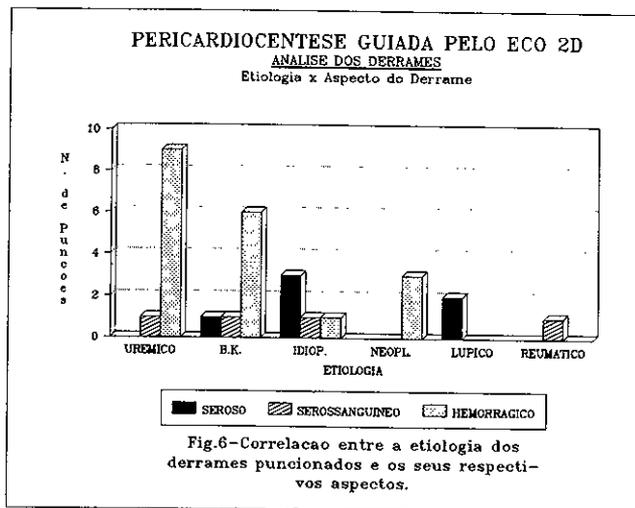


FIGURA 6 - Correlação entre a etiologia dos derrames punccionados e os aspectos encontrados.

DISCUSSÃO

A necessidade de drenagem para o tratamento do derrame pericárdico é conhecida desde a antiguidade³⁷. As modalidades utilizadas para a realização deste procedimento, a abordagem direta ou cirúrgica e a indireta ou "punção cega" existem há mais de cem anos e apresentam vantagens e desvantagens^{15,37,38}.

O emprego da ecocardiografia bidimensional no acompanhamento da punção pericárdica permitiu, indiscutivelmente, uma crescente segurança na realização da pericardiocentese^{19-24,38,41}. A padronização do uso da ultra-sonografia durante pericardiocentese preconizada e instituída por alguns autores^{20,24,40,41,42}, contando com mais do que 500 procedimentos já realizados na Clínica Mayo, apresenta pouca penetração em nosso meio^{28,30}, não sendo no entanto usada de forma sistemática.

Em nosso grupo dos 25 pacientes estudados, realizamos 30 procedimentos, alcançando êxito em 29 vezes (96,7%), índice próximo ao obtido por Callahan et al²⁴, que empregando a mesma técnica, entre 132 punções não obtiveram êxito em 3. Outros autores como Krikorian e Hancock⁴³ punccionando derrames pequenos e moderados de localização, exclusivamente posterior, tiveram sucesso em 58% e em grandes e moderados de distribuição difusa de 93%, quando utilizaram a monitorização eletrocardiográfica simultânea. Já Wong et al⁴⁴ entre 52 procedimentos, diagnosticados pela ecocardiografia, porém com punção realizada no laboratório de cateterismo cardíaco contando com fluoroscopia, obtiveram êxito em 92,3%.

Nosso caso de insucesso foi de portador de derrame de distribuição difusa, na qual foi tentada a punção por via apical. A falha foi atribuída a movimentação do paciente

após o momento da marcação do ponto torácico ideal para a punção, acarretando inclusive uma das duas complicações verificadas em nossa série, neste caso um pneumotórax.

A importância capital da completa imobilização do paciente após a determinação do melhor sitio para introdução da agulha de punção foi demonstrada em outros pacientes em nossa série que modificaram sua posição inicial no leito. Nesses pacientes houve necessidade de nova observação ecocardiográfica para evitarmos acidentes e/ou insucessos. Pois, como podemos comprovar, a mínima mudança de posição do paciente implicou em alteração da relação previamente verificada entre o derrame e a parede torácica e conseqüentemente do local ideal de punção. Houve boa correlação entre as quantidades drenadas e a estimativa do volume total dos derrames feita previamente, executando-se apenas a punção nº 23 (paciente 19), quando foram retirados 700 ml de líquido de derrame apontado como de volume apenas moderado. Acreditamos na possibilidade de existência de líquido contido nos recessos pericárdicos não detectado durante o exame ecocardiográfico.

Observamos até a metade da nossa série a utilização preferencial do acesso subcostal, com alternativa somente nos casos de derrames localizados. Supomos, tal fato ter ocorrido dado, ser este acesso considerado por nós como o mais seguro. À medida que fomos alcançando maior destreza com a técnica, a via apical passou a ser a preferida, estando em acordo com o preconizado por Callahan et al²⁴.

Os pequenos derrames constituíram o grupo que mais se beneficiou da técnica, pois o estudo do derrame com diferentes posições do transdutor, determinou a melhor via de acesso e o ângulo ideal de entrada da agulha, sendo possível obter material em situação que outras técnicas, as chances de êxito seriam mínimas.

A via apical é considerada como a de maior risco na "punção cega" pela possibilidade de lesão da artéria coronária descendente anterior, que fica posicionada anatomicamente no sulco interventricular^{19,45}. Porém, na técnica proposta, mostrou-se como a mais simples, tendo em vista que o maior obstáculo encontrado naquela área, o pulmão, pode ser desviado com grande segurança.

Apenas um procedimento foi realizado em caráter de urgência (punção 17), a técnica mostrou-se inteiramente capaz de ser desenvolvida a curto espaço de tempo, mesmo tratando-se de derrame de distribuição localizada. A paciente apresentou recuperação instantânea com desaparecimento dos sinais clínicos e ecocardiográficos de tamponamento cardíaco.

O emprego da anestesia local com lidocaína a 2% foi satisfatória para o controle da dor nos pacientes quando da introdução da agulha ou durante sua permanência no espaço pericárdico. Notamos o surgimento da dor apenas na fase final do esvaziamento do derrame, em que

os folhetos pericárdicos encontravam-se mais próximos entre si e havia contacto do pericárdio visceral com a porção de Teflon do sistema de drenagem utilizado.

Os sistemas de drenagem pericárdica adotados, em que predominou o Jelco ou similares possuidores de porção flexível, mostraram-se de grande valia, pois permitiram a presença prolongada no espaço pericárdico sem risco de acidentes. Além disso, em situações que a saída do líquido era interrompida, o reposicionamento do sistema proporcionou, na maioria das vezes, o reinício da drenagem.

A recorrência dos derrames, que constitui uma desvantagem da pericardiocentese em relação as técnicas cirúrgicas, ocorreu em nossa série em apenas 4 pacientes, sendo dois com pericardite idiopática, um urêmica e um tuberculosa.

Bishop et al¹⁷ em 1956 foram os primeiros a utilizarem a monitorização eletrocardiográfica durante a pericardiocentese, tendo encontrado entre 40 pacientes uma taxa de complicação de 15%, correspondendo a 6 pacientes em que foi puncionada a cavidade ventricular inadvertidamente e sem conseqüência clínicas.

Chandraratna et al²⁰ em 1983, empregando a ecocardiografia para localização da agulha através da injeção de salina e observação do turbilhamento assim provocado, estudaram 16 pacientes concluindo pela utilidade do ultra-som na facilitação da pericardiocentese. Entretanto seu índice de complicações foi elevado, alcançando 18% (sendo 3 punções ventriculares). Porém, Callahan et al²⁴ empregando a técnica de pericardiocentese guiada pela ecocardiografia alcançaram a taxa de complicações em apenas 4%, sendo estas de pouca importância e sem óbito ou repercussões clínicas (pneumotórax - 1; perfuração ventricular sem seqüela - 2; pneumopericárdio - 1; síncope vasovagal - 1). A taxa de complicações foi de 7%, correspondendo ao pneumotórax supracitado (punção 12), portador de pequeno derrame pericárdico e ocorrido na segunda tentativa de punção utilizando a via apical. As complicações de Callahan et al²⁴ em número inferior as nossas, foram quantitativamente semelhantes, não havendo em nenhum dos dois grupos conseqüências clínicas desastrosas. Pensamos que os melhores resultados obtidos por aqueles autores²⁴ estejam ligados a maior experiência com o procedimento dado o grande número de casos do seu grupo.

Atribuímos grande relevância ao fato de não termos tido nenhum caso de complicação infecciosa em nosso grupo. Ressalte-se que os procedimentos eram realizados em sala convencional de ultra-sonografia, não possuindo portanto cuidados especiais quanto a esterilização do ambiente. Foram tomadas precauções apenas no que se refere a assepsia correta do paciente no local de punção e na manipulação do material empregado para a mesma.

A série inicial de Callahan et al²² utiliza o acompanha-

mento da punção pela ultra-sonografia através da colocação do transdutor em incidência diversa à agulha. A visualização da agulha é reconhecida como difícil, uma vez não conseguimos estabelecer com o transdutor o mesmo plano de agulha^{46,47}. Para melhor localização da agulha alguns autores sugerem a injeção rápida de pequena quantidade do próprio líquido aspirado⁴⁰ ou de salina fisiológica^{19,20}. Desta maneira é possível determinar se a agulha está no espaço pericárdico ou dentro de alguma cavidade.

Em nossa experiência tivemos dificuldade em visualização ultra-sonográfica da agulha em toda sua extensão, assim como se mostrou pouco prático o método de observar o surgimento de bolhas no espaço pericárdico devido ao maior consumo de tempo de exame. Além disso, não nos parece que este recurso aumentasse a segurança em relação a simples introdução da agulha acompanhada de aspiração contínua por seringa acoplada, após criteriosa demarcação do local de punção. Callahan et al²⁴ em sua segunda publicação, abandonam completamente a monitorização ecocardiográfica simultânea mantendo apenas os cuidados iniciais já comentados.

Por razões diversas, já que não constituía-se em objetivo inicial deste estudo, realizamos 3 punções ambulatorialmente (punções 16,25 e 27). Os resultados obtidos foram excelentes, uma vez que houve sucesso tanto na drenagem do líquido pericárdico quanto na total ausência de complicações.

Concluimos portanto que a técnica de pericardiocentese guiada pela ecocardiografia apresenta-se como alternativa real às demais utilizadas com inúmeras vantagens. Dentre elas destacamos a possibilidade de monitorização intermitente e rápida do volume de líquido pericárdico durante a drenagem^{21,23,24,28,29,30}, permitir acesso a derrames septados ou de distribuição não homogênea^{41,48} viabilizar a colocação de cateteres no interior do espaço pericárdico^{26,27}, mobilizar um número mínimo de profissionais e, por fim, poder ser executada em ambiente simples como uma sala de ultra-sonografia convencional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Edler I - *Diagnostic use of ultrasound in heart disease. Acta Med Scand* 1955;308:32-6.
2. Feigenbaum H, Waldhausen JA, Hyde LP - *Ultrasound diagnosis of pericardial effusion. JAMA* 1965;191:711-4.
3. Feigenbaum H, Zaky A, Waldhausen JA - *Use of ultrasound in the diagnosis of pericardial effusion. Ann Intern Med* 1966;65:443-52.
4. Moss AJ, Bruhn F - *The echocardiogram: a ultrasound technic for the detection of pericardial effusion. New Engl*

J Med 1966;274:380-4.

5. Rothman J, Chase NE, Kricheff II, Mayoral R, Beranbaum ER - *Ultrasonic diagnosis of pericardial effusion - Circulation* 1967;35:358-64.
6. Goldberg BB, Ostrum BJ, Isard HJ - *Ultrasonic determination of pericardial effusion. JAMA* 1967;202:927-30.
7. Casarella WJ, Schneider BO - *Pitfalls in ultrasonic diagnosis of pericardial effusion. AJR* 1970;110:760-7.
8. Isner JM, Carter BL, Roberts WC, Bankoff MS - *Subepicardial adipose tissue producing echocardiographic appearance of pericardial effusion. Am J Cardiol* 1983;51:565-9.
9. Rifkin RD, Isner JM, Carter BL, Bankoff MS - *Combined posteroanterior subepicardial fat simulating the echocardiographic diagnosis of pericardial effusion. J Amer Coll Cardiol* 1984;3:1333-9.
10. Foote WC, Jefferson CM, Price HL - *False-positive echocardiographic diagnosis of pericardial effusion. Chest* 1977;71:546-9.
11. Millman A, Meller J, Motro M et al - *Pericardial tumor or fibrosis mimicking pericardial effusion by echocardiography. Am Intern Med* 1977;86:434-6.
12. Come PC, Riley MF, Fortuin NJ - *Echocardiographic mimicry of pericardial effusion. Am J Cardiol* 1981;47:365-70.
13. Coplan NL, Kennish AJ, Bugess NL, Deligdish L, Goldman ME - *Pericardial mesothelioma masquerading as a benign pericardial effusion - J Amer Coll Cardiol* 1984;4:1307-20.
14. Ratshin RA, Smith K, Hood JRWP - *Possible false positive diagnosis of pericardial effusion in presence of large left atrium. Chest* 1974;65:112-5.
15. Kilpatrick 2M, Chapman CB - *On pericardiocentesis. Am J Cardiol* 1965;16:722-8.
16. Fallows JA, Pastor BH - *The use of a polyethylene catheter in pericardial paracentesis. N Eng J Med* 1955;253:872-3.
17. Bishop LH, Estes EH, McIntosh HD - *The eletrocardiogram as a safeguard in pericardiocentesis. JAMA* 1956;162:264-5.
18. Goldberg BB, Pollack HM - *Ultrasonically guided pericardiocentesis - Am J Cardiol* 1973;31:490-3.
19. Chandraratna PAN, First J, Langevin E, O'Dell R - *Echocardiographic contrast studies during pericardiocentesis. Ann Intern Med* 1997;87:199-200.

20. Chandraratna PAN, Reid CL, Nimalasuriya A, Kawanishi D, Rahimtoola SH - Application of 2 - dimensional contrast studies pericardiocentesis. *Am J Cardiol* 1983;52:11-22.
21. Callahan JA, Seward JB, Tajik AJ - Two dimensional echocardiography during pericardiocentesis. *Am J Cardiol* 1983;54:246.
22. Callahan JA, Seward JB, Tajik et al - Pericardiocentesis assisted by two - dimensional echocardiography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85:877-9.
23. Callahan JA, Seward JB, Tajik AJ et al - Enhanced safety of two - dimensional echocardiography directed pericardiocentesis: a technique of choice. *J Amer Coll Cardiol* 1983;1:738.
24. Callahan JA, Seward JB, Nishimura RA et al - Two dimensional echocardiographically guided pericardiocentesis experience in 117 consecutive patients. *Am J Cardiol* 1985;55:476-9.
25. Stewart JR, Gott VL - The use of a seldinger wire technique for pericardiocentesis following cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1983;35:467-8.
26. Biancaniello TM, Anagnostopoulos CE, Bernstein HE, Proctor C - Purulent meningococcal pericarditis: chronic percutaneous drainage with a modified catheter aided by echocardiography. *Clin Cardiol* 1985;8:542-2.
27. Kopecky SL, Callahan JA, Tajik AJ, Seward JB - Percutaneous pericardial catheter drainage: report of 42 consecutive cases. *Am J Cardiol* 1986;58:633-5.
28. Till ACW, Bisaglia REB, Albanesi Filho FM - Pericardiocentese guiada pela ecocardiografia bidimensional. *Rev Bras Eco* 1991;4:8.
29. Till ACW, Bisaglia REB, Albanesi Filho FM - Pericardiocentese com auxilio da ecocardiografia bidimensional. *Arq Bras Cardiol* 1991;57 (supl.C):70.
30. Till ACW, Bisaglia REB, Albanesi Filho FM - Pericardiocentese guiada pela ultra-sonografia. *Rev. SOCERJ* 1991;4:130.
31. Horowitz MS, Schultz CS, Stinson EB, Harrison DC, Popp RL - Sensivity and specificity of echocardiographic diagnosis of pericardial effusion. *Circulation* 1974;50:239-47.
32. D'Cruz IA, Prabhu R, Cohen HC, Glick G - Potencial pitfalls in quantification of pericardial effusions by echocardiography. *Br Heart J*, 1977;39:529-35.
33. Martin RP, Rakowski H, French J, Popp RL - Localization of pericardial effusion with wide angle phased array echocardiography. *Am J Cardiol* 1978;42:904-12.
34. Parameswaran R, Goldberg H - Echocardiographic quantitation of pericardial effusion. *Chest* 1983;83:767-70.
35. Armstrong WF, Shilt BF, Helper DJ, Dillon JC, Feigenbaum H - Diastolic collapse of the right ventricle with cardiac tamponade. *Circulation* 1982;65:1491-6.
36. Gillam LD, Guyer DE, Gibson TC, King ME, Marshall BS, et al - Hydrodynamic compression of the right atrium: a new echocardiographic sign of cardiac tamponade. *Circulation* 1983;68:299-301.
37. Feigenbaum H - Diagnostic ultrasound as an aid to the management of patients with pericardial effusion. *Chest* 1969;55:59-62.
38. Kotte JH, McGuire J - Pericardial paracentesis. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1951;20:102-3.
39. McLeary RD, Alexander DK, Brown RK - B-scan ultrasound directed pericardiocentesis. *Radiology* 1982;144:923.
40. Dobourg O, Pierrer A, Gueret P et al - Echocardiographie bidimensionnelle de contraste au cours du drainage des hemopericardes avec tamponnade. *presse Med* 1983;12:2225-8.
41. Pandian NG, Brockway B, Simonetti J, Rosenfield K, Bojar RM, et al - Pericardiocentesis under two - dimensional echocardiographic guidance in loculated pericardial effusion. *Ann Thorac surg* 1988;45:99-100.
42. Schiavone WA, Rice TW - Pericardial disease: diagnosis and management methods. *Clev Clin J Med* 1989;56:639-45.
43. Krikorian JG, Hancock EW - Pericardiocentesis. *Am J Med* 1978;65:808-14.
44. Wong B, Murphy J, Chang CJ, Hassenein K, Dunn M - The risk of pericardiocentesis. *Am J Cardiol* 1979;44:1110-14.
45. Spodick DH - Medical history of the pericardium. *Am J Cardiol* 1970;26:447-54.
46. Preis LK, Taylor GJ, Martin RP - Traumatic pericardiocentesis. *Arch Intern Med* 1982;142:2327-9.
47. Feigenbaum H - Pericardial Disease. In: Feigenbaum H. *Echocardiography* 4 ed, Philadelphia, Lea and Febiger 1986:548-67.
48. Chiang H, Lin M - Pericardiocentesis guided by two - Dimensional contrast echocardiography - *Echocardiography*, 1993;10:465-9.

O IMPACTO DA ABLAÇÃO COM RADIOFREQUÊNCIA COMO TERAPIA DAS ARRITMIAS

Fernando E. S. Cruz Filho, Marcio Fagundes, Silvia H. Boghossian, Lutgarde Vanheusden, Ivan G. Maia

Rio de Janeiro

TÓPICOS

O tratamento de arritmias cardíacas por ablação elétrica de áreas de reentrada ou de focos automáticos arritmogênicos, constitui uma das mais avançadas técnicas atuais da Cardiologia.

O procedimento da ablação elétrica está baseado em dados fornecidos por estudos eletrofisiológicos, entre os quais se destaca o mapeamento endocárdico para a localização do sitio arritmogênico.

O autor faz uma revisão sobre as indicações do método, o local e o mecanismo das arritmias, o tipo e a quantidade de energia elétrica que deve ser deflagrada para abolir o foco e as eventuais complicações que podem ocorrer durante ou depois do procedimento.

Deste modo, são revistas as taquicardias supraventriculares, a fibrilação, o flutter e a taquicardia atrial, a reentrada AV nodal, taquicardias por feixes anômalos e a taquicardia ventricular.

A revisão da literatura e a experiência própria têm demonstrado ser a ablação elétrica inóqua na grande maioria dos casos e também a mais efetiva para o tratamento de algumas arritmias refratárias a drogas anti-arrítmicas ou que demonstram ser incapazes de manter um ritmo cardíaco estável, bem como preferida em relação ao tratamento cirúrgico, menos acessível aos pacientes.

Palavras-chave: arritmias cardíacas, ablação elétrica por radiofrequência, tratamento.

EDITORIAL REVIEW

TREATMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS BY RADIOFREQUENCY ABLATION TECHNIQUE: THE IMPACT OF THE NEW THERAPY

SUBJECTS

The treatment of cardiac arrhythmias by electrical ablation of sites of reentry and automatic arrhythmogenic foci, is one of the most advanced techniques used in Cardiology today.

The procedure is based on specific parameters assessed by electrophysiological studies with endocardial mapping to localize the site of ablation.

Supraventricular tachycardias, atrial fibrillation, flutter and atrial tachycardia, A-V nodal reentry, atrioventricular accessory pathways and ventricular tachycardia are revisited by the author, who emphasizes the indications for the procedure, the site and the mechanisms of the events, type and amount of energy to be delivered, and fortuits complications.

The electrical ablation has demonstrated to be the safest and the most effective method for the treatment of some cardiac arrhythmias, as compared with pharmacological therapy which can fail to stabilize the cardiac rhythm, or surgical interventions which are difficult to be achieved and generally very expensive.

Key Words: cardiac arrhythmias, radiofrequency ablation, treatment.

Hospital de Cardiologia de Laranjeiras - Rio de Janeiro

Endereço para correspondência

Dr Fernando E.S. Cruz Filho

Hospital de Cardiologia de Laranjeiras - Setor de Arritmias e Eletrofisiologia

Rua das Laranjeiras, 374 - 3º andar

22240- Rio de Janeiro/RJ

Recebido: 07/10/93

Aceito: 08/11/93

INTRODUÇÃO

Nas duas últimas décadas, a cardiologia clínica vivenciou uma nova era, na qual tratamentos paliativos deram lugar a soluções definitivas. Como na angioplastia, valvuloplastia e aterectomia, a utilização de cateteres dirigíveis por via percutânea permitiu atingir-se a região alvo em toracotomia ou circulação extracorpórea. No campo das arritmias cardíacas o estudo eletrofisiológico permitiu o esclarecimento de muitos dos mecanismos envolvidos na gênese e perpetuação dos distúrbios do ritmo¹⁻³. O conhecimento detalhado de circuitos reentrantes ou de focos automáticos permitiu uma classificação e localização anatômica e eletrofisiológica precisa. A partir de tal conhecimento, técnicas de ablação via cateter constituíram o maior avanço da cardiologia intervencionista, suplantando a cirurgia, técnica extremamente cara em nosso meio. Este editorial analisa o "estado de arte" desta técnica, discutindo as indicações e as atuais limitações do método.

Taquicardias supraventriculares

Muito embora não se saiba sua real incidência, as taquicardias supraventriculares são a causa mais frequente de taquiarritmias na população adulta e em pacientes pediátricos⁴. Quase todas as taquicardias supraventriculares englobam o nó AV em seu circuito ou, em última análise, este participa na modulação da frequência ventricular imposta por estas. Até bem pouco tempo, a grande maioria das taquicardias supraventriculares eram controladas com drogas anti-arrítmicas⁵. Entretanto é sabido que tais drogas não destroem o substrato da arritmia⁶ e que embora efetivas em diminuir o número de recorrências apresentavam por vezes efeitos colaterais ou pró-arrítmia importante. Na última década, a cirurgia permitiu a cura definitiva de alguns tipos de taquicardia supraventricular em adultos⁷ e crianças⁸, porém a relação custo-benefício ainda é alta quando comparada a ablação via cateter⁹. A utilização da ablação via cateter, um método não cirúrgico, ampliou a indicação de cura definitiva das taquicardias supraventriculares rapidamente¹⁰⁻¹⁴. Entretanto, o uso da corrente contínua (DC) como forma de energia produzia lesões imprecisas e heterogêneas podendo apresentar um potencial arritmogênico indesejável na região¹⁵. Embora com baixa incidência, as complicações incluíam tamponamento cardíaco^{16,17} e morte súbita¹⁸. Já com a utilização da radiofrequência, uma energia que produz lesões mais uniformes, homogêneas e de pequena dimensão (em torno de 3 mm), o método teve sua utilização e difusão ampliada em vários centros e até o momento uma quantidade significativa de pacientes já se beneficiaram com esta técnica em todos os continentes. Os índices de sucesso variam de 70 a 98%¹³⁻¹⁴ para o tratamento das taquicardias supraventriculares, espe-

cialmente as conseqüentes a uma via anômala (síndrome de Wolff-Parkinson-White), reentrada AV nodal (dupla via nodal), flutter e taquicardia atriais.

Fibrilação, flutter e taquicardia atrial

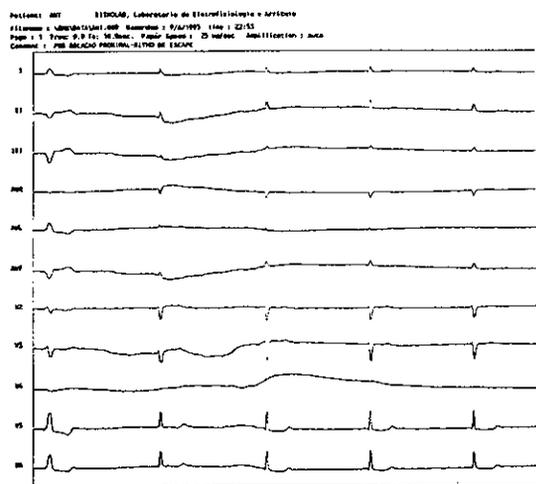
A fibrilação atrial é a taquicardia supraventricular mais comumente diagnosticada em cardiologia clínica. Pode estar associada ou ser conseqüente a uma cardiopatia. Pode também ser secundária a doenças sistêmicas como hipertireoidismo e outras patologias.

O primeiro objetivo do tratamento da fibrilação atrial é a sua reversão a ritmo sinusal, porém freqüentemente esta reversão não é alcançada ou sua recorrência é alta. No caso de insucesso em se obter a reversão, o objetivo principal do tratamento torna-se, então, o controle da frequência ventricular¹⁹. Uma grande percentagem destes pacientes apresenta uma resposta ventricular rápida levando a quadros de tonteira, síncope, angina. Quando a frequência cardíaca rápida não é controlada pode haver uma dilatação e progressiva deteriorização da função cardíaca²⁰. O fenômeno da dilatação cardíaca ou taquicardiomiopatia pode ocorrer pela presença e manutenção de uma frequência cardíaca alta durante mais de 80% do dia. Quando tal quadro se instala o controle da frequência cardíaca é mandatória. Atualmente este objetivo pode ser alcançado através da produção propositada de bloqueio AV total, com a ablação da junção AV. Por vezes um ritmo juncional com frequência entre 40 e 60 bpm é obtido, porém o implante de um marcapasso definitivo é mandatório uma vez que a estabilidade do ritmo de escape não é conhecida. Tal procedimento tem se mostrado efetivo em controlar a sintomatologia do paciente com reversão da dilatação e melhoria expressiva da função cardíaca como já amplamente demonstrado em literatura^{10,11,18,19}. Após o procedimento, as drogas anti-arrítmicas podem ser descontinuadas. A figura 1 mostra o ECG obtido após ablação da junção AV com intenção de produzir-se BAVT em paciente com fibrilação atrial e resposta ventricular rápida. Após desligarmos o MP externo temos um ritmo de escape com complexo QRS estreito porém com uma frequência de 38 b/p.m. No painel inferior podemos observar o Ecocardiograma obtido antes e após a realização de uma ablação da junção AV. Note a expressiva melhora da função através de um aumento da fração de encurtamento, de um paciente.

O flutter atrial do tipo 2 ou Flutter comum em que se evidencia a presença de ondas F negativas em DII, DIII e aVF tem sido amplamente estudado^{21 & 24}. Baseado em resultados da estimulação programada o flutter comum pode ser classificado como uma arritmia reentrante. Através de mapeamento endocárdico, ficou estabelecido que o circuito reentrante envolve uma ampla região incluindo a parede lateral do atrío direito, septo e a

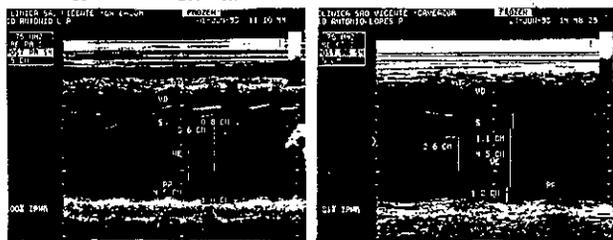
região adjacente a veia cava inferior, seio coronariano e válvula tricúspide²¹. O istmo anatômico entre a veia cava inferior e válvula tricúspide parece ser essencial ao circuito. Nesta região que é circunscrita a veia cava inferior, pode-se observar áreas de bloqueio funcional^{22,23}. Vários grupos tem aplicado a energia de RF nesta região, para produção de um bloqueio da condução, entre o seio coronariano e válvula tricúspide, obtendo a reversão do Flutter e restaurando o ritmo sinusal²². É preciso salientar que em 1/3 destes pacientes o flutter atrial é a exteriorização de uma disfunção sinusal e após ablação a frequência sinusal pode tornar-se inadequada e com isso existir a necessidade do implante de um marcapasso definitivo.

Em alguns casos selecionados é possível realizar a ablação de um foco atrial, porém, com a introdução de novos cateteres com elétrodos distais maiores o índice de sucesso tende a melhorar significativamente.



ECOCARDIOGRAMA

Aorta	3.2 CM	Aorta	3.2 CM
AE	4.1 CM	AS	3.9 CM
VD	1.4 CM	VD	2.3 CM
VE D.	4.5 CM	VE D.	4.5 CM
VE S.	3.6 CM	VE S.	2.6 CM
SIV	0.8 CM	SIV	1.1 CM
PP	1.0 CM	PP	1.2 CM



Percentual de encurtamento	20	Percentual de encurtamento	42
Fração de ejeção	41	Fração de ejeção	73
Volume Diastólico final	92.0	Volume Diastólico final	24.0
Volume Sistólico final	54.0	Volume Sistólico final	24.0
Massa de VE	166.9 g	Massa de VE	234.5 g
Aorta / Sup. Corporal	1.99	Aorta / Sup. Corporal	1.99
Atrio Esq. / Sup. Corporal	2.55	Atrio Esq. / Sup. Corporal	2.43

FIGURA 1. ECG obtido após ablação da junção AV para indução intencional de bloqueio AV total. O paciente era portador de fibrilação atrial refrataria a drogas anti-arrítmicas e com resposta ventricular rápida (FCm 140 b.p.m.). Após o procedimento podemos comparar os Ecocardiogramas pré e pós ablação com expressiva melhora da função ventricular. (ECO - cortesia do Dr. Luciano Belém - Clínica São Vicente).

Reentrada AV nodal

A presença de duas vias de condução ao nível do nó AV, a dita dupla via nodal AV é o substrato para a ocorrência desta taquicardia supraventricular². Uma das vias apresenta uma condução rápida e seu período refratário é longo. A segunda via chamada de lenta apresenta condução lenta sendo seu período refratário curto. A taquicardia nodal AV mais freqüente é a dita comum, em que a condução anterógrada se faz pela via lenta e a retrógrada pela via rápida. O circuito reverso (o impulso elétrico é conduzido anterogradamente pela via rápida e retorna aos átrios pela via lenta) é raro e quando presente deve ser diferenciado de outros tipos de taquicardia com relação RP' longo²⁵. Anatomicamente, a via rápida tem um trajeto geralmente anterior em relação ao septo porém a via lenta pode ter um trajeto bem mais posterior encontrando-se com a via rápida na altura da porção compacta do nó AV (figura 2).

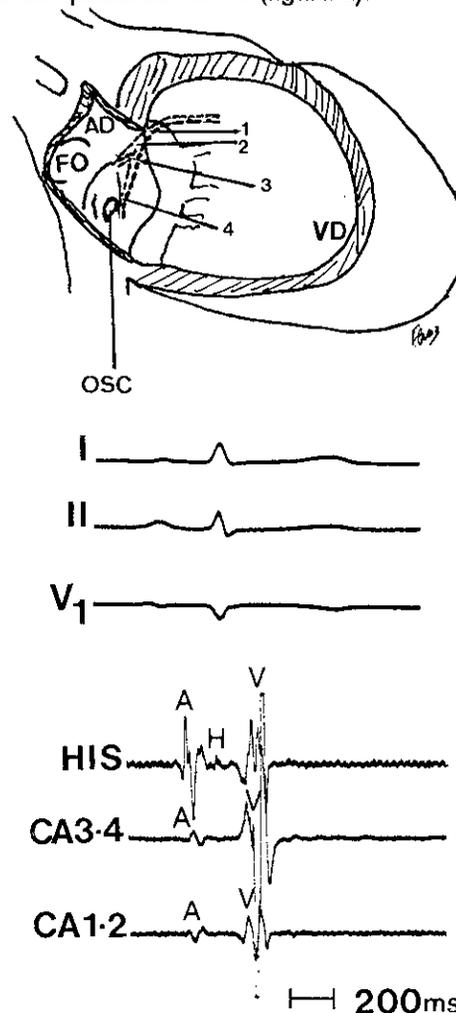


FIGURA 2. Esquema mostrando a região perinodal anterior e posterior. 1. Tronco do feixe de His, 2. Região compacta do nó AV, 3. Região onde mais freqüentemente encontra-se a via rápida (anterior) e em 4 a via lenta (posterior). Abaixo podemos observar os registros cavitários da região onde o cateter de ablação encontra-se posicionado. Os eletrogramas atrial (A) e ventricular (V) apresentam uma relação A-V em torno de 1:4 (A>V). (vide texto).

A ablação seletiva destas vias tem demonstrado a grande variação anatômica encontrada sendo a região ampla²⁶. Quando a ablação da via rápida é efetuada a condução sinusal se fará pela via lenta após o procedimento, ocorrendo um conseqüente prolongamento do intervalo PR (figura 2C). Porém quando a ablação da via lenta é realizada não existe mudança do intervalo PR, permanecendo o mesmo curto já que a condução do batimento sinusal continua ocorrendo pela via rápida. Os eletrogramas atrial (A) e ventricular (V) devem apresentar uma relação menor que 1 (A>V). O grupo da Universidade da Califórnia costuma utilizar uma relação AV de 1:4. Outros grupos utilizam como marcador de sucesso o registro do potencial via lenta. No momento da aplicação de energia uma taquicardia juncional automática é geralmente induzida (figura 2B) até que cesse a energia, sendo este um dos parâmetros preditores de sucesso do procedimento. Atualmente a técnica mais utilizada é da ablação da região perinodal posterior. A RF é aplicada anteriormente e inferiormente ao orifício do seio coronariano. Quando a via lenta é eliminada observamos o desaparecimento do "jump ou salto" anteriormente presente na curva de extra-estímulo atrial, achado característico da presença de dupla via nodal.

A ablação da via lenta preserva a condução nodal AV sendo o risco de produção de BAV muito raro²⁷. após a ablação pode haver destruição da condução retrógrada da via rápida com preservação de sua condução anterógrada. Isto pode levar a crises de taquicardia nodal AV incomum pois com a não destruição da via lenta o impulso elétrico é conduzido aos ventrículos através da via rápida retornando aos átrios pela via lenta²⁸.

Vias acessórias atrioventriculares

Em pacientes portadores de uma via anômala atrioventricular, uma ponte muscular conecta a átrio ao respectivo ventrículo criando o substrato para ocorrência de episódios de taquicardia por reentrada atrioventricular (TRAV) (síndrome de Wolff-Parkinson-White)²⁹. A taquicardia que envolve o nó AV em sua condução anterógrada e a via acessória no sentido retrógrado é denominada de taquicardia por reentrada atrioventricular ortodrômica. O circuito inverso ou antidrômico (condução anterógrada pela via anômala com conseqüente complexo QRS largo) tem uma incidência rara, porém sugere a possibilidade de mais de uma via acessória. Outra arritmia freqüentemente encontrada nesta população é a fibrilação ou flutter atrial. Pela existência da via acessória, que não apresenta condução decremental a freqüência ventricular pode exceder 200 b.p.m., podendo freqüentemente causar episódios de pré-síncope e síncope e mais raramente

degenerar em fibrilação ventricular³⁰.

A eficácia do procedimento ablativo na síndrome de WPW, depende de vários fatores, entre eles a localização do feixe anômalo e a experiência da equipe. Parece unânime a opinião de vários autores de que as vias laterais esquerdas³¹ são abordados com maior sucesso, muito embora técnicas especiais de mapeamento intracoronário direito¹⁴ tem sido utilizadas em casos selecionados de ablação de vias direitas. As vias laterais esquerdas são as mais freqüentes, seguidas das vias posteroseptais, antero-laterais direitas e antero-septais. A região alvo ou seja, a localização mais precisa da via anômala é obtida quando do mapeamento endocárdico durante o estudo eletrofisiológico e inclui a aferição da sua inserção atrial e ventricular. Durante a ablação qualquer uma das inserções pode ser abordada. Colocando-se o cateter de ablação nesta região afere-se o menor intervalo AV (pelo ventrículo) ou o menor VA (pelo átrio) aplicando-se a radiofreqüência ao nível do anel AV na região alvo. A figura. 4 expõe um corte longitudinal com um cateter posicionado à baixo da válvula mitral a nível do anel onde se efetua a ablação na inserção ventricular de uma via anômala esquerda.

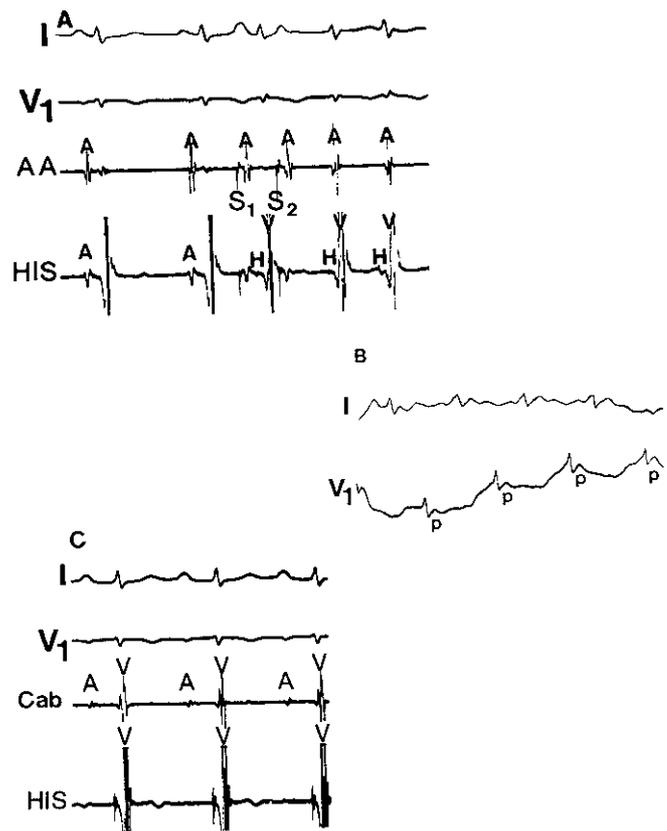


FIGURA 3. Ablação da via rápida em paciente portador de taquicardia por reentrada nodal AV. Em "A" observamos a indução da taquicardia a partir de 2 extra-estímulos atriais (S1 e S2). Em B notamos o aparecimento da taquicardia juncional automática durante a aplicação da energia de RF. Em C vemos o conseqüente prolongamento do intervalo PR, pois agora o batimento sinusal é conduzido aos ventrículos pela via lenta.

Quando o potencial da via anômala é registrado, a ablação é invariavelmente coroada de êxito, muito embora a ausência de seu registro não diminua significativamente os índices de sucesso³². A figura 5 mostra o desaparecimento da preexcitação durante a aplicação de energia. Geralmente quando a localização é perfeita o desaparecimento da onda delta ocorre nos primeiros 5 segundos da aplicação. Quando o procedimento é realizado durante taquicardia ortodrômica (inserção atrial) a divisão da via acessória causa a imediata interrupção da taquicardia com o restabelecimento do ritmo sinusal que apresenta um complexo QRS normal (sem onda delta) e de um intervalo PR normal. A figura 6 mostra um exemplo de ablação durante TRAV. Van Hare e col demonstrou também um sucesso semelhante na ablação de vias anômalas em crianças³³. Pela possibilidade de cura definitiva, atualmente já se realiza o estudo eletrofisiológico e a ablação na mesma sessão³⁴.

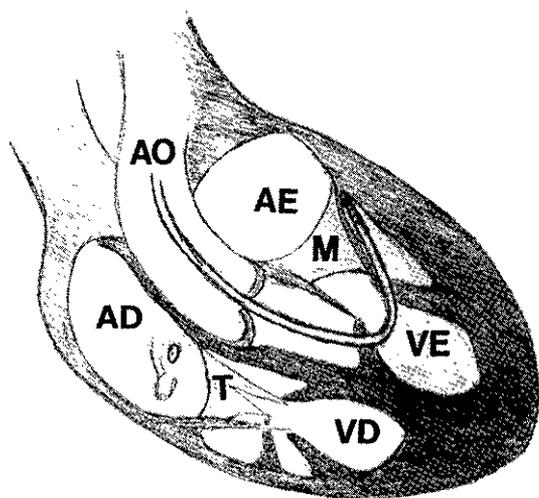


FIGURA 4. Desenho mostrando a região do anel atrioventricular onde o cateter é posicionado para ablação de uma via anômala na síndrome de pré-excitação ventricular (WPW).

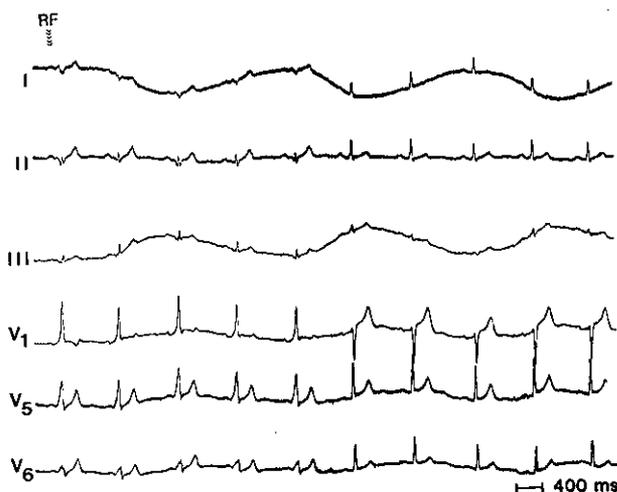


FIGURA 5. ECG obtido no exato momento em que a energia de RF é liberada na região do anel AV posterior. A via anômala posterior esquerda deixa de conduzir com conseqüente modificação do ECG onde se observa a perda da onda delta e normalização do intervalo PR.

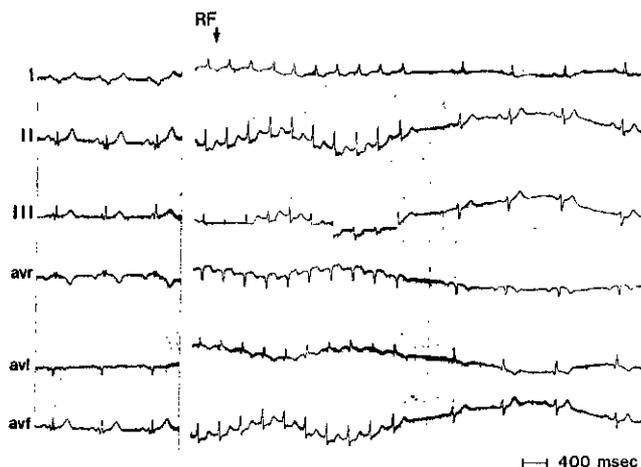


FIGURA 6. Ablação realizada na inserção atrial da via anômala. A liberação de energia de RF é feita durante taquicardia ortodrômica. No momento que a via é destruída existe interrupção da TO com restauração do ritmo sinusal e complexo QRS normal (sem onda delta). Compare os complexos QRS antes (esquerda) e após (direita) a ablação.

Taquicardia Ventricular

O tratamento das taquicardias ventriculares inclui objetivos como a tentativa de se diminuir a mortalidade (morte súbita) e a diminuição da sua morbidade. Como já amplamente publicado a mortalidade que ocorre devido a uma crise de taquicardia ventricular é diretamente relacionada à etiologia desta. Entretanto nem toda recorrência de TV leva a morte súbita. As etiologias são classificadas em três grandes grupos. O primeiro grupo é composto pelos pacientes sem cardiopatia, a TV idiopática (incidência de mortalidade próxima a zero); o segundo grupo o dos portadores de cardiomiopatia (displasia arritmogênica de ventrículo direito, doença de Chagas) e o terceiro de mortalidade expressiva, o grupo portador de coronariopatia. Entretanto, independente da etiologia, mecanismos distintos podem estar envolvidos na genese da TV. Tais mecanismos incluem a reentrada, atividade trigada e o automatismo anormal (ou normal exacerbado).

No grupo com TV por reentrada, o diagnóstico do envolvimento do sistema His-Purkinje como parte do circuito deve ser diagnosticado, pois a provável participação do ramo direito é crítica para manutenção da taquicardia ventricular. É razoável se deduzir que a ablação do ramo direito interrompa o circuito de maneira definitiva.

Tal mecanismo deve ser suspeitado sempre que o paciente for portador de uma miocardiopatia e a TV apresentar frequência rápida geralmente com deterioração hemodinâmica e conseqüente síncope. Já em pacientes portadores de um infarto do miocárdio prévio, a

origem da TV ocorrerá na transição do tecido normal e do miocárdio que apresenta condução lenta ou com dispersão da refratáriedade celular. Como essas áreas são geralmente extensas o mapeamento deve envolver diferentes técnicas para uma maior precisão ser alcançada. O "pace-mapping"³⁵ visa obter uma similaridade do ECG de superfície em pelo menos 11 das 12 derivações do ECG. A figura 7 mostra um exemplo de um "pace-mapping". Sua grande limitação é a possibilidade de se obter morfologias semelhantes com 2cm de distância de área estimulada. Finalmente a possibilidade de "entrar-se" (entrainment)³⁶ no circuito reentrante é outro método para precisar a área durante o mapeamento. Devido a tais dificuldades o índice de sucesso da ablação das taquicardias ventriculares isquêmicas é relativamente modesto (em torno de 60%) muito embora seja necessário longos períodos de ausência de recorrência para se concluir pelo sucesso clínico. Um bom preditor de sucesso é a não inducibilidade da TV clínica após a ablação. Inversamente os índices de sucesso na ablação de TV idiopáticas são bem mais encorajadores. O grupo da Holanda por exemplo, vem obtendo um índice em torno de 80%. Tais casos incluem as TV originadas em VD (excluída displasia de VD) e a taquicardia fascicular esquerda (morfologia de BRD + HBAE).

Concluindo, a técnica de ablação com RF tem se mostrado efetiva no tratamento das taquiarritmias cardíacas, com índices de complicações mínimas. Caso tais resultados se confirmem com períodos de observação longos, a ablação se tornará um tratamento de primeira opção para a cura definitiva das taquiarritmias cardíacas.

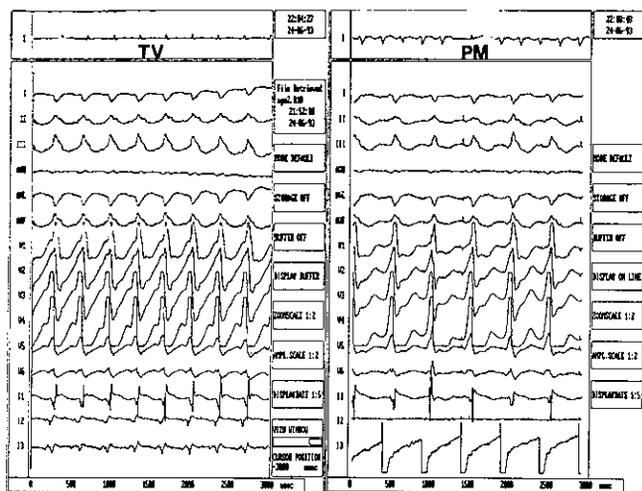


FIGURA 7. Localização do circuito reentrante de uma taquicardia ventricular através da técnica de estimulação do local de origem ("Pace-mapping").

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Durrer D, Schoo L, Schuilenburg RM, Wellens HJJ. The role of premature beats in the initiation and termination of supraventricular tachycardia in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1967;36:644-62.
2. Denes P, Dhingra RC, Chuquimia R, et al. Demonstration of dual A-V nodal pathways in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1973;43:549-555.
3. Wellens HJJ. Unusual examples of supraventricular re-entrant tachycardia. *Circulation* 1975;51:997-1002
4. Ruskin Jn. Catheter ablation for supraventricular tachycardia (Editorial). *N Engl J Med* 1991;324:1660-62.
5. Wellens HJJ, Brugada P, Smeets JLRM. Antiarrhythmic drugs for supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1988;62:62L-73L.
6. Wellens HJJ, Brugada P. Treatment of cardiac arrhythmias: When, How and Where. *JACC* 1989; 14:1417-28.
7. Cox JL. The status of surgery for cardiac arrhythmias. *Circulation* 1985;71:413-417.
8. Ott DA, Gillette PC, Garson A e col. Surgical management of refractory supraventricular tachycardia in infants and children. *JACC* 1985;5:124-129.
9. de Buitelir M, Bove EL, Schmaltz S, Kadisch AH, Morady F. Cost of catheter versus surgical ablation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1990;66:180-92.
10. Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzales R: Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA* 1982;248:851-855.
11. Scheinman MM, Evans-Bell T. Executive committee of the percutaneous cardiac mapping and ablation registry-Catheter ablation of the atrioventricular junction: A report of the percutaneous cardiac mapping and ablation registry. *Circulation* 1984;70:1024-1029.
12. Epstein LM, Cheinman MM, Langberg JJ, Chilson D, Goldberg HR, Griffin JC: Percutaneous catheter modification of the atrioventricular node: A potential cure for atrioventricular nodal tachycardia. *Circulation* 1989;80:757-68.

13. Jackman WM, Wang X, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N Engl J Med* 1991;324:1605-1611.
14. Lesh MD, Van Hare G, Schamp DJ, Chien W, Lee MA, et al. Curative percutaneous catheter ablation using radiofrequency energy for accessory pathways in all locations: Results in 100 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1303-9.
15. Davis JC, Finkbeiner W, Ruder MA et al. Histologic changes and arrhythmogenicity after discharge through transseptal catheter electrode. *Circulation* 1986;74:637-44.
16. Fisher JD, Broadman R, Kin SG, Matos JA, Broadman LE, Wallerson D, Waspe LE. Attempted nonsurgical electrical ablation of accessory pathways via the coronary sinus in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:685-90.
17. Sosa E, Scanavaca M, Martinelli M et al. Técnicas de ablação por cateter (fulguração). Experiência inicial. *Arq Bras Cardiol* 1988;50:253.
18. Warin JF, Haissaguerre M, D'Ivernois C, Le Métayer P, Montserrat P. Catheter ablation of accessory pathways: technique and results in 248 patients. *PACE* 1990;13:1609.
19. Lemery R, Brugada P, Cheriex E, Wellens HJJ. Reversibility of tachycardia-induced left ventricular dysfunction after closed-chest catheter ablation of the atrioventricular junction for intractable atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1987;60:1406-1408.
20. Kay GN, Bubien RS, Epstein AE, Plumb VJ. effect of catheter ablation of atrioventricular junction on quality of life and exercise tolerance in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1988;62:741-744.
21. Olshansky B, Okumura K, Henthorn RW, Epstein AE, Plumb VJ, et al. Entrainment of human atrial flutter localizes the area of slow conduction in the inferior right atrium (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1986;7:128A.
22. Klein GJ, Guiraudon GM, Sharma AD, Milstein S. Demonstration of macroreentry and feasibility of operative therapy in the common type of atrial flutter. *Am J Cardiol* 1986;57:587-591.
23. Cosio FG, Lopez-Gil M, Goicolea A, Arribas F, Barroso JL. Radiofrequency ablation of the inferior vena cava-tricuspid valve isthmus in common atrial flutter. *Am J Cardiol* 1993;71:705-709.
24. Cosio FG, Arribas F, Barbero JM, Kallmeyer C, Goicolea A. Validation of double spike electrograms as markers of conduction delay or block in atrial flutter. *Am J Cardiol* 1988;61:775-780.
25. Cruz FES, Wellens HJJ, Peres A, Seixas T, Brugada P, et al. Taquicardia supraventricular por vias acessórias de condução decremental. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:447-451.
26. Goy JJ, Fromer M, Schlaepfer J, Kappenberger. Clinical efficacy of radiofrequency current in the treatment of patients with atrioventricular node reentrant tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:418-423.
27. Jazayeri MR, Hmpe SL, Sra JS, Dhala AA, Blanck Z et al. Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation* 1992;85:1318-1328.
28. Langberg JJ, Kim Yoon-Nyun, Goyal R, Kou W, Calkin H, et al. Conversion of typical to "atypical" atrioventricular nodal reentrant tachycardia after radiofrequency catheter modification of the atrioventricular junction. *Am J Cardiol* 1992;69:503-508.
29. Wellens HJJ: The electrophysiologic properties of the accessory pathway in the Wolff-Parkinson-White. In: *The conduction system of the heart*. Wellens HJJ, Lie KI, Jense MJ (Eds), Lea and Febiger. Philadelphia 1976, p 567.
30. Cruz FES. Estratificação de risco do paciente com síndrome de Wolff-Parkinson-White. *Boletim DAEC/SBC* 1990;2:3-6.
31. Kuck K-H, Kunze K-P, Schluter M, Geiger M, Jackman WM, et al. Modification of a left-sided accessory atrioventricular pathway by radiofrequency current using a bipolar epicardial-endocardial electrode configuration. *Eur Heart J* 1988;9:927-932.
32. Cruz F, Fagundes M, Maia IG, Bohossian S, et al. Características dos eletrogramas intracavitários na identificação do local alvo para ablação via cateter com uso de radiofrequência na síndrome de pré-excitação ventricular (abstr). *Arq Bras Cardiol* 1993;61(supl II):74.
33. Van Hare GF, Lash MD, Scheinman M, Langberg JJ: Percutaneous radiofrequency catheter ablation for supraventricular tachycardia in children. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1613-1620.

34. Calkins H, Souza J, El-atassi R e col: *Diagnosis and cure of the Wiff-Parkinson-White syndrome or paroxysmal supraventricular tachycardias during a single eletrophysiologic test.* *N Engl J Med* 1991;324:1612-1618.

35. Klein LS, Shih Hue-Teh, Hckett K, Zipes D, Miles *Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease.* *Circulation* 1992;85:1666-1674.

36. Morady F, Kadish A, Rosenheck S, Calkins H, Kou WH, et al. *Concealed entrainment as a guide for catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with prior myocardial infarction.* *J Am Coll Cardiol* 1989;62:220-224.

AGRADECIMENTOS

Agradeço toda a Equipe do Rimolab em especial Dr Marcio Fagundes pelo grande auxílio na realização das ablações no Hospital de Cardiologia de Laranjeiras. Agradeço em especial minha esposa, a Enfermeira Lutgarde Vanheusden pelo seu inestimável apoio técnico, paciência e carinho com os pacientes submetidos a ablação com radiofrequência.

PONTES MIOCÁRDICAS: SIMPLES VARIAÇÕES ANATÔMICAS OU INDICAÇÃO CIRÚRGICA?

Rodrigo Siqueira Batista, Luis Eduardo Menezes Quintas, Carlos André Caheté Batista, Celso Mendonça Batista.

Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

Desde que foram inicialmente descritas as pontes miocárdicas tem sido motivo de discussão, entre inúmeros investigadores. Alguns autores acreditam que estas pontes são simples variações anatômicas do trajeto das artérias coronárias, ou de seus ramos. Outros pesquisadores apontam as "pontes miocárdicas" como entidades responsáveis por perturbações da irrigação cardíaca, devido a possível compressão das artérias coronárias, chegando a preconizar tratamento cirúrgico - miocardiectomia suprarterial - em tais casos. Alguns relatos chegam a correlacionar a presença de "pontes miocárdicas" com morte súbita em indivíduos bastante jovens.

No presente estudo, foram buscadas respostas para estas questões, através da análise da literatura existente sobre o assunto. Nossas observações apontam as "pontes miocárdicas", como sendo variações anatômicas, que dependendo de cada caso, podem constituir fator de decréscimo da nutrição miocárdica, não sendo este fato, contudo, uma realidade imutável.

Baseado nestas premissas, consideramos de grande necessidade que novas pesquisas sejam realizadas, buscando-se a comprovação, ou não da morbidade das "pontes miocárdicas", bem como as condições que possam contribuir para esta provável morbidade.

Palavras-chave: pontes miocárdicas, miocardiectomia suprarterial, artérias coronárias.

SUMMARY: MYOCARDIAL BRIDGES: ARE THEY SINGLE ANATOMICAL VARIATIONS OR SURGICAL INDICATIONS?

Since they were initially described, the "myocardial bridges" have been discussed, among numberless researches. Some authors believe these bridges are only anatomical variation of coronary arteries course, or of this branches. Other research workers point out the "myocardial bridges" as responsible for cardiac irrigation disturbs, due to a possible compression of coronary arteries, preconizing surgical treatment - supraarterial myocardiectomy - in such cases. A few reports correlate the presence of "myocardial bridges" with sudden death in very young individuals. In the present study, answers for these topics were sought through literature analyses related to this subject. Our observations show the "myocardial bridges" as being anatomical variations which can constitute a decreasing factor of myocardial nutrition, depending on the case. This fact, however, is not an unchangeable reality.

Based on these aspects, we consider of great importance that new researches must be performed, searching for the corroboration, or not, of morbidity of "myocardial bridges", as well as the condition which may contribute to this probable morbidity.

Key-words: myocardial bridges, supraarterial myocardiectomy, coronary arteries.

Faculdade de Ciências Médicas e Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ, Rio de Janeiro, RJ

Endereço para correspondência:

Dr. Rodrigo Siqueira Batista

Rua Dr. Augusto Figueiredo 24 c/02

Bangú, CEP 21840-600 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido: 04/10/93

Aceito: 30/11/93

INTRODUÇÃO

A primeira descrição das artérias coronárias de que se tem notícias, foi feita por Galeno¹ em 1551, em seu trabalho "DE VENARIUM ET ARTERIARUM DISSECTIARE LIBER". Neste estudo, o autor supõe a existência de uma única artéria nutridora do coração (atualmente a coronária direita), provavelmente por não haver observado que na porção esquerda do sulco coronário existia uma artéria de curso circunflexo, totalmente independente da artéria coronária emergente do seio aórtico direito.

Segundo Banca², Thebesius foi o primeiro a registrar a existência de duas artérias responsáveis pela nutrição cardíaca, em 1716. Em 1737, Reyman (apud Poláček & Zechmeister³) descreveu a presença de segmentos intramurais das artérias coronárias, sendo que este o relato mais antigo das atualmente denominadas "pontes miocárdicas".

Assim, desde estes primórdios do estudo anatômico das artérias coronárias, até os dias atuais, inúmeras pesquisas foram, e continuam sendo realizadas, buscando-se o estabelecimento dos padrões de ramificação, bem como as variações de percurso, destas artérias. Neste contexto, se enquadram os estudos sobre as "pontes miocárdicas", assunto de grande controvérsia, decorrente de possíveis relações destas estruturas, com isquemia miocárdica e conseqüentemente, com a patogênese de angina pectoris, e até mesmo do infarto do miocárdio e morte súbita⁴.

No presente trabalho, faz-se uma revisão da literatura sobre as "pontes miocárdicas", procurando índices sobre a mobilidade, ou não desta alteração do trajeto dos vasos coronários. (Figura 1).



Figura 1 - Porção anterior de um coração apresentando "Ponte Miocárdica" sobre a artéria interventricular anterior (seta menor). São mostrados os segmentos arteriais proximais (c) e distais (seta menor) à ponte.

ANATOMIA DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS

As artérias coronárias são os primeiros ramos da artéria aorta, tendo por função a vascularização do coração. Elas são em número de duas, sendo descritas a seguir: A artéria coronária direita origina-se do seio aórtico direito (ou anterior), seguido pelo sulco coronário entre o átrio e o ventrículo direitos (AD e VD respectivamente). Ao chegar a margem inferior do coração, emite um ramo marginal direito, que percorre toda a extensão desta margem, alcançando então o ápice cardíaco. A artéria coronária prossegue curvando-se para a esquerda, na parte posterior do sulco coronário, onde origina seu maior ramo, a artéria interventricular posterior, que rumo ao sulco de mesmo nome em direção ao ápice cardíaco, onde se anastomosa com a artéria interventricular anterior (ramo da artéria coronária esquerda). As regiões de irrigação da artéria direita são: AD, VD, parte variável do átrio e ventrículo esquerdo (AE e VE respectivamente), e o terço posterior do septo interventricular.

A artéria coronária esquerda origina-se do seio aórtico esquerdo, passando entre a aurícula esquerda e o tronco pulmonar. Imediatamente origina as artérias interventricular anterior e circunflexa.

A artéria interventricular anterior segue pelo sulco de mesmo nome, onde anastomosa-se com a artéria interventricular. São regiões de irrigação da artéria interventricular anterior: ápice cardíaco, superfície anterior do VE, o terço contíguo da parede anterior do VD, e os dois terços anteriores do septo interventricular.

A artéria circunflexa segue pelo sulco coronário, atingindo a face posterior do coração. Termina anastomosando-se com a artéria coronária direita, à esquerda do sulco coronário. Irriga a face lateral e parte da porção posterior do VE.

Em inúmeros trabalhos^{5,12}, as "pontes miocárdicas" tem maior frequência nas seguintes artérias, em ordem decrescente: interventricular anterior, circunflexa, marginal esquerda, marginal direita, e interventricular posterior (esta última raramente). (Quadro 1)

Artéria Coronária Direita	Artéria Coronária Esquerda
# Ramo do cone arterioso	# Ramo interventricular anterior
# Ramo do nó sinoatrial	. Ramo do cone arterioso
# Ramos atriais	. Ramo lateral
# Ramo marginal direito	. Ramos interventriculares septais
# Ramo atrial intermédio	# Ramo circunflexo
# Ramo interventricular posterior	. Ramo atrial anastomótico
# Ramos interventriculares septais	. Ramos atrioventriculares
# Ramo do nó atrioventricular	. Ramo marginal esquerdo
	. Ramo atrial intermédio
	. Ramos atriais

QUADRO 1 - Ramos das artérias coronárias^{5,6,7}.

CAPACIDADE DE DESENVOLVIMENTO DE FENÔMENOS ISQUÊMICOS

Como toda alteração do padrão "normal" de um fenômeno, as "pontes miocárdicas" logo despertaram a atenção de diversos autores, como uma possível anomalia patológica. Analisaremos agora as evidências encontradas por diferentes pesquisadores, que corroboram com esta hipótese.

No estudo realizado por Poláček⁸ em 1960, foi observado importante espessamento da túnica íntima da porção arterial proximal a ponte, atribuído a uma hiperplasia do tipo irregular, o que favorecia de muito o desenvolvimento de placas de ateroma, neste segmento. Os dados de Stolte e cols.⁹ (1977) endossam esta hipótese, por apontarem uma maior frequência de aterosclerose (AS) no segmento arterial proximal as pontes.

Cucchini e cols.¹⁰ (1976) afirmam que as "pontes miocárdicas" podem realmente estar envolvidas na patogênese da AS, por conta do espessamento das camadas média e íntima observadas neste trabalho, o que provocaria oclusão dos vasos vasorum, com consequente diminuição da nutrição arterial.

Evidências clínicas também foram levantadas, apontando uma possível morbidade das "pontes miocárdicas". Em 1976, Noble¹¹ verificou que as pontes estão relacionadas a angina pectoris, principalmente em pacientes entre os 45 e os 48 anos. Greenpan¹² em 1980 publicou um estudo onde afirma que 100% dos seus pacientes com "pontes miocárdicas" apresentaram crises anginosas. Finalmente, um estudo publicado por Cheitlin⁴ (1980) aponta as "pontes miocárdicas" como entidades tão mórbidas, sendo capazes de provocar morte súbita em indivíduos jovens durante exercício físico.

PONTES MIOCÁRDICAS COMO VARIAÇÃO ANATÔMICA

Sendo achado comum em necrópsias¹³, as "pontes miocárdicas" são para inúmeros pesquisadores, simples alterações anatômicas no trajeto das artérias coronárias distintas de qualquer morbidade, podendo ser apontadas como fatores de proteção contra a AS. Um dos principais defensores desta teoria é Geiringer¹⁴, que supõe haver uma ação protetora da ponte, contra o stress da passagem de sangue, por funcionar como um reforço a parede muscular do vaso, diminuindo assim a lesão endotelial, e por consequência a incidência de AS intramural. Corroborando com esta idéia, estão os dados de Penther e cols.¹⁵, que afirmam que a porção intramural de uma artéria coronária nunca é acometida por placas de ateroma.

Com relação a compressão coronariana exercida pelas pontes, defendida por alguns autores^{4,11}, Mandarim de

Lacerda¹³ e cols., Kramer e cols.¹⁶ e Klocke¹⁷, relatam que esta é improvável, decorrente do fato das coronárias somente se encherem na diástole, fase do ciclo cardíaco na qual o miocárdio está relaxado, não podendo comprimir o segmento intramural. Assim, a gênese de angina pectoris por compressão arterial da ponte, estaria afastada por estes autores.

COMENTÁRIOS

Como pode ser observado até o presente momento, o assunto "pontes miocárdicas" é em sua essência controverso, havendo inúmeros itens a favor da hipótese de pontes como simples variações anatômicas, mas também muitos achados demonstrando serem as "pontes miocárdicas" estritamente relacionadas a insuficiência coronariana.

Tendemos a acreditar que as pontes seriam variações anatômicas, que dependente de cada caso, poderia apresentar importância na gênese de angina pectoris e outras formas de insuficiência coronariana, ou pelo contrário, não traria prejuízo algum ao aporte de oxigênio do miocárdio, sendo assintomáticos os indivíduos possuidores de pontes.

Entretanto, consideramos de imperiosa necessidade a realização de novas pesquisas, com novas metodologias e novas técnicas, capazes de esclarecer a importância real das "pontes miocárdicas" como fator desencadeante de isquemia miocárdica, ou não. Neste contexto, faz-se necessário ressaltar o aspecto cirúrgico das "pontes miocárdicas", pois se por um lado a miocardiectomia suprarrenal pode aliviar para sempre um paciente, de sofrível angina pectoris, pode também retirar uma proteção importante da artéria coronária, aumentando o risco de AS e infarto do miocárdio.

Assim faz-se necessário estudar o caso de cada indivíduo, isoladamente, para que, sejam tomadas as devidas providências nas circunstâncias, em que o processo isquêmico seja comprovado, sempre visando a melhoria das condições do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rocha Lagôa, T - *De cordis arteriis*. Tese de concurso a docência livre de Anatomia da Faculdade de Medicina da Universidade do Rio de Janeiro, 1928.
2. Banchi, A. - *Morfologia delle arteriae coronariae cordis*. *Arch Ital Anat Embriol*, 1904; 3(1):87-164.
3. Poláček, P & Zechmeister, A - *The occurrence and significance of myocardial bridges and loops on coronary arteries*. *Acta Facultatis Medicae Universitatis Brunensis*, 1968;36:1-100.

4. Cheitlin, MD - The intramural coronary artery: Another cause for sudden death with exercise? *Circulation*, 1980;62(2):238-239.
5. Goss, CM - Gray Anatomia. Tradução da 29ª edição americana. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1977.
6. Moore, KL - Anatomia orientada para a clínica. Tradução da 2ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1990.
7. Snell, RS - Anatomia. Tradução da 2ª edição americana. MEDSI, Rio de Janeiro, 1984.
8. Poláček, P - Microscopical observation of the muscular bridges and loops of the human coronary arteries. *Cs Morfol*, 1960; 8(4):345-355.
9. Stolte, M, Weiss, P, & Prestele, H - Die koronare muskelbrücke des ramus descendens anterior. *Virchows Arch A Path Anat and Histol*, 1977; 375:23-26.
10. Cucchini, F, Di Donato, M, Marelli, GL, Rigatelli, G, Volta, G, Barbaresi, F & Visioli, O - I "ponti miocardici. *G Ital Car*, 1976; 6:1166-1176.
11. Noble, J, Bourassa, MG, Petclere, R & Dirda, I - Myocardial bridging and milking effect on the left anterior descending coronary: Normal variant or obstruction? *Am J Cardiol*, 1976; 37(7):993-999.
12. Greenspan, M, Iskandrian, AS, Catherwood, F, Kimbiris, D, Bemis, CE & Segal, BL - Myocardial bridging of the left anterior descending artery: Evaluation using exercise thallium-201 myocardial scintigraphy. *Cath Cardiovasc Diagn*, 1980; 6:173-180.
13. Mandarin-de-Lacerda, CA, Souza, DSR, Bonfim, V - Estudo Morfométrico e estatístico da presença de "pontes miocárdicas" sobre o ramo interventricular anterior (descendente anterior) da artéria coronária esquerda em brasileiros. *Arq Bras Cardiol*, 1987; 49(1):19-23.
14. Geiringer, E - The mural coronary. *Am Heart J*, 1951;41:359-368.
15. Penther, PH, Blanc, JJ, Bosch, J, Grantelli, D - L'artère interventriculaire antérieure intramurale. Étude anatomique. *Arch Mal Coeur*, 1977;10:1075-1079.
16. Kramer, JR, Kitazume, H, Proudift, WL, Sones, FM - Clinical Significance of isolated coronary bridges: benign and frequent condition involving the left anterior descending artery. *Am Heart J*, 1982;10:283-289.
17. Klocke, FJ - Coronary blood flow in man. *Prog Cardiovasc Dis*, 1976; 19:117-128.

ESTUDO MORFOLÓGICO

ESTEREOLOGIA DOS CAPILARES DO MIOCÁRDIO NO PERÍODO PERINATAL

Veronica Clemente Villar, Sonia Regina Jurado, Carlos Alberto Mandarim-de-Lacerda.

Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

O objetivo do presente trabalho é quantificar os capilares miocárdicos no período perinatal. Foram estudados 20 corações de rato, sendo 10 no período fetal (dias 18,5 e 20,5) e 10 no período pós-natal (dias +2 e +7). Cálculos estereológicos determinaram o comprimento relativo (Lv) e a densidade volumétrica dos capilares (Vv) comparando as diferentes idades com teste não-paramétrico. Como resultados, o Lv não variou significativamente no período pré-natal, havendo um pequeno aumento de $0,00170 \text{ m}^1/\text{m}^3$ no dia 18,5 para $0,00174 \mu\text{m}^1/\mu\text{m}^3$ no dia 20,5 ($p>0,05$). Entre as idades pós-natais também não houve diferença significativa, onde o Lv diminuiu de $0,00063 \mu\text{m}^1/\mu\text{m}^3$ no dia +2 para $0,00049 \mu\text{m}^1/\mu\text{m}^3$ no dia +7 ($p>0,05$). Já entre os períodos pré-natal e pós-natal houve um decréscimo estatisticamente significativo no Lv-comparando o dia 20,5 dpc com o dia +2,0 dpn ($p<0,05$). O Vv a semelhança da densidade de comprimento, só apresentou diferença estatisticamente significativa entre os períodos pré-natal e pós-natal. Neste período o Vv decresceu de 7,87% no dia 20,5 dpc para 3,48%, no dia +2,0 dpn ($p<0,05$). Concluindo estes resultados indicam que no período pré-natal os capilares são relativamente maiores e ocupam um volume parcial maior do miocárdio do que no período pós-natal.

Palavras-chave: capilares miocárdicos, período pré-natal, volume maior

SUMMARY: STEREOLOGY OF THE CAPILLARIES OF THE MYOCARDIUM IN THE PERINATAL PERIOD

The purpose of this study is to quantify the myocardial capillaries in the perinatal period. Twenty hearts of rat were studied: 10 in the fetal period (18.5 and 20.5 days) and 10 in postnatal period (days +2 and +7). Stereological calculus estimated the relative length (Lv) and the volume density (Vv) of the capillaries comparing these different ages with non-parametric test. The Lv did not change significantly in the prenatal period having a light increase of $0,00170 \mu\text{m}^1/\mu\text{m}^3$ in day 18.5 to $0,00174 \mu\text{m}^1/\mu\text{m}^3$ in day 20.5 ($p>0,05$). In the postnatal period the difference also was not significant: the Lv decrease of $0,00063 \mu\text{m}^1/\mu\text{m}^3$ to $0,00049 \mu\text{m}^1/\mu\text{m}^3$, respectively ($p>0,05$). However, between the prenatal and postnatal periods the difference was significant ($p<0,05$). The Vv also presented significant difference comparing prenatal and postnatal periods, decreasing of 7.87% (day 20.5) to 3.48% (day +2) ($p<0,05$). We concluded that these results show a capillary bed and a volume density greater in prenatal period than in postnatal one.

Key-words: capillaries of the myocardium, prenatal period, volume

Departamento de Anatomia do Centro Biomédico (Faculdade de Ciências Médicas - Hospital Universitário Pedro Ernesto), UERJ

Trabalho Financiado pelo CNPq (Proc. 50.04.27/91-7)

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. C.A. Mandarim-de-Lacerda
Centro Biomédico - Depto. de Anatomia
Av. 28 de Setembro 87 - CEP 20551-
Rio de Janeiro, RJ

Recebido: 24/11/93

Aceito: 10/12/93

INTRODUÇÃO

Depois do nascimento e depois do desmame (período que corresponde no rato a aproximadamente a terceira semana pós-natal) a massa cardíaca cresce principalmente devido ao aumento do número das células contrateis (hiperplasia celular) e não pelo aumento do volume dos miócitos.

Depois do desmame, entretanto, o aumento da massa cardíaca está associado ao aumento do volume do miócito: hipertrofia. Nesta condição observa-se uma diminuição relativa do suprimento capilar do miocárdio porque o crescimento do miócito excede o dos capilares^{1,3}. A rede capilar sofre expansão para suprir esta deficiência. Os capilares, que no início do desenvolvimento são calibrosos e em pequeno número, com o aumento da massa miocárdica proliferam e ficam em maior número o que acarreta uma diminuição em seus diâmetros⁴. Isto acontece, provavelmente, num esforço suprir as necessidades de oxigênio das células cardíacas que com o aumento de tamanho empurram os vasos capilares, levando a um aumento da distância entre os mesmos.

Roberts¹ diz que em recém-natos humanos há uma razão capilar/fibra de 5:9 que diminui gradualmente durante o crescimento fisiológico do coração até chegar a uma proporção de 1:1 (um capilar para uma fibra) que é mantida durante a vida adulta em corações normais. Dados quantitativos relativos ao comprimento e volume que os capilares ocupam no miocárdio durante os períodos fetal e pós-natal são importantes para determinar padrões de crescimento do coração. Este conhecimento também é relevante para avaliar o eficiente fornecimento de oxigênio e nutrientes, principalmente para os miócitos que estão em grande expansão neste período de desenvolvimento.

É objetivo deste trabalho avaliar o padrão de crescimento normal dos capilares miocárdicos comparando duas fases de desenvolvimento: fetal e pós-natal (precoce e tardio), utilizando a estereologia.

MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados 20 *Rattus norvegicus* não-consanguíneos, divididos em quatro grupos de idades gestacionais distintas (em dias pós-concepção - dpc, e dias pós-natal - dpn): 18,5 dpc, 20,5 dpc, +2,0 dpn e +7,0 dpn. Todos os animais foram provenientes do biotério do Departamento de Anatomia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Após anestesia com pentobarbital sódico intraperitoneal, os animais tiveram a parede do tórax aberta e os corações perfundidos com solução cardioplérgica através de punção no ventrículo direito (com o objetivo de

produzir parada cardíaca em diástole)⁴. Logo após, os corações foram fixados por perfusão do fixador de Karnovsky⁵ em tampão fosfato 0,1M, pH 7,2 a 7,4. O passo seguinte foi retirar os corações e pesá-los em balança eletrônica segundo o "método de Scherle"⁶. Depois, estes foram fixados, por 48 horas no máximo, por imersão em líquido de Bouin e processados histologicamente: seccionados com 5 μm de espessura, corados por Hematoxilina-eosina e tricômico de Gomori (método rápido, Lillie)⁷.

Foram analisados em microscopia óptica 30 campos aleatórios por coração. A observação interessou a parede livre ventricular esquerda e o septo interventricular. Utilizamos o sistema-teste M42 montado em ocular Nikon CFW (10x, Weibel)⁸ e objetiva de imersão em óleo (100x). Contamos o número de pontos-testes (Pp) que tocavam os vasos no interior do sistema-teste, desde que estes não fossem cortados pela "linha proibida"⁹. Contamos também o número de vasos (Q_A) e estimamos os parâmetros estereológicos relativos a vascularização do miocárdio: densidade de comprimento (Lv) e densidade volumétrica (Vv) dos capilares¹⁰:

$$Lv = 2 Q_A \quad \mu\text{m}^1 / \mu\text{m}^4$$

$$Vv = (Pp/42) \cdot 100 \%$$

A estatística descritiva foi calculada. As diferenças nos parâmetros estereológicos, comparando os quatro grupos de animais estudados, foram testadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney com índice de significância $\alpha = 0,05$ ¹¹.

RESULTADOS

Os resultados dos parâmetros estereológicos estão na Tabela 1 e Figura 1 e 2.

Idade	Lv ($\mu\text{m}^1 / \mu\text{m}^4$)	Vv (%)
18,5dpc	0,00170 \pm 0,00017	8,86 \pm 1,06
20,5dpc	0,00174 \pm 0,00023	7,81 \pm 1,06
+2,0dpn	0,00063 \pm 0,00018	2,48 \pm 1,07
+7,0dpn	0,00049 \pm 0,00011	2,06 \pm 0,92

TABELA 1 - Média e desvio-padrão dos parâmetros estereológicos do período perinatal. Lv=densidade de comprimento, Vv=densidade de volume, dpc=dias pós-concepção, dpn=dias pós-natal.

A densidade de comprimento capilar (Lv), não variou significativamente no período pré-natal havendo um

pequeno aumento de $0,00170 \mu\text{m}^1/\mu\text{m}^4$ no dia 18,5 para $0,00174 \mu\text{m}^1/\mu\text{m}^4$ no dia 20,5 ($p>0,05$). Entre as idades pós-natais também não houve diferença significativa, onde o Lv diminuiu de $0,00063 \mu\text{m}^1/\mu\text{m}^4$ no dia +2 para $0,00049 \mu\text{m}^1/\mu\text{m}^4$ no dia +7 ($p>0,05$). Já entre os períodos pré-natal e pós-natal houve um decréscimo estatisticamente significativo do Lv comparando o dia 20,5 dpc com o dia +2,0 dpn ($p<0,05$).

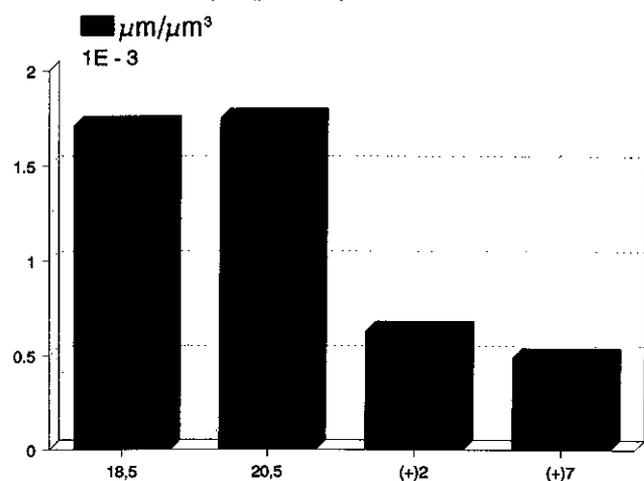


FIGURA 1 - Gráfico em barra da variação do comprimento relativo (Lv) dos capilares miocárdicos nas idades de 18,5 e 20,5 dias pós-concepção, e +2 e +7 dias pós-natal. Nota-se diferença importante entre os períodos pré e pós-natal.

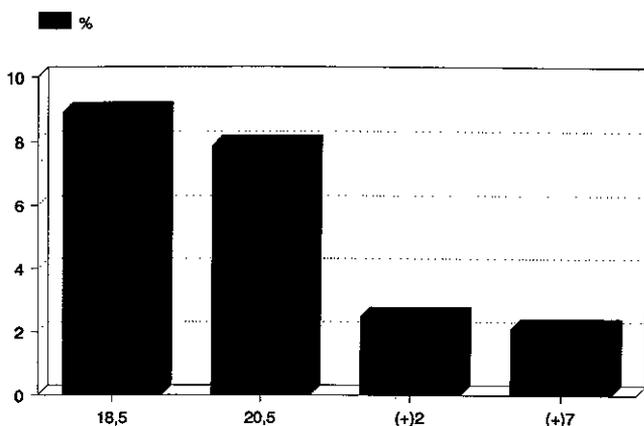


FIGURA 2 - Gráfico em barra da variação da densidade volumétrica (Vv) dos capilares miocárdicos nas idades de 18,5 e 20,5 dias pós-concepção, e +2 e +7 dias pós-natal. Semelhante ao Lv, nota-se diferença importante entre os períodos pré e pós-natal.

A densidade volumétrica capilar (Vv), a semelhança da densidade de comprimento, só apresentou diferença estatisticamente significativa entre os períodos pré-natal e pós-natal. Neste período o Vv decresceu de 7,87% no dia 20,5 dpc para 3,48%, no dia +2,0 dpn ($p<0,05$).

Estes resultados indicam que no período pré-natal os capilares são relativamente maiores e ocupam um volume parcial maior do miocárdio do que no período pós-natal.

DISCUSSÃO

Nossos resultados não mostram diferenças estatisticamente significativas entre as fases precoce e tardia nos períodos pré e pós-natal onde a densidade de comprimento (Lv) e a densidade volumétrica (Vv) praticamente não variaram.

Entre as idades 20,5 dpc e +2,0 dpn observamos um decréscimo significativo do Lv e do Vv, indicando uma grande transformação do leito capilar próximo ao nascimento.

Porter e Bankston¹² dizem que os capilares amadurecem gradual e morfológicamente nos dias finais de gestação e nas primeiras semanas neonatais. Sendo que no final do período fetal a área de superfície capilar aumenta significativamente e diminui gradualmente durante o período pós-natal.

Outros estudos em ratos relatam que, no início do período pós-natal o desenvolvimento capilar pode ser maior que o dos miócitos. Depois da sétima semana, porém, o crescimento numérico da fibra cessa e há ainda um pequeno aumento capilar, até que se alcance uma proporção estável de capilares e fibras. O diâmetro dos miócitos continuará aumentando em até três vezes, sem o correspondente aumento do número de capilares, conseqüentemente a distância de difusão entre o capilar e a fibra também aumentará. Isto pode acarretar, com a idade, que as condições anatômicas para o suprimento do tecido cardíaco fiquem deficientes. Esta situação morfológica é compensada por mecanismos fisiológicos, como por exemplo transformações no fluxo sanguíneo coronário^{13,15}.

No período pós-natal também não observamos, diferenças significativas entre as idades +2,0 dpn e +7,0 dpn. Isto deve ser devido ao pequeno intervalo de tempo entre as idades, já que as transformações nos capilares no período pós-natal parecem ocorrer na época do desmame na 3ª semana pós-natal.

Estes resultados indicam que as alterações significativas do leito capilar ocorrem nas fases de grandes mudanças no desenvolvimento como no nascimento e no desmame.

O leito capilar pode passar por transformações em condições patológicas como na hipertensão renovascular combinada com diabetes mellitus, cardiomiopatia ou em situações como desnutrição e envelhecimento.

Alguns experimentos induzem doença cardíaca para observar as alterações do suprimento capilar. Estudos em ratos induzindo hipertensão renovascular combinada com diabetes mellitus a longo tempo, mostram uma tendência de normalização do leito capilar que cresce pelo aumento dos ramos oblíquos e transversais da rede capilar¹⁶.

Na cardiomiopatia induzida por taquicardia, parece que o Vv e o diâmetro capilar diminuem e há um aumento da distância de difusão capilar com aumento da demanda

de oxigênio, já que os miócitos estão hipertrofiados e a distância intercapilar aumentada. Uma forma de reação capilar para melhorar as condições de suprimento sanguíneo miocárdico seria o aumento da superfície capilar, aumento da densidade numérica capilar ou combinação desses dois fatores¹⁷.

Vandewoude e Buysens¹⁸ estudaram miocárdio de ratos na desnutrição e no envelhecimento. Observaram que durante a desnutrição a densidade capilar aumenta e o diâmetro capilar diminui, sendo que a razão capilar/fibra, o Vv e a densidade de superfície dos capilares não se alteram. Há também diminuição significativa da distância de difusão que melhora a capacidade de troca metabólica de oxigênio entre as células e os capilares. No envelhecimento foi observado que a fração de volume capilar é reduzida, a distância de difusão é mais longa e a densidade de superfície capilar é alta, promovendo uma situação menos favorável às trocas metabólicas e de oxigênio.

A diminuição da distância de difusão, pelo aumento da densidade numérica e da densidade de superfície capilar, parecem ser o maior fator da preservação cardíaca em condições anormais no desenvolvimento¹⁸.

Estudo recente em fetos humanos não encontrou diferença significativa de parâmetros estereológicos dos componentes do miocárdio comparando o segundo com o terceiro trimestre gestacional. Apenas a diminuição do Vv do núcleo do miócito (de 15,2 para 8,1%) foi significativa, indicando redução gradativa da síntese protéica nos 2 últimos trimestres gestacionais, provavelmente relacionada à simultânea diminuição da multiplicação celular miocárdica¹⁹.

É importante o conhecimento sobre o padrão de crescimento do leito capilar, bem como a relação capilar/miócito em corações normais. Para o morfologista e o patologista humano este conhecimento permite avaliar a evolução e dar prognóstico sobre a evolução de patologias que alteram a irrigação normal do miocárdio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roberts, JT - Arteries, vein and lymphatic vessels of the heart. In: Luisada, AA - Development and structure of the cardiovascular system. Mac Graw Hill Book Company, New York, 1961; 85-118.
2. Mattfeldt, T - Mall G. Growth of capillaries and myocardial cells in the normal rat heart. *J Mol Cell Cardiol*, 1987; 19:1237-1246.
3. Batra, S, Rakusan, K, Campbell, SE - Geometry of capillary net-works in hipertrophies rat heart. *Microvascular Research*, 1991; 41:29-40.
4. Van Groniguen, JP, Wenink, ACG, Testers, LHM - Myocardial capillaries: increase in number by splitting of existing vessels. *Anat Embryol*, 1991; 184:65-70.
5. Grimaud, JA - Methods in celular biology. Département de Pathologie Cellulaire Institut Pasteur de Lyon/Université Claude Bernard. Centre National de La Recherche Scientifique. Lyon France, 1990; 187.
6. Scherle, WF - A simple method for volumetry of organs in quantitate stereology. *Mikroskopie*, 1970; 26:57-63.
7. Lillie, RD - Histopathologic technic and practical histochemistry. New York: Blakiston, 1954.
8. Weibel, ER - Stereological methods: practical methods for biological morphometry. New York: Academic Press, 1979.
9. Gundersen, HJG - Notes on the estimation of the numerical density of arbitrary profiles: the edges effect. *J Microsc*, 1977; 111:219-227.
10. Mandarim-de-Lacerda, CA - Manual de quantificação morfológica: morfologia, alometria e estereologia. Rio de Janeiro: CEBIO/UERJ, 1991.
11. Zar, JH - Bioestatistical analysis. New Jersey: Prentice-Hall, 1984.
12. Porter GA, Bankston, PW - Myocardial capillaries in the fetal and the neonatal rat: a morphometric analysis of the maturing myocardial capillary bed. *Am J Anat*, 1987; 179:108-115.
13. Rakusan K, Poupá, O - Changes in the diffusion distance in the heart muscle during development. *Physiol Bohemoslov*, 1963; 12:220-227.
14. Angelakos, ET, Bernardini, P, Barret Jr, WC - Myocardial fiber size and capillary-fiber ratio in the right and left ventricle of the rat. *Anat Rec* 1964; 149:671-676.
15. Rakusan, K, Jelínek, J, Korecky, B, Soukupová, M, Poupá, O - Post-natal development of muscle fibres and capillaries in the rat heart. *Physiol Bohemoslov*, 1965; 14:32-37.
16. Fischer, M, et al - Effects of combined renovascular hypertension and diabetes mellitus on myocardial cells, non-vascular interstium and capillaries: a stereological study on rat hearts. *Virchows Archiv A Pathol Anat*, 1992; 420:499-506.
17. Spinale, FG, Grine, RC, Tempel, GE, Crawford, FA, Zile, MR - Alterations in the myocardial capillary vasculature accompany tachycardia-induced cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*, 1992; 87:65-79.
18. Vandewoude, MFJ, Buysens, N - Effect of ageing and malnutrition on rat myocardium. II. The Microvasculature. *Virchows Archiv a Pathol Anat*, 1992; 421:189-192.
19. Vidal, RX, Neves, MC, Villar, VC, Viana, WN, Mandarim-de-Lacerda, CA - Estereologia do miocárdio em fetos humanos. Estudo quantitativo das modificações estruturais nos dois últimos trimestres de gestação. *Arq Bras Cardiol*, 1993; 60:221-224.

NOTICIÁRIO

Gostaríamos de apresentar os dados estatísticos referentes ao último Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia, realizado em Belo Horizonte, em agosto de 1993 e demonstrarmos a participação do Estado do Rio de Janeiro no referido encontro.

ESTADO	N SÓCIOS	TRABALHOS ENVIADOS	TRABALHOS APROVADOS	N PARTICIPANTES PROG.CIENTÍFICO	N SÓCIOS INSC. CONGR
SP	2260(30,3%)	494(54,5%)	362(73,2%)	157(37,4%)	1006(25,6%)
RJ	1637(21,9%)	174(19,2%)	108(62,0%)	85(20,4%)	644(16,4%)
MG	706(9,4%)	61(6,7%)	45(73,7%)	57(13,7%)	1055(26,9%)
RS	508(6,8%)	64(7,0%)	33(51,6%)	23(5,5%)	143(3,6%)
PR	327(4,3%)	28(3,0%)	20(71,4%)	15(3,6%)	99(2,5%)

Somos a segunda Regional em número de sócios, representando 21,9% dos membros da SBC, tivemos representação quanto ao número de trabalhos e participação na programação científica proporcional ao nosso número de sócios e ao número de comunicações aceitas, permanecendo em 2º lugar entre as outras Regionais, somente não mantivemos a mesma classificação quanto ao número de inscritos, como era de se esperar, deveriam ser predominantemente dos residentes no local do evento. Estamos de parabéns, devemos manter nossa performance, para que em 1994 possamos manter nossa posição. Contamos com vocês.

• XI Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro

Será realizado no Centro de Convenções do Hotel Nacional - Rio, de 18 a 21 de maio de 1994.

O prazo máximo para entrega dos trabalhos de Tema Livre será o dia 15/03/94.

Inscrições: US\$ (Câmbio Comercial)		
Categoria	Até 15.03.94	Até o Congresso
Sócio	25	40
Não Sócio	60	80
Estudante/Residente	10	15

ÍNDICE REMISSIVO POR AUTORES

- A.** Albanesi F^o., FM - 7,16,65,126,133,170,176
Aló, A - 167
Alves, PAG - 164
Andréa, EM - 27
Andréa, MR - 27
Amar, MR - 142
Araújo, DV - 133
- B.** Barbosa, EC - 7, 167
Barbosa F^o., J - 7,11,115
Barbosa PR - 11,115
Batista, CAC - 192
Batista, CM - 192
Batista, RS - 192
Bisaglia, RB - 176
Boghossian, SH - 164
Bonfim, AS - 142
Brandão, AA - 53
Brandão, AP - 53, 126
Brito, AHX - 146
- C.** Castier, MB - 133, 170
Campos, LA - 11
Cardoso, EJJ - 16
Costa, AM - 164
Costa, LS - 23
Coutinho, JH - 142
Cruz F^o., FES - 184
Cruz, PM - 7
- D.** Diamant, JD - 170
Drumond Neto, C - 23
- F.** Fagundes, VGA - 57,84
Francischetti, EA - 57,84
- G.** Ginefra, P - 7,33
Godoy, JM - 65
Guedes, MV - 142
- J.** Jazbik, AT - 142
Jazbik, JC - 142
Jazbik, SJ - 7,142
Jazbik, W - 11,142
- K.** Klag, MJ - 49
Kruczan, DD - 137
- L.** Lacerda, CAM - 193
Lima, DB - 133
Lima, GSP - 167
Lopes, AM - 142
Lopes, AS - 11
Lopes, KW - 23
Loos, L - 120
- M.** Maia, IG - 164
Magalhães, MEC - 77
Meier, MA - 142
Menezes, MEFCC - 133
Moura, RS - 84
Muchada, R - 16
- N.** Nakamura, LT - 170
Nogueira, AR - 77
- O.** Oliveira, MAB - 167
Oliveira, MB - 167
Oliveira, RL - 126
- P.** Pereira, AA - 126
Pinho, JC - 142
- Q.** Queiroz, L - 30
Quintas, LEM - 192
- R.** Renzetti, DR - 23
Rocha, PJ - 7
Rodrigues, J - 142
Romão, N - 23
Ruzanni, F - 65
- S.** Sanjulian, AF - 84
Serra, S - 120, 137
Silva, SL - 142
- T.** Till, ACW - 176
- V.** Valencia, AV - 142
Villar, VC - 196
- W.** Whelton, PK - 49
- Z.** Zorzi, RLA - 30

ÍNDICE POR ASSUNTOS

Ablação Elétrica	-	na terapia das arritmias	184
Abuso de Drogas	-	cardiomiopatia dilatada após	170
Amiodarona	-	no tratamento da insuficiência cardíaca	115
Anatomia	-	esqueleto fibroso do coração	30
Angioplastia	-	transluminal no tratamento da hipertensão reno-vascular	23
Arritmias	-	taquicardia ventricular, reversão da radiofrequência no tratamento de	27 184
Cardiomiopatia	-	após consumo de drogas	170
Cirurgia Cardíaca	-	resultados tardios na insuficiência mitral no tratamento da fibrilação atrial	11 142
Doença Coronária	-	programa de reabilitação na em irmãos	120 137
Ecocardiografia	-	transesofágica, medida do período de pré-ejeção pericardiocentese guiada pela	16 176
Eletrocardiografia	-	de alta resolução, enfoque Análise crítica de resultados	33 164
Endocardite Infecçiosa	-	aspectos epidemiológicos	126
Fibrilação Atrial	-	tratamento cirúrgico da	142
Hipertensão Arterial	-	epidemiologia da Em crianças e adolescentes No idoso Complicações da Secundária, diagnóstico diferencial Tratamento da, aspectos atuais	49 53 57 65 77 84
Insuficiência Cardíaca	-	amiodarona no tratamento da	115
Insuficiência Mitral	-	tratamento cirúrgico da fibrilação atrial na	142
Marca-passo	-	estimulação por DDD em hipertensos	7
Pericardite	-	tuberculosa na SIDA	133
Pontes Miocárdicas	-	variação anatômica ou indicação cirurgica?	192
Radiofrequência	-	no tratamento de arritmias	184
Reabilitação cardíaca	-	na doença coronária	120
Ritmo circadiano	-	influência na resposta hipertensiva durante teste de esforço	167
SIDA	-	pericardite tuberculosa como primeira manifestação da	133
Teste de Esforço	-	Sensibilidade e especificidade diagnósticas Influência do ritmo circadiano no	146 167
Valvopatias	-	Cirurgia, resultados tardios na insuficiência mitral	11

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 disopiramida. Deve ser usado com cautela quando administrado conjuntamente com o verapamil em pacientes com função ventricular comprometida ou com anormalidades de condução.

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

Insuficiência Renal: Uma vez que ANGI PRESS é excretado por via renal, a dose deve ser ajustada nos casos de insuficiência renal grave. Numa velocidade de filtração glomerular superior a 35 ml/min/1,73 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.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF-SP. 3544

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



(2agdco3)

**ANGIPRESS-CD**

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

USO ADULTO**FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

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

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido 25/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 50/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 100/25 mg contém:

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

O produto modifica a taquicardia da hipoglicemia.

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

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

contida no produto raramente causa problemas.

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

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

INSUFICIÊNCIA RENAL: Em pacientes com insuficiência renal grave, pode ser necessária uma redução na dose diária ou na frequência de administração das doses. O Atenolol sofre excreção renal, portanto pode ser necessário ajuste de dosagem nos casos de insuficiência renal. Acumulação insignificante de Atenolol ocorre até o clearance de creatinina ficar abaixo de 35 ml/min/1,73 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 dihidropiridínicos. 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, cãibras, congestão nasal. Durante estudos clínicos, estes fenômenos, em geral, foram leves, não levando à interrupção do tratamento.

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

aumentam a eliminação de sódio.

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

CORUS 25 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam25 mg

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORUS 50 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam50 mg

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

MS-1213.0179

Resp.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



(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-hidroxi metil no anel imidazol resulta no metabólito ativo, que é responsável pela maior parte da ação de antagonismo do receptor de angiotensina II conseqüente ao tratamento com Losartam. A meia-vida terminal do Losartam é de cerca de 2 horas e a de seu metabólito é de cerca de 6 a 9 horas. A farmacocinética do Losartam e seu metabólito principal é linear com doses de até 200 mg por via oral. Nem o Losartam

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

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

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

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

Hidroclorotiazida: Após a administração oral de Hidroclorotiazida, a diurese inicia-se dentro de 2 horas, atinge seu pico em cerca de 4 horas e dura cerca de 6 a 12 horas. A Hidroclorotiazida não é metabolizada, sendo eliminada rapidamente pelos rins. Quando os níveis plasmáticos foram determinados durante 24 horas, a meia-vida plasmática variou entre 5,6 e 14,8 horas. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada inalterada dentro das 24 horas. A Hidroclorotiazida cruza a barreira placentária mas não a hemato-encefálica e é excretada no leite materno.

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar longe do calor excessivo e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS - 1213.0195

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - S.P.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2dsgca1)



DISGREN®
TRIFLUSAL

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Cápsulas. Embalagens com 20 cápsulas de 300 mg.

USO ADULTO

Composição

Cada cápsula contém:

Triflusal.....
300 mg

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**Gravidez**

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

Incompatibilidades

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

SUPERDOSE

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

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

Manter o equilíbrio eletrolítico. Instalar tratamento sintomático.

DISGREN®**Triflusal****USO ADULTO**

Contém: 20 cápsulas

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

Cada cápsula contém:

Triflusal.....300mg

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



Cuidados pela vida

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

interrupção do diurético.

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

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

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

Achados laboratoriais

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

EUPRESSIN 5mg Maleato de Enalapril

Comprimidos
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

EUPRESSIN 10mg Maleato de Enalapril

Comprimidos
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS - 1.1213.0023

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

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

Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800-151036



(cód. 2ephco1)



EUPRESSIN-H

Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida

10/25mg e 20/12,5mg

Comprimidos

Uso Adulto

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

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

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 10/25 mg contém:

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

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

Cada comprimido de 20/12,5 mg contém:

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRECAUÇÕES

Hipotensão e desequilíbrio hidro-eletrolítico

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

Deterioração da Função Renal

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

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

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

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

Cirurgia/Anestesia

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

Efeitos Metabólicos e Endócrinos

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

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

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

Hipersensibilidade/Edema Angioneurótico

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

Uso na Gravidez

É contra-indicado o uso de EUPRESSIN H em grávidas

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

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

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

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

Lactação

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

Uso Pediátrico

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

Uso em Idosos

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potássio Sérico

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

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

Lítio

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

Outros Agentes Anti-hipertensivos

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

Álcool, Barbitúricos ou Narcóticos

Pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

Aminas Vasopressoras (por exemplo: adrenalina)

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

Antiinflamatórios Não Esteróides

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

Ainda menos comuns foram os seguintes eventos listados por sistema:

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

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

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

RESPIRATÓRIO: dispnéia - tosse.

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

Hipersensibilidade/Edema angioneurótico:

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

Efeitos Laboratoriais:

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

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

Hipertensão Arterial

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

Terapia Diurética Anterior

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

Posologia na Insuficiência Renal

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Laboratórios Biosintética Ltda

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira





MINOR 20 mg - Comprimidos

Lovastatina

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 20 mg. Embalagem com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de MINOR Lovastatina 20 mg contém:

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

|USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

rapidamente hidrolisada para o hidróxiácido aberto, um inibidor competitivo da 3-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

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

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

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

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

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

Opacidades Lenticulares

Número de pacientes: 431

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

USO PEDIÁTRICO

A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas.

USO EM IDOSOS

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

Achados laboratoriais: raramente foram relatados aumentos importantes e persistentes

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

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

SUPERDOSE

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

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

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



Miodaron

MIODARON

Amiodarona

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos: Embalagem com 20 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

Cloridrato de amiodarona 200 mg
excipiente q.s.p. 1 comprimido

Cada ampola contém:

Cloridrato de amiodarona 150 mg
Veículo q.s.p. 3 ml

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- . Este medicamento destina-se ao tratamento da angina do peito e das arritmias cardíacas (taquicardias, palpitações).
- . Informe seu médico se durante o tratamento houver ocorrência de gravidez.
- . Se você sofre de tireóide, informe seu médico.
- . Conservar o medicamento bem fechado, protegido do calor, luz e umidade.

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

. Use este medicamento sempre sob prescrição médica.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

MIODARON (amiodarona) quimicamente é o cloridrato de 2-butil-3-[3,5-diiodo-4-(e-dietilaminoetoxil)-benzoil] benzofurano. É o medicamento mais potente e eficaz empregado atualmente no tratamento das arritmias cardíacas e nos estados anginosos crônicos. Experimentações farmacológicas mostram que miodaron possui ação antiarrítmica de amplo espectro, atuando diretamente nos processos metabólicos da célula cardíaca. As ações básicas da amiodarona consistem principalmente em, aumento do fluxo coronariano, sem aumento do trabalho cardíaco, redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio, antagonismo a vários efeitos das catecolaminas e a estimulação simpática. miodaron proporciona um controle contínuo e eficaz das crises de arritmias associadas às mais variadas cardiopatias.

O efeito antiarrítmico protege o anginoso contra eventuais aparições de arritmias, fator de risco importante nos enfermos coronarianos. miodaron constitui-se num excelente medicamento profilático para evitar ou diminuir o aparecimento das crises anginosas. No entanto, não é aconselhado seu uso no tratamento de emergência da angina de peito. A eficácia clínica de miodaron está diretamente relacionada às propriedades eletrofisiológicas e, ainda, à larga margem de segurança e a seu efeito cumulativo. Esta última propriedade libera o paciente de um horário rígido e, após a interrupção do tratamento, um efeito remanescente perdura por um período de 10 a 28 dias.

INDICAÇÕES

Antiarrítmico: Extra-sístoles ventriculares e supraventriculares, flutter atrial, fibrilação atrial paroxística, extra-sístoles ventriculares da doença de Chagas, taquicardia ventricular e outras afecções associadas à excitabilidade cardíaca aumentada.

Antianginoso: Angina do peito crônica estável ou instável com ou sem alteração do

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Digitálicos

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

Anticoagulantes

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

EFEITOS COLATERAIS

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

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

POSOLOGIA

Comprimidos

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

Ampolas

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(cod. Nifelat)

**NIFELAT**

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

USO ADULTO**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Cápsulas 10/25 mg - Caixas com 28 unidades.

Cápsulas 20/50 mg - Caixas com 28 unidades.

COMPOSIÇÃO

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

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

USO ADULTO**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS**MODO DE AÇÃO**

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

A associação do Atenolol e Nifedipina produz efeitos antianginosos superiores aos

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

INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial e/ou insuficiência coronariana.

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

O uso de **NIFELAT** não é recomendado ou deve ser feito com muita cautela em pacientes com angina pectoris severa e/ou estenose importante dos três vasos coronários.

Em pacientes portadores de doenças respiratórias obstrutiva um eventual broncoespasmo ocorrido com o emprego de **NIFELAT** pode ser rapidamente eliminado com broncodilatadores habituais como salbutamol, fenoterol ou isoprenalina.

Devido à ação hipotensora do medicamento a capacidade de reação pode variar individualmente, fato que deve ser considerado ao dirigir veículos ou operar máquinas, em especial no início do tratamento.

Não administrar doses superiores a 75 mg de Atenolol em casos de insuficiência renal com clearance de creatinina inferior a 50 ml/min.

Não existe ainda suficiente experiência sobre o uso da associação Nifedipina e Atenolol em pacientes com insuficiência renal severa.

Deve ser introduzido somente após compensação em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.

O tratamento não deve ser descontinuado abruptamente. Em caso de cirurgia, concomitante com o tratamento com **NIFELAT**, deve-se tomar cuidado com agentes anestésicos, tais como: éter, ciclopropano e tricloroetileno.

Se ocorrer dominância vagal a atropina (injeção de 1 a 2 mg por via intravenosa) pode corrigi-la.

USO NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pode ocorrer potencialização da ação hipoglicêmica da insulina e antidiabéticos orais, e mascaramento de sintomas hipoglicêmicos.

Com o uso concomitante de reserpina, alfa metildopa, clonidina, guanetidina pode ocorrer acentuada redução tensional e da frequência cardíaca. Se **NIFELAT** e clonidina forem administrados concomitantemente, a clonidina não deve ser descontinuada antes que o uso de **NIFELAT** tenha sido interrompido por vários dias.

NIFELAT deve ser administrado com cautela em pacientes que fazem uso de digitálicos e/ou diuréticos, pois tanto os digitálicos como o Atenolol diminuem a condução AV. Quando a Nifedipina é administrada com digoxina ocorre aumento dos níveis de digoxina, podendo ocorrer exacerbação de efeito.

Quando Atenolol é administrado com vasoconstritores (p.e.: adrenalina, anfetamina, fenilefrina) pode ocorrer hipertensão severa.

O uso de beta-bloqueadores e relaxantes musculares (p.e.: meprobamato, fenilpropilcarbamato, cloroxazona) pode gerar potenciação do atenolol.

Os sais de alumínio (p.e.: hidróxido de alumínio), a colestiramina e o colestipol podem diminuir a absorção dos beta-bloqueadores.

Certas drogas como a fenitoína, a rifampicina e o fenobarbital, bem como o fumo, induzem as enzimas de biotransformação hepática e podem reduzir as concentrações

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

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0047

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira (made in Brazil)



NITRENCORD

NITRENCORD 10 e 20 mg - comprimidos

NITRENDIPINA

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 10 mg: caixas com 30 comprimidos.

Comprimidos 20 mg: caixas com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido **NITRENCORD** 10 mg contém:

Nitrendipina 10 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido **NITRENCORD** 20 mg contém:

Nitrendipina 20 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- . Este medicamento destina-se ao tratamento da hipertensão arterial.
- . Conserve o medicamento sempre em lugar seco e escuro.

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

- . Informe ao médico se durante o tratamento houver ocorrência de gravidez.
- . Use este medicamento sempre sob prescrição médica e informe-o caso apareçam reações desagradáveis. Seja cuidadoso ao dirigir ou operar máquinas.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

Manifesta efeito máximo dentro de quatro horas.

Liga-se fortemente (98%) às proteínas plasmáticas. Apresenta meia-vida entre 12 e 24 horas.

Concentração plasmática e meia-vida de eliminação aumentam nos pacientes com doença hepática.

Sofre biotransformação hepática extensa, por desidrogenação a análogo da piridina, cisão dos grupos éster por hidrólise a ácidos carboxílicos e hidroxilação dos grupos metílicos com conjugação subsequente na bile.

Aproximadamente 11% de uma dose são excretados pela urina e 77% pelas fezes como metabólitos polares inativos, 96 horas após administração da dose oral; menos de 0,1% é eliminado na forma inalterada pela urina.

Depuração 81 a 87 l/h.

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

Em pacientes com hiperatividade adrenérgica, a administração de doses elevadas de **NITRENCORD** deverá ser associada a um tratamento beta-bloqueador. A interrupção do tratamento leva ao aumento da pressão arterial a níveis anormalmente elevados. A ingestão concomitante de bebidas alcoólicas pode comprometer a capacidade de reação. Em virtude das reações individuais possíveis, convém chamar a atenção dos condutores e operadores de máquinas no início do tratamento, ou de indivíduos idosos que 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 diálise 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.

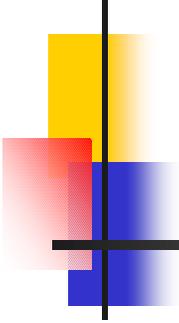
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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