

REVISTA DA  
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA  
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



SOCERJ

**EDITOR**

ROBERTO BASSAN

**ASSISTENTE DO EDITOR**

LÚCIA PIMENTA

**CONSELHO EDITORIAL**

ANTONIO ALVES DO COUTO  
AUGUSTO HEITOR XAVIER DE BRITO  
CLÁUDIA C. ESCOSTEGUY  
CLÁUDIO GIL SOARES DE ARAÚJO  
EDISON C. SANDOVAL PEIXOTO  
EDSON SAAD  
FERNANDO MORCERF  
HÉLIO S. MIGON  
IVAN GONÇALVES MAIA  
JACOB ATIÉ  
MARCO AURÉLIO SANTOS  
MUNIR MURAD  
ODILON NOGUEIRA BARBOSA  
PAULO GINEFRA

**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. 20031-130, 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  
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

1994, 7: 1, 2, 3, 4

1995, 8: 1

ISSN 0104-0758

INDEXADA NO INDEX MEDICUS LATINO AMERICANO

IMPRESSA NO BRASIL - PRINTED IN BRAZIL  
TIRAGEM: 9.000 EXEMPLARES

REVISTA DA SOCERJ - (REV. SOCERJ)

# ÍNDICE

COMENTÁRIOS DO EDITOR 6

## ARTIGO ORIGINAL - ORIGINAL ARTICLE

CIRURGIA CARDÍACA EM PACIENTES COM CARDITE REUMÁTICA GRAVE SUBMETIDOS À PULSOTERAPIA ESTERÓIDE PRÉ-OPERATÓRIA. 7

**Cardiac surgery in patients with severe active rheumatic carditis submitted to pre-operative steroid pulsetherapy**

Antonio Alves do Couto, Cláudia Garcez, Glaucia M. M. Oliveira, Carmem Lúcia P. Costa, Cyntia Karla Magalhães.

## RELATO DE CASO - CASE REPORT

ANEURISMAS DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS E ISQUEMIA MIOCÁRDICA. RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA. 13

**Aneurysms of coronary arteries and myocardial ischemia. Case report and review of literature.**

José Rocha, Luis Credidio Neto, Edson Ademir Bocchi.

## ATUALIZAÇÃO - UPDATE

O TESTE DE ESFORÇO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES. EXPERIÊNCIA COM BRASILEIROS NORMAIS. 19

**Stress testing in children and adolescents. Clinical experience with normal brazilians.**

Augusto Bozza, Luciano Loos.

CINECORONARIOGRAFIA: O QUE O CLÍNICO DEVE SABER E UTILIZAR DAS SUAS INFORMAÇÕES. 26

**Cinecoronary arteriography: What the clinician should know and use from its data.**

Roberto Bassan

NORMAS PARA APOIO E PARTICIPAÇÃO DA SOCERJ EM EVENTOS 30

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO 31

# SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

## DIRETORIA

**Presidente:** Augusto Elias Zaffalon Bozza

**Vice-Presidente:** Denilson Campos de Albuquerque

**1º Secretário:** Salvador M. Serra

**2º Secretário:** Paulo César de A. Rodrigues

**1º Tesoureiro:** Antonio Luiz da Silva Brasileiro

**2º Tesoureiro:** Elizabete Viana de Freitas

**Presidente da Comissão Científica:** José Geraldo de Castro Amino

**Presidente da Comissão Medic.Preventiva e Social:** Jorge Gomes

**Editor da Revista da SOCERJ:** Roberto Bassan

**Assistente do Editor:** Lúcia Pimenta

**Conselho Editorial:** Antonio Alves do Couto  
Augusto Heitor Xavier de Brito  
Cláudia C. Escosteguy  
Cláudio Gil Soares de Araújo  
Edison Sandoval Peixoto  
Edson Saad  
Fernando Morcerf  
Hélio S. Migon  
Ivan Gonçalves Maia  
Jacob Atié  
Marco Aurélio Santos  
Munir Murad  
Odilon Nogueira Barbosa  
Paulo Ginefra

**Conselho Fiscal:** Celso Garcia da Silveira  
Francisco Manes Albanesi Filho  
Luciano Loos

**Suplentes:** Félix Elias B. Chalita  
Roberto Pozzan  
Washington de A. Maciel

**Comissão Científica:** Carlos Scherr  
Edson Nunes  
Evandro Tinoco Mesquita  
Luiz Antonio Campos  
Luiz Maurino Abreu

Marcelo W. Montera  
Rafael Nonato Przytyk

**Comissão de Ensino:** César Cardoso de Oliveira  
Heraldo Vícter  
José Guilherme de Faria Feres  
Maria Eliane Campos Magalhães  
Roberto Sá

**Comissão Med. Preventiva e Social:** Carlos Waldeck do A. Pimenta  
Gerez Fernandes Martins  
João Bosco de F. Santos  
Jorge Alberto Martins  
Sebastião Evaldo V. Rosário  
Walter Labanca Arantes

#### **Departamento de Arritmias, Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia**

**Presidente:** Márcio Luiz Alves Fagundes  
**Vice-Presidente:** Paulo Ginefra  
**Secretário:** Washington Maciel  
**Tesoureiro:** Francisco J. V. Nascimento  
**Diretor Científico:** Jayme Barros de Freitas

#### **Departamento de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista**

**Presidente:** Edison C. Sandoval Peixoto  
**Vice-Presidente:** João Otávio Queiroz F. Araújo  
**Secretário:** José Carlos Monteiro Mello  
**Tesoureiro:** Francisco C. Cardoso  
**Diretor Científico:** Pierre Labrunie

#### **Seção Regional da Baixada Fluminense da SOCERJ - SEC SOCERJ**

**Presidente:** Paulo Roberto P. Sant'Ana  
**Vice-Presidente:** Luís Felipe Guimarães  
**Secretário:** Carlos Henrique Vilela Vasconcelos  
**Tesoureiro:** Paulo Varela Walder  
**Diretor Científico:** Edison Mattos

## COMENTÁRIOS DO EDITOR

No presente número da Revista da SOCERJ encontramos trabalhos científicos de mais elevada qualificação e que refletem o prestígio alcançado por nossa Revista entre os cardiologistas brasileiros.

O primeiro deles, um Artigo Original de Couto e colaboradores da Universidade Federal Fluminense em Niterói, relata a experiência dos autores numa forma de tratamento inédita na Cardiologia - a pulsoterapia corticoesteróide como pré-operatório de troca valvar em pacientes com cardite reumática ativa. Este estudo, mesmo não sendo comparativo, demonstra um excepcional resultado nestes pacientes classicamente considerados como de alto risco cirúrgico. Além disso, nunca será demais lembrar o pioneirismo destes autores fluminenses na utilização da pulsoterapia corticoesteróide na cardite reumática ativa, hoje reconhecida nacionalmente como opção terapêutica para estes pacientes.

O segundo trabalho, de Rocha e colaboradores da Santa Casa de Misericórdia de Campinas, São Paulo, é um Relato de Caso de Aneurismas Coronários Múltiplos num paciente com angina do peito progressiva, de esforço e em repouso, com documentação da isquemia miocárdica, mas sem obstruções coronárias significativas. Recomendamos a leitura do artigo para se compreender os possíveis mecanismos da insuficiência coronária crônica.

O terceiro trabalho, um artigo de Atualização de Bozza e Loos sobre a metodologia do teste ergométrico em crianças e adolescentes, é uma importante contribuição destes autores não só pela excelente revisão do assunto mas também por fornecer resultados de sua experiência na utilização do método em brasileiros. Por estes motivos, este artigo certamente se tornará referência e consulta para todos aqueles que escrevem e lidam com o teste ergométrico em crianças.

O último trabalho é uma tentativa deste Editor em mostrar o verdadeiro papel da cinecoronariografia no contexto do diagnóstico e prognóstico dos pacientes portadores de doença coronária. Sem querer em absoluto desmerecer a importância deste método, julgamos indispensável que se exerça uma visão crítica e ao mesmo tempo ponderada sobre as informações fornecidas pelo mesmo. Como Rocha e colaboradores discutem em seu artigo, existem outros fatores que não só a extensão e a gravidade das obstruções coronárias para explicar a isquemia miocárdica, a qual deve ser considerada, junto com o grau de disfunção ventricular esquerda, os melhores marcadores prognósticos da doença coronária.

**Roberto Bassan**

## CIRURGIA CARDÍACA EM PACIENTES COM CARDITE REUMÁTICA GRAVE SUBMETIDOS À PULSOTERAPIA ESTERÓIDE PRÉ-OPERATÓRIA

Antonio Alves do Couto, Cláudia Garcez, Glaucia M. M. Oliveira, Carmem Lúcia P. Costa, Cyntia Karla Magalhães

Hospital Universitário Antonio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Niterói.

### RESUMO

Foram estudados 16 pacientes portadores de doença reumática ativa grave (idade média = 14,5 anos), que apresentavam importantes alterações valvares com insuficiência cardíaca severa, e que foram submetidos à pulsoterapia e posteriormente à cirurgia cardíaca para o tratamento agudo desta patologia. Após a instituição das medidas terapêuticas habituais, administrou-se a pulsoterapia com corticóide endovenoso (1g de metilprednisolona em 2-3 horas, por 3 dias consecutivos nas 2 primeiras semanas, por 2 dias consecutivos na terceira semana e 1 dia na quarta semana), com normalização das provas reumáticas e melhora do quadro clínico em todos os pacientes em 4 semanas. Os pacientes foram submetidos à cirurgia cardíaca com troca de valva por prótese mecânica na posição aórtica em 4 casos, mitral em 10 e mitro-aórtica em 2. Houve um óbito operatório e a sobrevida global foi de 93,8% até a alta hospitalar. Complicação grave reversível, por síndrome de baixo débito, ocorreu em apenas um paciente no pós-operatório imediato. Esta experiência inicial de pulsoterapia, seguida de cirurgia cardíaca, em cardite reumática associada à lesão hemodinâmica grave é bastante promissora, já que a lesão mecânica é corrigida, observa-se melhora da função ventricular e o resultado clínico é excelente.

Palavras Chaves: pulsoterapia, cirurgia cardíaca, cardite reumática aguda

### **SUMMARY: CARDIAC SURGERY IN PATIENTS WITH SEVERE ACTIVE RHEUMATIC CARDITIS SUBMITTED TO PRE-OPERATIVE STEROID PULSE THERAPY**

Sixteen patients (mean age = 14.5 years) with severe active rheumatic carditis and severe heart failure were submitted to steroid pulse therapy followed by cardiac surgery. After initiation of conventional treatment, intravenous steroid pulse therapy was administered (methylprednisolone 1g in 2-3 hours for 3 consecutive days on the first 2 weeks, for 2 consecutive days on the third week and for 1 day on the 4th week). Clinical course and laboratory changes improved significantly in all patients in 4 weeks. The patients were then submitted to cardiac surgery for valve replacement (aortic in four patients, mitral in ten and mitral and aortic in two). There was one death and the total survival was 93.8% until hospital discharge. Severe reversible low cardiac output syndrome occurred in one patient after surgery. This initial experience with intravenous steroid pulse therapy followed by cardiac surgery in patients with severe active rheumatic carditis was favorable, since the valvular dysfunction was corrected, left ventricular functions recovered and clinical status was improved.

Key words - pulse therapy, cardiac surgery, acute rheumatic carditis.

---

Endereço do Autor:

Antonio Alves do Couto

Rua Visconde de Pirajá, 608 - S/302 - Ipanema

22410-002 - Rio de Janeiro - RJ

Recebido em: 04/04/95

Aceito em: 16/10/95

## INTRODUÇÃO

A cirurgia cardíaca nas lesões orovalvares tem caráter muitas vezes controverso, sendo imperioso se adequar a história natural da enfermidade, o resultado cirúrgico e a função ventricular. Estudos específicos sobre indicação cirúrgica raramente citam trabalhos de cirurgia cardíaca em casos de cardite reumática ativa. Assim, através dos anos, casos isolados são apresentados e, mesmo com a idéia de que as lesões hemodinâmicas graves perpetuariam a atividade reumática, o resultado cirúrgico destes pacientes não tem sido satisfatório, exceto naqueles em que há tempo de se administrar corticóide oral. Em trabalho recente no qual 4 pacientes com cardite grave foram operados a mortalidade atingiu 100% <sup>(1)</sup>.

A partir da introdução da pulsoterapia por Couto e col em 1981<sup>(2)</sup> em pacientes com cardite reumática grave, e com os resultados dramáticos obtidos, indicou-se a cirurgia de troca de válvula em pacientes com lesões hemodinâmicas importantes e em vigência da pulsoterapia ou até 2 meses após, isto é, ainda em atividade reumática.

Com o objetivo de contribuir para a terapêutica nesta grave condição em nosso meio, estudamos 16 pacientes com cardite reumática ativa e lesão orovalvar severa que foram submetidos à pulsoterapia esteróide imediatamente seguida por cirurgia cardíaca para troca valvar. Estes pacientes fazem parte de um grupo total de 105 casos de cardite reumática submetidos à pulsoterapia esteróide.

## CASUÍSTICA E MÉTODO

Todos os 16 pacientes eram portadores de doença reumática ativa grave. A idade variou de 6 a 28 anos (média de 14,5), sendo 11 do sexo masculino. O diagnóstico foi formulado de acordo com os critérios de Jones de alta probabilidade de doença reumática em portadores de infecção estreptocócica <sup>(3)</sup>, provas laboratoriais de inflamação positivas e, em alguns casos, incluiu-se o achado de nódulos de Aschoff em fase exsudativa no miocárdio (casos 7, 8, 9, 10).

Todos os pacientes foram operados ainda em vigência de atividade reumática do ponto de vista laboratorial, isto é, aumento da antiestreptolisina O, da velocidade de hemossedimentação, da proteína C reativa e da mucoproteína, além de níveis elevados de alfa-2 globulina e gamaglobulina. Embora estes índices estivessem em processo de normalização, os pacientes ainda apresentavam instabilidade hemodinâmica, com dados clínicos e ecocardiográficos de lesão orgânica valvar grave constituída.

Após a confirmação do diagnóstico de cardite reumática

ativa pelos exames complementares habituais, iniciou-se a pulsoterapia esteróide com 1g de metilprednisolona por via endovenosa, diluídos em 200ml de soro glicosado a 5%, com infusão em 2 a 3 horas no período da manhã. As infusões eram divididas em 4 ciclos: 3 dias consecutivos na primeira e segunda semanas, 2 dias consecutivos na terceira semana e um dia na quarta semana. Eventualmente, a terapêutica era prolongada por mais de 4 semanas, caso persistissem os sinais de atividade reumática.

Ao término da pulsoterapia iniciou-se aspirina na dose de 40mg/kg/dia e, naqueles com indicação cirúrgica, 10 mg de prednisona ao dia por via oral. Foi realizada profilaxia para lesão aguda de mucosa gastro-intestinal com bloqueadores H<sub>2</sub>, além de tratamento, quando presente, da estrogiloidíase com tiabendazol ou cambendazol. Utilizou-se também furosemida na dose de 10 a 20mg intravenosa, após a infusão do corticosteróide (em três casos utilizou-se também durante a infusão). O tempo médio entre a pulsoterapia e a cirurgia foi de 4 semanas.

O controle da terapêutica era clínico e através das provas de atividade reumática e dosagem das imunoglobulinas, que foram avaliadas semanalmente. Logo após a infusão eram realizados eletrocardiograma e dosagem de glicemia e eletrólitos.

Após a alta, os pacientes foram orientados para retornarem mensalmente para controle ambulatorial e mantinham a profilaxia com penicilina benzatina.

## RESULTADOS

As características dos 16 pacientes do estudo estão demonstradas na Tabela I, enquanto os dados referentes ao tratamento com pulsoterapia esteróide e cirurgia de troca valvar estão na Tabela II.

Quinze dos 16 pacientes estavam em classe funcional III ou IV da NYHA e, após o tratamento com pulsoterapia esteróide, foi indicada a cirurgia cardíaca com troca das valvas mitral ou aórtica, ou de ambas. Todos os pacientes receberam a prótese mecânica de Björk-Shiley.

Todos os pacientes se encontravam em atividade reumática quando foram encaminhados à cirurgia, e o estudo histopatológico foi realizado utilizando material cardíaco colhido no ato operatório.

A maioria dos pacientes tinha lesão mitral regurgitante isoladamente ou em combinação. Exceto nos casos em que houve piodermite e dermatofitose, a pulsoterapia não cursou com complicações.

O resultado cirúrgico foi considerado muito bom com apenas um óbito dentre os 16 pacientes (6%). A classe funcional evolutiva foi excelente, estando quase todos os pacientes em classe I num período de 9 anos. O paciente que teve óbito peroperatório apresentava ex-

tensa área de fibrose miocárdica, o que certamente contribuiu para esse desfecho.

Há que se ressaltar também, que em um dos casos havia endocardite infecciosa concomitante por *Estafilococos epidermidis* e, neste caso, a biópsia pericárdica demonstrava sinais de atividade reumática.

**TABELA I - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS 16 PACIENTES COM CARDITE REUMÁTICA AGUDA TRATADOS COM PULSOTERAPIA ESTERÓIDE E CIRURGIA CARDÍACA**

	IDADE	SEXO	QUADRO CLÍNICO	CLASSE FUNCIONAL (NYHA)	LESÕES VALVARES
Caso 1	14	M	Poliartrite, Dor Pleurítica, Dispnéia	IV	Regurgitação Mitral e Aórtica
Caso 2	9	F	Artralgia, Febre, Choque Cardiogênico	IV	Regurgitação Mitral
Caso 3	16	M	Insuf. Respiratória, Febre, Poliartrite	II	Regurgitação Aórtica
Caso 4	16	M	Dor Abdominal, Febre, Artralgia	II	Regurgitação Aórtica
Caso 5	18	M	Insuficiência Cardíaca	IV	Regurgitação Mitral
Caso 6	20	F	Artralgia, Dispnéia	IV	Regurgitação Aórtica
Caso 7	28	F	Poliartrite	IV	Regurgitação Mitral, Estenose Mitral
Caso 8	21	M	Poliartrite, Edema Pulmonar	IV	Regurgitação Mitral e Aórtica
Caso 9	10	M	Artralgia, Febre	III	Regurgitação Mitral
Caso 10	11	M	Artrite	III	Regurgitação Mitral
Caso 11	11	M	Dor Precordial, Dispnéia	III	Regurgitação Mitral e Tricúspide
Caso 12	10	M	Artrite, Dispnéia, Dor Precordial	IV	Regurgitação Mitral e Aórtica
Caso 13	17	M	Dor Precordial, Dispnéia	IV	Regurgitação Mitral e Aórtica
Caso 14	6	F	Febre, Artralgia	IV	Regurgitação Mitral e Aórtica
Caso 15	10	F	Febre, Artralgia	IV	Regurgitação Mitral e Aórtica
Caso 16	16	F	Febre, Artralgia	IV	Regurgitação Mitral e Aórtica

**TABELA II - CARACTERÍSTICAS PÓS TRATAMENTO DE 16 PACIENTES COM CARDITE REUMÁTICA AGUDA SUBMETIDOS A PULSOTERAPIA ESTERÓIDE SEGUIDA DE CIRURGIA DE TROCA VALVAR**

	Efeitos Colaterais	Evolução C.F.(NYHA)	Indicação Cirúrgica	Comentários	Tempo
Caso 1	Nenhum	Óbito	Insuficiência Cardíaca Refratária	Necrópsia com grande área de fibrose	21 dias
Caso 2	Dermatofitose	II	Regurgitação Mitral Grave	Biópsia miocárdica com grande área de fibrose	28 dias
Caso 3	Nenhum	I	Regurgitação Aórtica Grave	Endocardite infecciosa concomitante	32 dias
Caso 4	Nenhum	I	Quadro infeccioso descompensado	Diagnóstico inicial de Endocardite	28 dias
Caso 5	Nenhum	I	Insuficiência cardíaca de difícil controle	Biópsia com sinais brandos de atividade	21 dias
Caso 6	Pododermite	I	Regurgitação Aórtica Grave	Nova Pulsoterapia por rebote	28 dias
Caso 7	Nenhum	I	Insuficiência Cardíaca não controlada	Morte Súbita 1 ano depois	35 dias
Caso 8	Nenhum	I	Regurgitação Mitral e Aórtica graves	Falha do Corticóide oral	30 dias
Caso 9	Nenhum	II	Regurgitação Mitral Grave	PCR no pós-operatório	28 dias
Caso 10	Nenhum	I	Regurgitação Mitral		28 dias
Caso 11	Nenhum	I	Insuficiência Cardíaca Refratária		26 dias
Caso 12	Nenhum	I	Insuficiência Cardíaca Refratária		28 dias
Caso 13	Nenhum	I	Insuficiência Cardíaca Refratária	Óbito 6 meses após	24 dias
Caso 14	Nenhum	I	Insuficiência Cardíaca Refratária		32 dias
Caso 15	Nenhum	I	Insuficiência Cardíaca Refratária		24 dias
Caso 16	Nenhum	I	Insuficiência Cardíaca Refratária		28 dias

## DISCUSSÃO

A Febre Reumática (FR) atinge mais de 20 milhões de pessoas por ano nos países subdesenvolvidos<sup>(4)</sup>, com suas lesões valvares residuais se estendendo ao longo da vida por várias décadas, comprometendo em geral os pacientes em sua fase mais produtiva, tornando-se um importante problema de Saúde Pública.

Diversos estudos têm sido realizados no intuito de melhorar nosso conhecimento da patogenia e tratamento desta patologia. Atualmente, a teoria imunológica é a mais aceita na patogenia da FR. Cabe ressaltar o papel da proteína B celular 883+ (aloantígeno) como marcador da susceptibilidade à FR<sup>(5,6)</sup>, resultando em um exagero

da resposta dos linfócitos B e T em decorrência da agressão do estreptococo beta hemolítico.

Além disso, os portadores de FR são geralmente não secretores na saliva para o sistema ABH, diminuindo os níveis de IgA nas mucosas, facilitando a penetração

de toxinas e germes e maior susceptibilidade à infecção<sup>(7)</sup>, que é agravada quando houver nutrição deficiente.

É importante assinalar ainda que os portadores de FR ativa têm hiperreatividade celular e humoral, sendo encontrado nos sítios de lesão histológica (principalmente ao redor dos vasos e entre as fibras musculares) linfócitos T "helper" e gamaglobulina<sup>(7)</sup>. Em biópsias de cardite reumática ativa foram encontrados linfócitos B e T, macrófagos e mastócitos, com relação T citotóxico/T supressor maior que 2,0, enquanto que na miocardite viral ativa é menor do que 1,0<sup>(8)</sup>.

Esses trabalhos, bem como diversos outros publicados na literatura<sup>(9-11)</sup>, vêm preenchendo as lacunas para o entendimento desta enfermidade e certamente contribuirão para um tratamento mais adequado, diminuindo a elevada morbidade e mortalidade em nosso meio.

A pulsoterapia esteróide foi introduzida na clínica em 1973 no tratamento de transplantados renais<sup>(12)</sup>. Desde então, seu uso foi estendido para outras enfermidades autoimunes, destacando-se: Lupus Eritematoso Cutâneo e Sistêmico<sup>(13,14)</sup>, Vasculite Reumatóide Sistêmica<sup>(15)</sup> e Artrite Reumatóide<sup>(16)</sup>, Púrpura Trombocitopênica Idiopática<sup>(17)</sup>, Choque<sup>(18,19)</sup>, Miastenia Gravis<sup>(20)</sup>, Glomerulonefrite Aguda

com Crescentes em Crianças<sup>(21)</sup> e Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva<sup>(22)</sup>, Dermatomiosite<sup>(23)</sup> e Infertilidade Imunológica em Homens<sup>(24)</sup>.

Em Cardiologia, foi empregada em 1980 no tratamento de 10 casos de miocardite imunológica (nenhum caso de FR), dos quais 5 melhoraram de forma significativa sem ocorrerem efeitos adversos<sup>(25)</sup>.

Na FR foi introduzida por Couto e col em 1981 em 10 portadores de cardite ativa grave, com excelentes resultados<sup>(2)</sup>.

O conceito de pulsoterapia envolve o uso de megadoses de esteróides (500 a 2.000mg de prednisolona ou equivalente) com o intuito de se obter efeitos imunossuppressores maiores, com menores efeitos adversos e complicações do uso de esteróides por via oral a longo prazo. Diversos esquemas posológicos de tratamento têm sido propostos, de acordo com o tipo e a gravidade da enfermidade.

A utilização da metilprednisolona na pulsoterapia se deve ao fato de possuir 50% da ação mineralocorticoide, se comparada ao cortisol, porém com um potente efeito antiinflamatório e pouca retenção de sal e água. Apresenta meia-vida de eliminação de 180 minutos, com início de ação em 12 horas, pico em 24 horas, e efeitos prolongados que podem persistir por 90 dias<sup>(26,27)</sup>.

A pulsoterapia esteróide reduz a destruição tecidual através da imunomodulação das vias patológicas que levam à ativação do complemento e mecanismos inflamatórios, por atuar inibindo a via alternada<sup>(28)</sup>. Além disso, a pulsoterapia esteróide tem seus efeitos antiinflamatórios centrados na inibição da fosfolipase A2, por atuar no lipomodulim dos macrófagos<sup>(29)</sup>.

A pulsoterapia esteróide agiria ainda reduzindo o linfócito CD8 em maior proporção do que o CD 4, alterando a liberação de interleucina-1 (que é indutora da célula T), e que por sua vez liberaria a interleucina-2, que normalmente permitiria expansão clonal T<sup>(30)</sup>. Altera também a interação macrófago-linfócito e atua, por outro lado, nos linfócitos T "killer"<sup>(31)</sup>.

Quanto à imunidade humoral, observa-se diminuição dos clones de linfócitos B com redução do IgG, IgA e em menor grau do IgM, com pico temporal na terceira semana, permanecendo seus efeitos por 90 dias<sup>(31)</sup>.

Embora a pulsoterapia esteróide promova a supressão a nível hipotálamo-hipófise, o funcionamento da córtex adrenal permanece normal. Tal aspecto apresenta grande vantagem no uso da pulsoterapia quando comparada ao uso dos esteróides por via oral.

Portanto, a pulsoterapia esteróide diminui a permeabilidade capilar, estabiliza os lisossomas, previne o "pool" marginal de neutrófilos, promove a imunossupressão, altera a população circulante de linfócitos e diminui a síntese de anticorpos, efeitos estes que são prolongados.

A pulsoterapia esteróide foi utilizada no pós-operatório imediato com sucesso, sem alterar a ferida cirúrgica e o

tecido de granulação<sup>(31)</sup>. Em caso de cardite grave com lesões hemodinâmicas importantes, a pulsoterapia poderia protelar a cirurgia visando controle da atividade reumática.

Um dos problemas com o esquema clássico de corticoide oral é o bloqueio do eixo hipotálamo-hipofisário, que impede a sua suspensão abrupta em caso de necessidade - como por exemplo, quando o paciente desenvolve endocardite infecciosa associada.

A cirurgia cardíaca, quando realizada em vigência de cardite reumática ativa, apresenta alta taxa de mortalidade operatória<sup>(1)</sup>. Entretanto, este estudo demonstra que, quando precedida de pulsoterapia esteróide, a correção cirúrgica de lesões orovalvares importantes em pacientes com cardite reumática ativa pode ser realizada com relativa baixa mortalidade. E, como se pode concluir da análise dos casos, a mortalidade foi baixa em decorrência do controle eficaz da miocardite com a pulsoterapia, não só em crianças como nos adolescentes e adultos jovens.

A pulsoterapia com metilprednisolona abre um novo horizonte para o tratamento da cardite reumática grave por permitir uma remissão rápida da mesma. Vale ressaltar que, naquelas situações onde a cirurgia se faz necessária em decorrência da doença, não há interferência no per e pós-operatório. Seu efeito prolongado protege contra o rebote e recidiva da doença<sup>(32)</sup>.

Trabalho recente<sup>(33)</sup> indica a pulsoterapia como tratamento da cardite ativa em pelo menos duas situações incontestes: a) portadores de cardite muito grave e/ou resistente à medicação por esteróides por via oral; b) pacientes com lesão orovalvar hemodinamicamente grave, em atividade, pré-cirurgia (o referido autor embasa suas indicações em estudos de nosso grupo). Entretanto, em decorrência de nossa atual experiência, ampliamos esta indicação para os casos de FR ativa, em cardite maior que leve, e naqueles que necessitarão de cirurgia cardíaca imediata, como tratamento coadjuvante inicial.

**Agradecimentos:** às Dras. Eliane Mansur, Maria Luiza Meurer Alves e Lucia Sousa Reis pela colaboração no tratamento destes pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01- VELLOSO LGC, MANSUR AJ, GRINBERG M. Doença reumática ativa fatal. Estudo de 13 casos de necropsia. *Arq Bras Cardiol* 1991; 56:269-273.

02- COUTO AA, MARTINS JCS, MANSUR EM. Metilprednisolona intravenosa em altas dose (Pulsoterapia): Possível solução terapêutica para a Febre Reumática Ativa com Cardite Grave. *Arq Bras*

Cardiol 1981; 43:97-101.

03- ARGUELLES E. Quadro clínico da fase aguda da Febre Reumática. In Arguelles E. Rio, INTERMÉDICA, 1984, pg 67-70.

04- VAISHNAVA S, WAINE FW. Juvenile rheumatism in South Indian. A clinical study of 166 cases. Indian J Child Health 1960; 5:369-373.

05- YUNIS E. The cellular and humoral basis for the immune response. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1983; 13 (suppl.1): 89-92.

06- CHEADLE WB, CURTIS SL. Harvean lectures on the various manifestations of the rheumatic state as exemplified in childhood and early life. Lancet 1989; 1:821-827.

07- ZABRISKIE JB. Rheumatic fever - the interplay between host genetics and microbe. Circulation 1985; 71:1077-1086.

08- SENITZER D, FREIMER EH. Autoimmune mechanism in pathogenesis of Rheumatic Fever. Rev Infection Dis 1984; 6:832-842.

09- HAMMOND EH, ANDERSON JL. Cardiac immune complexes and mononuclear subsets in myocarditis: an endomyocardial biopsy study. Circulation 1983; 68(Suppl.III):27-35.

10- URSELL PC, ALBALA A, FENOGLIO JJ. Diagnosis of acute rheumatic carditis by endomyocardial biopsy. Hum Patol 1982; 13:677-679.

11- RAIZADA V, CHOPRA P, GOPINATH N. Tissue distribution of lymphocytes in rheumatic heart valves as defined by monoclonal anti-T cell antibodies. Am J Med 1983; 74:90-96.

12- MC GEOWN MG. Immunosuppression for kidney transplantation. Lancet 1973; 2:310-313.

13- LIDSKY MD. Pulse methylprednisolone therapy for persistent subacute cutaneous lupus. Arthritis and Rheumatism 1984; 27:837-843.

14- NEBOUTT JL, SOBEL A, LAGRUE G. Intravenous methylprednisolone pulses in diffuse proliferative lupus nephritis. Lancet 1977; 1:909-914.

15- SCOTT DGI, BACON PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. Am J Med 1984; 76:377-384.

16- FORSTER PJG, GRINDISHG KA, NEWMANN V. High-dose intravenous methylprednisolone in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1982; 41:444-452.

17- OTO MA. Pulse methylprednisolone therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta Haemat 1981; 20:345-356.

18- ALTURA BM, ALTURA BT. Peripheral vascular actions of glucocorticoids and their relationship to protection in circulatory shock. J Pharmacol Exp Therapy 1974; 190:300-305.

19- ISDELL FW, SWAN LG. Controversy in shock research. The role of steroids in septic shock. Circulation 1981; 8:673-679.

20- PASCUZZI RM, SCUNA OM. Myasthenia gravis treatment with long-term corticosteroid. A report of 116 cases. Semin Neurol 1983; 2:250-254.

21- FERRARIS JR, GALLO GE, RAMIROS J. "Pulse" methylprednisolone therapy in the treatment of acute crescentic glomerulonephritis. Nefron 1983; 34:207-208.

22- OREDUGBA O, MAZUMDAR CD, MEYER JS. Pulse methylprednisolone therapy in idiopathic, rapidly progressive glomerulonephritis. Ann Intern Med 1980; 92:504-506.

23- YANAGISSAWA T, NAWALIA Y. Methylprednisolone pulse therapy in dermatomyositis. Dermatologica 1983; 167:47-51.

24- SHULMAN JF, SHULMAN S. Methylprednisolone treatment of immunologic infertility in the male. Fertility and Sterility 1982; 38:591-599.

25- MASON JW, BILLINGHAM EM, RICCI RD. Treatment of acute inflammatory myocarditis assisted by endomyocardial biopsy. Am J Cardiol 1980; 45:1037-1044.

26- COUTO AA, FARIA CAC, PARETO EC. Efeitos benéficos da metilprednisolona intravenosa em altas doses (Pulsoterapia) na cardiite reumática grave. Arq Bras Med 1982; 56:269-271.

27- MEIKLE AW, TYLER FH. Potency and duration of action of glucocorticoids. Am J Med 1977; 63:200-207.

28- BUTLER WT, ROSSEN RD. Effects of corticosteroids on immunity in man. J Clin Invest 1973; 63:2629-2632.

29- HAMMERSCHMIDT DE, HOWER LG.

Corticosteroids inhibit complement-induced granulocyte aggregation. A possible mechanism of their efficacy in shock states. *J Clin Invest* 1979; 63:798-803.

30- PELTOLAPGI. Effects of corticosteroid pulse therapy on inflammatory mechanism. *Scand Rheumatology* 1984; 10(Suppl. 54):10-15.

31- BOLTON WK, COUSER WG. Intravenous pulse methylprednisolone therapy. *Am J Med* 1979; 66:495-498.

32- COUTO AA, OLIVEIRA GMM, CAMPOS AL. Dura-

ção da atividade reumática em pacientes tratados com corticosteróides oral e pulsoterapia. *Arq Bras Cardiol* 1987; 48:371-373.

33- DECOURT LV. Como eu trato. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1993; 4:20-23.

## Relato de Caso

# ANEURISMAS DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS E ISQUEMIA MIOCÁRDICA. RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA.

· José Rocha, Luis Credidio Neto, Edson Ademir Bocchi

Campinas - São Paulo

## RESUMO

Os autores relatam um caso de aneurismas múltiplos das artérias coronárias, observado à cinecoronariografia, num paciente de 50 anos com diagnóstico de Angina Estável de esforço há 5 anos, e que se instabilizou progressivamente nos últimos 3 meses antes da hospitalização, chegando a ocorrer em repouso nos últimos dias. Foi tratado com vasodilatadores coronarianos e beta-bloqueadores, com boa resposta terapêutica. O ECG convencional permaneceu normal, mas a isquemia miocárdica foi evidenciada na cicloergometria e na monitorização eletrocardiográfica dinâmica de 24 horas (Holter). Em seguimento de 24 meses não foram observadas complicações.

Palavras-chaves: aneurismas coronarianos, isquemia miocárdica, angina pectoris.

## **SUMMARY - ANEURYSMS OF CORONARY ARTERIES AND MYOCARDIAL ISCHEMIA. CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE.**

A case of multiple coronary artery aneurysms, diagnosed by cinecoronary arteriography, is reported in a 50 year-old male with chronic stable angina pectoris for 5 years. Progressive unstable angina developed in the last 3 months with rest angina occurring during the preceding few days. He was successfully treated with coronary vasodilators and betablockers. Resting ECG was normal and myocardial ischemia was detected by stress testing and continuous 24 hour Holter monitoring. At 24 months follow up no cardiac events have occurred.

Key-words: coronary aneurysms, myocardial ischemia, angina pectoris.

---

Instituto do Coração de Campinas - Santa Casa de Misericórdia de Campinas

Endereço para Correspondência:  
· Dr. José Rocha  
Instituto do Coração de Campinas  
Rua Benjamin Constant, 1725  
Campinas, São Paulo

Recebido em: 27.04.95  
Aceito em 12.09.95

Os aneurismas das artérias coronárias são lesões arteriais saculiformes ou fusiformes, de tamanho variável, geralmente únicas e raras. A incidência na prática médica varia segundo a forma de detecção, desde 1,4% à necropsia <sup>(1)</sup> até 4,9% à angiografia coronária <sup>(2,3)</sup>. Aneurismas gigantes podem ser detectados à ecocardiografia <sup>(4-6)</sup>.

Do ponto de vista clínico, pode-se apresentar de forma assintomática <sup>(7,8)</sup>, com Angina Pectoris <sup>(9,10)</sup>, Infarto do Miocárdio <sup>(11-15)</sup>, Choque Cardiogênico <sup>(16)</sup> e Morte Súbita <sup>(17)</sup>. Quanto à etiologia, mais frequentemente se deve à Doença de Kawasaki na criança <sup>(16,18)</sup> e à Aterosclerose no adulto <sup>(19)</sup>. Outras causas são a Síndrome de Ehlers - Danlos <sup>(20)</sup>, a Doença de Osler-Weber - Rendu <sup>(21)</sup>, a Doença de Takayasu <sup>(22)</sup>, os Aneurismas Coronarianos Congênitos <sup>(8,23)</sup>, além de outras não bem esclarecidas <sup>(13,24,25)</sup>.

Relatamos a seguir um caso de paciente com Angina Pectoris Progressiva onde, na cinecoronariografia, foi demonstrada a presença de aneurismas coronarianos múltiplos.

## RELATO DE CASO

A.P.M., 50 anos, branco, masculino, 54 Kg, 156cm de altura, natural de Jacanga e residente em Sumaré (SP). Em janeiro de 1993 o paciente procurou o nosso serviço referindo história de dor retroesternal há 5 anos, aos esforços, em queimação, com duração de 5 min., melhorando com repouso ou uso de nitratos sublingual. Nos últimos 3 meses observou piora progressiva da dor, acompanhada de falta de ar e ocorrendo aos pequenos esforços e em repouso. Referiu ser portador de hipertensão arterial sistêmica há 10 anos e esofagite de refluxo há 7 meses. Há 3 anos teve episódio de síncope enquanto dirigia, provocando grave acidente automobilístico. Negou antecedentes de diabetes mellitus, tabagismo ou alcoolismo, assim como antecedentes de miocardite, febre ou relação das dores com alimentação. Vinha fazendo uso de nifedipina 20mg via oral de 12 em 12 horas. Ao exame físico à internação, estava em regular estado geral, eupneico, afebril, pressão arterial = 170 x 100mmHg, frequência cardíaca = 88b.p.m., ritmo regular, com discreto sopro meso-sistólico em área mitral. Apresentava pulmões com murmúrio vesicular presente bilateralmente e sem estertores. Fígado e baço não palpáveis e edema ausente. O eletrocardiograma convencional em repouso foi normal. Feito o diagnóstico de Angina Pectoris Progressiva, classe IB-2 (segundo Braunwald) <sup>(26)</sup>, e Hipertensão Arterial Sistêmica parcialmente controlada, foi internado e tratado com dinitrato de isosorbida 10mg VO de 6 em

6 horas, nifedipina 20mg VO de 8 em 8 horas e propranolol 40mg VO de 12 em 12 horas, obtendo boa resposta terapêutica. Os exames laboratoriais nesta ocasião foram todos normais. O RX de tórax em PA e perfil mostrou aumento do Índice cardio-torácico às custas de ventrículo esquerdo, pulmões normotransparentes e aortalmente tortuosa. Ecocardiograma bidimensional com Doppler convencional mostrou boa função ventricular, câmaras cardíacas e fluxos intracardíacos normais.

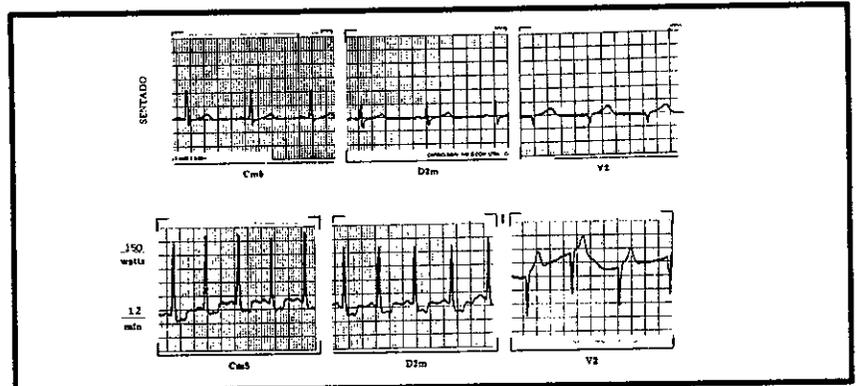


FIGURA 1 - TESTE CICLOERGOMÉTRICO DEMONSTRANDO INFRADESNÍVEL DE J-ST DE 2,5MM EM DERIVAÇÕES CM5 E D2M NO 12º MINUTO COM CARGA DE 150 WATTS.

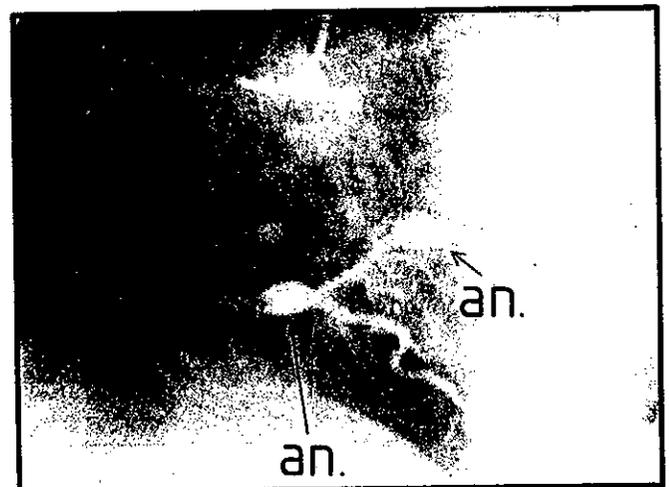


FIGURA 2 - CINECORONARIOGRAFIA DIREITA EM PROJEÇÃO OAE MOSTRANDO UMA DILATAÇÃO ANEURISMÁTICA (AN) NO TERÇO DISTAL DESTA ARTÉRIA E OUTRA NO RAMO VENTRICULAR POSTERIOR.

O eletrocardiograma durante toda a internação não mostrou nenhuma alteração. O paciente teve alta hospitalar em uso de medicação anti-ischêmica e cerca de um mês após foi realizado teste ergométrico que no 12º minuto apresentou aos 150w (carga máxima) um infradesnívelamento do segmento ST de 2,5mm, do tipo

horizontal em D2 e CM5 (figura 1), permanecendo estas alterações até o 4º minuto da recuperação e normalizando no 6º minuto. Não houve queixas de precordialgia e nem observou-se arritmia. Foi submetido à cinecoronariografia que mostrou um ventrículo esquerdo de volumes e contratilidade normais, valva mitral competente e com abaulamento meso-telessistólico do folheto posterior para o átrio esquerdo. Fração de ejeção = 0,82. A Arteria Coronária Direita era calibrosa, dominante, pèrvia, com irregularidades difusas em toda sua extensão. Havia um aneurisma saculiforme no terço distal, medindo cerca de 10,8mm de diâmetro, o que correspondia a 215% de aumento em relação ao diâmetro do vaso adjacente.

Havia outro aneurisma no terço médio do ramo ventricular posterior, medindo cerca de 10mm de diâmetro, o que correspondia a um aumento de 434% em relação ao vaso adjacente (figura 2). O tronco da Arteria Coronária Esquerda era normal. A Arteria Circunflexa era longa, calibrosa, pèrvia e apresentava irregularidades parietais. Havia uma dilatação entre os terços proximal e médio deste vaso (figura 3).

A Arteria Descendente Anterior era longa, pèrvia e de bom calibre e apresentava irregularidades parietais. Havia um aneurisma saculiforme no seu terço médio, logo após a emergência do primeiro ramo diagonal, medindo cerca de 7mm de diâmetro, o que correspondia a 230% de aumento em relação ao calibre do vaso adjacente (figura 3).

Tendo em vista o diagnóstico de aneurismas coronarianos foi feita uma avaliação laboratorial para as causas de arterites: hemograma, velocidade de hemossedimentação, pesquisa de Células LE, fator reumatóide, fator anti-nuclear, anticorpo anti-DNA, ácido úrico e reação de hemaglutinação indireta para Chagas, sendo todos normais. O Holter 24 horas mostrou 2 episódios de isquemia miocárdica: o primeiro às 10:34 horas da manhã do dia 1, durante episódio de dor no peito, mostrando depressão máxima de segmento ST, tipo descendente, de 2,4mm e duração de 3 minutos (figura 4-A).

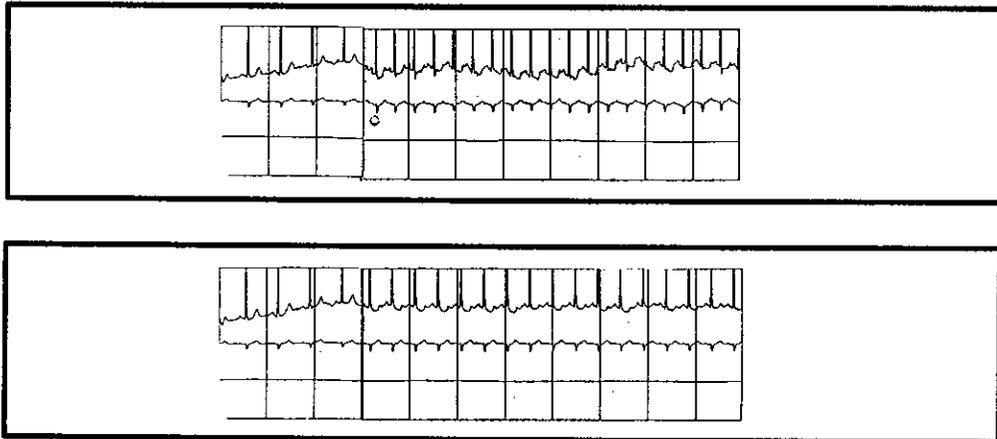


FIGURA 4 - REGISTRO ELETROCARDIOGRÁFICO DO HOLTER DE 24H MOSTRANDO UM EPISÓDIO ISQUÊMICO SINTOMÁTICO ÀS 10:34H (A) E OUTRO ASSINTOMÁTICO (DURANTE O SONO) ÀS 06:19H (B), AMBOS EM VIGÊNCIA DE TAQUICARDIA SINUSAL.

O segundo episódio ocorreu às 6:19 horas da manhã do dia 2, durante o sono, com depressão máxima do segmento ST de 2mm, e não associado com sintomas (figura 4-B). O paciente vem evoluindo sem outras complicações, em uso de medicação anti-isquêmica.



FIGURA 3 - CORONARIOGRAFIA ESQUERDA EM OBLÍQUA ANTERIOR DIREITA MOSTRANDO ANEURISMA SACULIFORME (AN) NO TERÇO MÉDIO DA ARTÉRIA DESCENDENTE ANTERIOR (DA).

## DISCUSSÃO

Os aneurismas das artérias coronárias são lesões arteriais que podem ocorrer numa série de doenças onde predominam o caráter inflamatório<sup>(19,22,24,25)</sup>, infeccioso<sup>(13)</sup>, degenerativo<sup>(2,4,9,11,12)</sup>, traumático<sup>(15)</sup>, congênito<sup>(8,23)</sup>, etc. Segundo Swaie e col<sup>(27)</sup>, os aneurismas coronarianos são definidos como dilatações localizadas ou difusas das artérias coronárias, com diâmetro uma vez e meia superior ao calibre da própria artéria em seu segmento adjacente. Reformulando este conceito Biglioli e col<sup>(28)</sup> sugeriram que só deveriam ser chamados de aneurismas coronarianos verdadeiros aqueles cujos diâmetros fossem de, no mínimo, três vezes o do vaso original e, como ectasias, as dilatações com calibre de menor diâmetro. Classificando assim e segundo estes autores, os aneurismas coronarianos verdadeiros são tidos como

lesões arteriais raras.

Dentre as causas mais frequentes, destaca-se na infância a Doença de Kawasaki onde a incidência de aneurismas coronarianos ocorre entre 15 e 25% dos casos<sup>(7)</sup> e a presença de crioprecipitados podem predizer a formação destes aneurismas no curso da doença<sup>(29)</sup>. Já no adulto, predomina a aterosclerose em 50% dos casos, a forma congênita em 20 a 30% e as causas inflamatórias nos 10 a 20% restantes<sup>(1,3,27)</sup>. A incidência no homem é cerca de 1,5 a 4 vezes mais frequente do que na mulher<sup>(1,3)</sup>, podendo acometer a artéria coronária direita em 50% dos casos, as artérias descendente anterior e circunflexa em 30 a 40% e o tronco da artéria coronária esquerda em 10% dos casos<sup>(1,3)</sup>. Nestes, tanto as manifestações clínicas como as complicações podem estar relacionadas com a presença de vasoespasmos<sup>(30)</sup>, embolização<sup>(9,25)</sup>, trombose arterial coronariana<sup>(11)</sup>, dissecação<sup>(31-33)</sup> e ruptura do aneurisma<sup>(15)</sup>.

Desta forma, o tratamento e o prognóstico de um paciente com aneurisma coronariano dependem não só da etiologia mas, principalmente, da apresentação clínica<sup>(34)</sup>.

Apresentamos um caso de aneurismas coronarianos múltiplos, não associados com estenose significativa (o que é pouco frequente), num homem hipertenso e com Angina Instável. Chamamos a atenção para o fato do eletrocardiograma convencional em repouso ser normal, o que não é frequente nos indivíduos com Angina Instável. O paciente apresentava discreto sopro mesossistólico em posição mitral, provavelmente relacionado com diagnóstico de Prolapso da Valva Mitral, embora haja descrição de sopros sistólicos e, às vezes, contínuos relacionados com aneurismas coronários<sup>(35,36)</sup>. O teste cicloergométrico mostrou isquemia esforço-induzida, o que está em acordo com a experiência de outros autores<sup>(37)</sup>. Isto nos faz pensar que o mecanismo de vasoespasmos possa estar presente e ser responsável pelos episódios isquêmicos, já que a cinecoronariografia não mostrou obstrução aterosclerótica e o fluxo coronariano aparentemente era normal. A propósito disto Gutowski e col<sup>(30)</sup> relatam a observação de vasoespasmos num grande aneurisma fusiforme de artéria coronária direita. Dentre outros possíveis mecanismos fisiopatogênicos para se explicar a isquemia miocárdica está a presença de trombos<sup>(38)</sup> e/ou a microembolização do próprio aneurisma<sup>(9,11)</sup>, o que torna indicado o emprego de anticoagulantes e drogas anti-agregantes plaquetárias<sup>(11,38)</sup>.

É importante salientar que ocasionalmente o portador de aneurisma coronariano necessita de tratamento cirúrgico, sendo utilizada a revascularização por "bypass" aorto-coronário<sup>(28,32,33)</sup> e/ou endoaneurismectomia<sup>(28)</sup>. Nestes casos, a indicação de tratamento cirúrgico depende fundamentalmente da etiologia, curso clínico e dimensões dos aneurismas. Assim, nos aneurismas coronarianos de origem aterosclerótica a recomenda-

ção de tratamento cirúrgico baseia-se na severidade da doença obstrutiva, tendo como indicador a sintomatologia. Aneurismas coronarianos de grandes dimensões ou saculares (geralmente congênitos) exigem cirurgia de revascularização do miocárdio e, se possível, ressecção dos mesmos. Parece que os aneurismas coronarianos do tipo fusiforme apresentam menor risco de rotura ou trombose<sup>(6)</sup>.

Quanto à abordagem cirúrgica propriamente dita, há grande controvérsia na literatura<sup>(32,39,40)</sup> quanto à secção, ligadura ou o tipo de anastomose a ser feita<sup>(41-44)</sup>. Spotnitz<sup>(45)</sup> enfatiza a necessidade de se adentrar seguramente na luz verdadeira do vaso durante a anastomose do enxerto. Às vezes, dado ao grande comprometimento aterosclerótico, não é possível a ligadura do aneurisma, indicando-se nestas situações a aneurismorráfia<sup>(46)</sup>. Contudo, parece ser de bom senso a ligadura do aneurisma para se evitar embolismos para a própria artéria.

No presente caso, o paciente recebeu terapia anti-isquêmica e apresentou nítida melhora do quadro anginoso, mantendo-se até então assintomático num seguimento de 24 meses.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Daoud A S, Pankin D, Tulgan H. Aneurysm of the coronary artery. *Am J Cardiol* 1963; 53:228-237.
- 2- Lenihan D J, Zenan H S, Collins G J. Left main coronary artery aneurysm in association with severe atherosclerosis: a case report and review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 23:28-31.
- 3- Befeler B, Aranda JM, Embi A. Coronary artery aneurysm: study of the etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med* 1977; 62: 597-607.
- 4- Gebara DC, Tranchesi Júnior B, Albuquerque CP. Doppler echocardiographic diagnosis of atherosclerotic aneurysm of the coronary artery. *Arq Bras Cardiol* 1990; 55: 251-253.
- 5- Chazov E, Akchurin R, Lepilin M. Giant aneurysm of the coronary artery. *Int Angiol* 1991; 10:106-111.
- 6- Selke K, Vemulapalli P, Brodarick SA. Giant coronary artery aneurysm: detection with echocardiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1991; 121:1544-1547.
- 7- Wright WP, Alpert MA, Mukerji V. Coronary artery aneurysm: a case study and literature review. *Angiology* 1991; 42: 672-679.

- 8- Wong CK, Cheng CH, Lau CP. Asymptomatic congenital coronary artery aneurysm in adulthood. *Eur Heart J* 1989; 10: 947-949.
- 9- Goudevenos J, Been M, Williams D. Serial angiographic findings during the development of a saccular aneurysm of the coronary artery in association with unstable angina. *Br Heart J* 1989; 61: 372-374.
- 10- Gallet B, Combe E, Saudemont JP. Aneurysm of the left aortic sinus causing coronary compression and unstable angina: Successful repair by isolated closure of the aneurysm. *Am Heart J* 1988; 115: 1308-1310.
- 11- Bouchiat C, Dussarat GV, Talard P. Myocardial infarction and coronary artery aneurysm. *Ann Cardiol Angeiol* 1992; 41: 45-49.
- 12- Oku T, Satoh H, Sawada Y. Right ventricular myocardial infarction and late cardiac tamponade due to right coronary artery aneurysm: a case report. *Jpn J Surg* 1990; 20: 463-467.
- 13- Vasn der Wall E, Padmos I, Cats VM. Coronary arterial aneurysm: possible relation with malaria? *Int J Cardiol* 1988; 21: 351-353.
- 14- Bjorn-Hansen, Thomassen AR, Nilsen TT. Aneurysm of the anterior descending coronary artery after chest trauma. *Eur Heart J* 1989; 10: 177-179.
- 15- Jarvinen A, Pohjola-Sintonen S, Ketonen P. Rupture coronary artery aneurysm: a rare cause of hemopericardium. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 33: 253-255.
- 16- Nakano H, Veda K, Saito A. Repeated quantitative angiograms in coronary arterial aneurysm in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1985; 56:846-851.
- 17- Cocco P, Thiene G, Corrado D. Spontaneous dissecting coronary hematoma (aneurysm) and sudden death. *G Ital Cardiol* 1990; 20: 795-800.
- 18- Engelhardt W, Muhler E, Keutel J. Coronary aneurysm following Kawasaki syndrome. *Z Kardial* 1990; 79: 366-370.
- 19- Daniels SR, Specker B, Capanari TE. Correlates of coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease. *Am J Dis Child* 1987; 141: 205-207.
- 20- Eriksen UH, Aunsholt NA, Nielsen TT. Enormous right coronary arterial aneurysm in a patient with type IV Ehlers-Danlos Syndrome. *Int J Cardiol* 1992; 35: 259-261.
- 21- Tsuiki K, Tamada Y, Yasui S. Coronary artery aneurysm without stenosis in association with Osler-Weber-Rendu disease: a case report. *Angiology* 1991; 42: 55-58.
- 22- Nakano T, Okano H, Kanishi T. Aneurysm of the aortic sinus caused by Takayasu's arteritis: compression of the left coronary artery producing coronary insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:696-700.
- 23- Wei J, Wang D J. A giant congenital aneurysm of the right coronary artery. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:322-324.
- 24- Saunders S L, Ford S E. Primary coronary artery dissection possibly related to drug hypersensitivity in a male. *Can J Cardiol* 1991; 7:138-140.
- 25- Casazza F, Fiorista F, Boeri R. Well's syndrome with eosinophilic vasculitis, coronary aneurysm and myocardial infarction. *G Ital Cardiol* 1989; 19:923-927.
- 26- Braunwald E. Unstable Angina. A Classification. *Circulation* 1989; 80:410-414.
- 27- Swaie P S, Fischer L D, Litwin P. Aneurysmatic coronary artery disease. *Circulation* 1983; 67:134.
- 28- Biglioli O, Alamanni F, Autona C. Aneurysm of the coronary arteries: one case report. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 36:239-240.
- 29- Herald BC, Davis A T, Arroyave C M. Cryoprecipitates in Kawasaki syndrome: association with coronary artery aneurysm. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:55-57.
- 30- Gutowski T, Tannenbaum A K, Moreyra AE. Vasospasm in a coronary artery aneurysm. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 22:127-129.
- 31- Cheng A, Chan C W. Dissecting aneurysm of coronary artery presenting as cardiac tamponade. *N Z Med J* 1990; 103:129-130.
- 32- Thayer J O, Healy R W, Maggs P R. Spontaneous coronary artery dissection. *Ann Thorac Surg* 1987; 44:97-102.
- 33- Shiok K, Nagata Y, Tsuchioka H. Spontaneous coronary artery dissection with left ventricular aneurysm: a case report of successful surgical repair. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 37:324-326.
- 34- Tataru K, Kusakawa S. Long-term prognosis of giant coronary aneurysm in Kawasaki disease: an angiocardiographic study. *J Pediatr* 1987; 111:705-710.

- 35- Falsetti H L, Carroll R J. Coronary artery aneurysm: a review of the literature with a report of 11 new cases. *Chest* 1976; 69:630-636.
- 36- Seabra-Gomes R, Sommerville J, Ross D N. Congenital coronary aneurysm. *Br Heart J* 1974; 36:329.
- 37- McMartin D E, Stone A J, Franch R H. Multiple coronary artery aneurysms in a child with angina pectoris. *N. Engl J Med* 1974; 290: 669-671.
- 38- Kato H, Inone O, Ichinose E. Intracoronary urokinase in Kawasaki disease: treatment and prevention of myocardial infarction. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 27-35.
- 39- Harrison LH, Greg DL, Itscoitz SB. Delayed coronary artery dissection after angiography. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 880-882.
- 40- Murphy DA, Craver JM, King SB. Distal coronary artery dissection following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Ann Thorac Surg* 1974; 37:473-475.
- 41- Forker AD, Rosenlof RC, Weaver WF. Primary dissection aneurysm of the coronary artery with survival. *Chest* 1973; 65: 6-10.
- 42- Di Mattéo J, Delage B, Cachera JF. Dissection primitive isolée de l'artère coronaire droite. *Arch Mal Coeur* 1977; 70: 1137-1140.
- 43- Chokron R, Thomas D, Leprince JL. Dissection primitives isolées des artères coronaires. *Arch Mal Coeur* 1983; 76: 886-890.
- 44- Fontes RD, Hueb WA, de Moraes CF, Ramires JAF. Aneurisma das artérias coronárias. *Arq Bras Cardiol* 1986; 47: 317-320.
- 45- Spotnitz AJ. Coronary artery dissection after PTCA. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 473-475.
- 46- Emmerich J, Thomas D, Drobinski G, Canny M. Diagnosis of coronary aneurysm in siblings: treatment with a new surgical procedure. *Eur Heart* 1989; 10: 91-95.

## Atualização

# O TESTE DE ESFORÇO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES Experiência com Brasileiros Normais

## **STRESS TESTING IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. CLINICAL EXPERIENCE WITH NORMAL BRAZILIANS**

*Augusto Bozza e Luciano Loos*  
*Rio de Janeiro*

Palavras-chaves: teste ergométrico, crianças

Key-words: stress testing, children

## INTRODUÇÃO

Os princípios gerais para a aplicação do Teste de Esforço (TE) em crianças e adolescentes são os mesmos que para os adultos. As diferenças dos resultados dependem principalmente do fato de que nas crianças, na maioria das vezes, o miocárdio é normal e o coração apresenta defeitos estruturais enquanto que nos adultos o que se encontra são doenças degenerativas com dano miocárdico.

Embora a doença isquêmica por aterosclerose coronária seja rara nas crianças, o crescente interesse observado nos últimos anos na aplicação do TE como método de avaliação de crianças com cardiopatia deve-se aos avanços tecnológicos assimilados e ao fato do exame estabelecer com razoável eficiência as disfunções cardiovasculares existentes.

Neste artigo procuraremos de modo prático abordar as principais aplicações, os cuidados especiais com a execução e a metodologia e apresentar alguns resultados da nossa experiência acumulada nos últimos anos com uma população de 114 crianças e adolescentes " clinicamente normais ". Conceituamos como " clinicamente normais " crianças que foram encaminhadas aos Serviços de Cardiopediatria do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras e do Instituto de Cardiologia Aloysio de Castro por suspeita de cardiopatia, não confirmada após exames Clínico, Eletrocardiográfico, Radiológico e Ecocardiográfico, sendo encaminhadas em seguida ao TE para uma completa avaliação funcional.

Certos fatores fisiológicos e técnicos relacionados ao crescimento do indivíduo precisam ser considerados para a realização do TE em crianças. O crescimento acarreta aumento da massa muscular com proporcionais aumentos do consumo máximo de oxigênio corporal ( $VO_2\text{max}$ ), do débito cardíaco (DC) e da capacidade de trabalho. Nas crianças, o DC depende primariamente do volume sistólico e menos da frequência cardíaca. Do mesmo modo, a ventilação pulmonar depende predominantemente do aumento do volume corrente e do volume minuto. A performance durante um exercício dinâmico depende destas alterações fisiológicas relacionadas ao crescimento. Assim, as acentuadas variações de peso e altura, próprias dessa população, impõem a escolha e a seleção de equipamentos apropriados para o TE.

---

Recebido em: 10/05/95

Aceito em: 24/10/95

## PRINCIPAIS APLICAÇÕES

O TE pode ser realizado com o mínimo risco de complicações em crianças a partir dos 4 anos de idade. As principais aplicações do método na população infantil estão resumidas na Tabela I.

Existem situações especiais que, embora não sejam contra-indicação absoluta para o exame, requerem maior cuidado para sua realização, dado ao maior potencial de risco que possuem. Como exemplos podemos citar: as Estenoses Aórtica e Pulmonar graves, as Arritmias Ventriculares graves (especialmente se associadas a doença estrutural importante), as Coronariopatias Congênitas ou Inflamatórias (como a Doença de Kawasaki aguda), as Doenças Pulmonares, as Lesões Orovalvares graves e a Hipotensão Ortostática.

As contra-indicações absolutas ao TE em crianças são as mesmas existentes para os adultos.

TABELA I  
APLICAÇÕES DO TESTE ERGOMÉTRICO EM CRIANÇAS

- 1) AVALIAR SINAIS E SINTOMAS ESPECÍFICOS INDUZIDOS OU AGRAVADOS PELO ESFORÇO.
- 2) DETECTAR RESPOSTAS ADAPTATIVAS ANORMAIS EM CARDIOPATAS E NÃO CARDIOPATAS.  
(Ex: Bloqueio AV total congênito, Asma)
- 3) DETECTAR POSSÍVEIS ANORMALIDADES NA RELAÇÃO OFERTA / CONSUMO DE OXIGÊNIO MIOCÁRDICO EM PORTADORES DE DOR TORÁCICA OU SÍNCOPE  
(Ex: Estenose Aórtica, Estenose Pulmonar)
- 4) DETECTAR DISTÚRBIOS DO RITMO CARDÍACO ASSOCIADOS OU NÃO COM O EXERCÍCIO.
- 5) OBSERVAR RESPOSTA DA PRESSÃO ARTERIAL AO ESFORÇO.  
(Ex: Hipertensão Arterial e Coarctação da Aorta)
- 6) AVALIAR TERAPÊUTICA MÉDICA OU CIRÚRGICA.
- 7) AVALIAR PROGNÓSTICOS.
- 8) AVALIAR NÍVEIS DE CAPACIDADE FUNCIONAL PARA PARTICIPAÇÃO EM ATIVIDADES VOCACIONAIS, RECREATIVAS E DESPORTIVAS.

## METODOLOGIA

O Laboratório empregado para o teste das crianças não deve diferir do usado para os adultos no tocante às suas instalações, equipamentos de monitorização e registro e normas de segurança. O ambiente deve ser agradável, a equipe paciente, experiente e ter amor às crianças, naturalmente ativas, inquietas e competitivas. A compreensão destas peculiaridades da personalidade

infantil permite delas tirar proveito, conseguindo plena cooperação para a obtenção de resultados satisfatórios. Assim como nos adultos, o preparo da pele para a colocação dos eletrodos é da maior importância para a obtenção de registros de boa qualidade para análise. É natural e compreensível que se tenha pena de esfregar a pele de uma criança com gaze embebida em solução de Hofmann, sabidamente irritante. Entretanto, com jeito e delicadeza, podemos conseguir o preparo adequado.

Utilizamos rotineiramente a monitorização contínua do ECG e o registro em repouso, ao final de cada estágio, no pico e imediatamente após o esforço e com 1, 2, 4 e 6 minutos de recuperação, de 3 derivações eletrocardiográficas, habitualmente  $V_2$ ,  $MC_5$  e aVF.

A pressão arterial (PA) é aferida da maneira convencional e não se deve esquecer de adequar a largura dos manguitos ao tamanho dos pequenos braços.

O ergometro utilizado tanto pode ser a esteira como a bicicleta. Esta deverá ser adaptável para o tamanho dos pacientes, pois muitas vezes eles não conseguem alcançar os pedais. Nós temos utilizado de rotina a esteira que oferece boas condições de adaptação ao esforço embora apresente maior dificuldade na aferição da PA. Não temos tido problemas com a adaptação de crianças à caminhada na esteira e achamos que elas dispensam maiores explicações e demonstrações talvez porque, ao contrário dos adultos, ainda estão isentas de receios e fobias quanto ao teste em si e seus resultados, encarando a prova como mais uma diversão. Em crianças muito pequenas é recomendável para maior segurança e conforto que se adapte uma barra frontal de apoio mais baixa. A utilização de um cinturão de segurança nestas crianças não foi, em nossa experiência, bem aceito, sendo fator de má adaptação e desmotivação para o exame. Maior proteção e segurança são conseguidos pela presença atenta e vigilante de um auxiliar na retaguarda da esteira, sobretudo nos instantes finais do esforço.

A presença dos pais no Laboratório durante o exame pode contribuir para dar maior tranquilidade e autoconfiança, porém não se deve permitir sua interferência na condução do teste mesmo que, a seu modo, seja para tentar encorajar seus filhos.

## PROTÓCOLOS

Os protocolos empregados para a realização do TE em crianças vão depender do ergometro a ser usado. No caso da bicicleta ergométrica, diversos protocolos tem sido propostos diferindo entre si quanto ao modo como o esforço é aplicado, se contínuo ou descontínuo, com etapas variando de 1 a 3 minutos de duração, com a intensidade da carga aplicada dependendo do peso ou da superfície corporal dos pacientes, sempre mantendo

a velocidade do pedal em 60 rpm. Destacam-se por sua maior difusão na literatura os protocolos de Adams <sup>(1)</sup> e de James <sup>(2)</sup>, este detalhado na Tabela II.

Arterial, Duplo Produto, Análise do ECG pré, intra e pós-esforço e a Avaliação de Sinais e Sintomas.

## CAPACIDADE FUNCIONAL

A Capacidade Funcional (CF) é o resultado da integração de múltiplas funções orgânicas e em grande parte depende da capacidade do coração em fornecer um suprimento sanguíneo à altura das necessidades metabólicas dos músculos em exercício. Desta forma, ela pode ser usada para distinguir indivíduos normais de cardiopatas e, entre estes, estabelecer a gravidade e, por análise seriada e comparativa, demonstrar a progressão ou a regressão das doenças que a limitam.

Nos Laboratórios de Ergometria a CF pode ser determinada através de índices de trabalho físico, pelo consumo de oxigênio corporal máximo ( $VO_2max$ ) ou pelo tempo de tolerância ao esforço. Os dados da literatura médica tem demonstrado que todos eles aumentam com a idade no período da infância até a adolescência, quando são observados os maiores valores, e a partir daí começam a declinar com o avançar dos anos. De um modo geral, os valores numa mesma faixa etária são menores no sexo feminino do que no masculino. Os índices de trabalho físico como a Potência Máxima e o Trabalho Total desenvolvidos são mais utilizados por aqueles que empregam a bicicleta como ergômetro.

Frederick James, aplicando o seu protocolo para cicloergometro em um grupo de 150 indivíduos normais com idades entre 5 e 33 anos (média de 14,3 anos), constituído por voluntários, participantes de estudos de pesquisas de lipídios plasmáticos e pessoas encaminhadas para avaliação cardiológica (consideradas normais), apresentou resultados para servirem como valores de referência normal <sup>(2)</sup>. A Tabela III, adaptada do original, apresenta estes dados.

Tabela II

Protocolo de James para Teste Ergométrico em Crianças

ASC < 1 m<sup>2</sup>    ASC > 1 m<sup>2</sup>    ASC > 1.20 m<sup>2</sup>

ESTÁGIO	MIN	Kgm/min	Kgm/min	Kgm/min
I	3	200	200	200
II	6	300	400	500
III	9	500	600	800
IV	12	600	700	1000
V	15	700	800	1200
VI	18	800	900	1400
VII	21	900	1000	1600
VIII	24	1000	1100	1800
IX	27	1100	1200	2000
X	30	1200	1300	2200

ASC=área de superfície corporal

Observamos que estes protocolos foram elaborados para ergometros calibrados em quilogrametros por minuto (Kgm/min) e capazes de receber pequenos incrementos de carga de cada vez. É preciso lembrar que a grande maioria dos Laboratórios de Ergometria do país utilizam-se de cicloergometros calibrados em Watts e com saltos de carga de, no mínimo, 25 W (equivalentes a cerca de 150 Kgm), tornando difícil a aplicação prática destes protocolos em nosso meio.

Para a esteira dois protocolos são mais conhecidos. O primeiro é o de Riopel <sup>(3)</sup>, que modificou o protocolo de Balke, e no qual a velocidade do tapete é mantida constante em 3.5 mph e a inclinação, partindo de 2%, é elevada progressivamente a cada minuto em iguais 2%, até atingir a exaustão do paciente. Para crianças muito pequenas, na faixa dos 5 anos, 3.5 mph frequentemente não permite uma caminhada confortável, tornando-se necessária uma redução da velocidade para 3.0 mph, ou mesmo 2.5 mph. Esta modificação implicará em substancial distorção dos resultados se for seguida a prática usual de empregar o tempo de duração do exercício como índice de capacidade funcional.

O segundo protocolo é o já tradicional de Bruce, por nós adotado, e o mais utilizado na maioria dos Laboratórios que se utilizam da esteira.

Cummings e col <sup>(4)</sup> foram os responsáveis, no âmbito internacional, pela difusão deste protocolo. Por fim, os critérios para a interrupção do esforço são os mesmos adotados para os adultos.

## PARAMETROS ANALISADOS

Os parâmetros habitualmente analisados no TE de crianças e adolescentes são: Capacidade Funcional, Comportamento da Frequência Cardíaca e da Pressão

Tabela III

Valores de referência normal para o Protocolo de James

ALTURA metros	T.TOTAL Kgm	POT max Kgm/min	FC max bpm	PAS max mmHg	DP max	APAS mmHg	APAD mmHg
<b>Meninos e meninas com ASC &lt; 1 m<sup>2</sup></b>							
1.20	1222	267	195	119	23205	+ 15	+ 9
1.20	2144	375	191	130	24830	+ 28	+ 9
<b>Meninos e meninas com SC &gt; 1 m<sup>2</sup> e &lt; 1.2 m<sup>2</sup></b>							
1.40	2941	493	194	145	28130	+ 40	+ 8
1.40	3428	540	199	148	29452	+ 37	- 1
<b>Meninos com ASC &gt; 1.2 m<sup>2</sup></b>							
1.50	2986	629	187	142	26554	+ 37	+ 10
1.60	4885	800	189	156	29484	+ 44	+ 9
1.70	11225	1180	193	178	34354	+ 58	- 2
1.80	15448	1390	199	199	39601	+ 73	- 9
> 1.80	13835	1320	196	200	39200	+ 74	+ 7
<b>Meninas com ASC &gt; 1.2 m<sup>2</sup></b>							
1.60	3865	670	198	160	31680	+ 40	+ 10
1.70	6218	910	199	170	33830	+ 50	+ 4
> 1.70	9622	1089	197	181	35657	+ 62	+ 5

Os valores correspondentes às 3 últimas colunas não constam do original e estão aqui apresentadas pelos autores, como: DPmax= FC max (média)x PAS max (média) e Á PA = PA max (média) - PA basal (média).

ASC = área de superfície corporal, DP max= duplo produto máximo, FC max= frequência cardíaca máxima, PAD= pressão arterial diastólica, PAS= pressão arterial sistólica, POT max= potência máxima, T. Total= Trabalho total.

Washington e col<sup>(6)</sup> estenderam a avaliação de James, aplicando o mesmo protocolo em 151 crianças de 7 a 12 anos, estabelecendo outros dados normativos que incluíram a determinação do VO<sub>2</sub>max e do limiar anaeróbico através de medidas diretas dos gases.

O VO<sub>2</sub>max é, tradicionalmente, o índice de CF mais utilizado e pode ser obtido por método direto, o que envolve equipamentos dispendiosos e requer maior cooperação do paciente, notadamente das crianças, ou ser estimado por meio de nomogramas. Os dados disponíveis na literatura para o cálculo do VO<sub>2</sub>max em bicicleta mostram que não há diferenças entre crianças de diferentes tamanhos, da infância à pré-adolescência, mas as meninas apresentam valores inferiores aos dos meninos.

Cummings e col<sup>(4)</sup>, trabalhando com o protocolo de Bruce, encontraram em crianças valores de consumo de oxigênio obtidos por método direto ao final dos estágios I, II e III muito semelhantes aos encontrados originalmente por Bruce na população adulta. Além disso, estes autores constataram alta correlação ( $r = 0.88$ ) entre o VO<sub>2</sub>max e a duração do esforço, o que nos permite utilizar na prática clínica corrente o tempo de exercício na esteira como índice de tolerância ao esforço. Esta tolerância ao esforço, expressa em minutos, foi determinada por Cummings e col em um grupo de 327 crianças e adolescentes normais, de 4 a 18 anos de idade, que foram examinados por suspeita não confirmada de cardiopatia<sup>(4)</sup>. Esta amostra, definida como uma "população clínica normal", apresenta motivação para o exame substancialmente menor que a de outras compostas por voluntários, escolares ou atletas, caracteristicamente imbuídas de alto espírito competitivo. Baseados nesta "população clínica normal" estes autores apresentaram um modelo de classificação funcional a partir dos percentis alcançados por meninos e meninas e que tem servido como referência para a maioria dos autores (Tabela IV).

Nós temos trabalhado com crianças que se enquadram no conceito de "população clínica normal" e consideramos ser esta a amostra ideal para servir de parametro de comparação com grupos patológicos. Também achamos que a tolerância ao esforço é a maneira mais adequada de avaliar a CF de crianças e adolescentes. Nos Laboratórios de Ergometria do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras e do Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro, no Rio de Janeiro, até o momento estudamos 114 crianças do grupo clínico normal. A análise da tolerância ao esforço nos permitiu elaborar uma classificação funcional para meninos e meninas brasileiros, entre 4 e 18 anos de idade, dentro dos padrões sócio-econômicos de uma população atendida nos Serviços Públicos de Saúde e que pode servir como referência para outros Laboratórios, em diferentes regiões do país, com as mesmas características. A nossa classificação, apresentada na Tabela V, mostra

valores ligeiramente inferiores àqueles observados por Cummings e col nas crianças canadenses<sup>(4)</sup>.

**Tabela IV**  
Classificação Funcional pela Duração do Esforço (segundo Cummings) (Ref. 4)

PERCENTIS (P) DE TEMPO DE ESFORÇO EM MINUTOS

IDADE	n	P 10	P 25	P 50	P 75	P 90	média	dp
<b>MENINOS</b>								
4 - 5	40	8.1	9.0	10.0	12.0	13.3	10.4	1.9
6 - 7	28	9.7	10.0	12.0	12.3	13.5	11.8	1.6
8 - 9	30	9.6	10.5	12.4	13.7	16.2	12.6	2.3
10 - 12	31	9.9	12.0	12.5	14.0	15.4	12.7	1.9
13 - 15	26	11.2	13.0	14.3	16.0	16.1	14.1	1.7
16 - 18	12	11.3	12.1	13.8	14.5	15.8	13.5	1.4
<b>MENINAS</b>								
4 - 5	36	7.0	8.0	9.0	11.2	12.3	9.5	1.8
6 - 7	34	9.5	9.6	11.4	13.0	13.0	11.2	1.5
8 - 9	26	9.9	10.5	11.0	13.0	14.2	11.8	1.6
10 - 12	28	10.5	11.3	12.0	13.0	14.6	12.3	1.4
13 - 15	24	9.4	10.0	11.5	12.0	13.0	11.1	1.3
16 - 18	12	8.1	10.0	10.5	12.0	12.4	10.7	1.4

dp= desvio padrão

**Tabela V**  
Classificação Funcional em 114 Crianças Brasileiras normais observadas por Bozza e Loos.

PERCENTIS (P) DE TEMPO DE ESFORÇO EM MINUTOS

PERCENTIS

IDADE	n	P 10	P 25	P 50	P 75	P 90	média	dp
<b>MENINOS</b>								
< 7	10	8.2	8.6	10.0	11.6	12.0	10.4	1.8
8 - 10	12	9.2	10.0	11.6	13.0	13.9	12.0	1.9
11 - 14	29	9.9	11.4	13.3	13.9	14.6	13.1	1.8
> 15	15	10.7	11.9	13.6	14.8	16.6	13.9	2.3
<b>MENINAS</b>								
< 7	17	6.7	8.3	8.9	10.9	13.2	10.1	2.3
8 - 10	12	9.3	9.8	10.6	11.6	12.8	11.1	1.8
11 - 14	12	9.2	10.0	12.0	13.7	14.5	12.3	2.4
> 15	7	8.5	9.2	10.4	11.5	12.7	10.7	1.7

dp= desvio padrão

## FREQUÊNCIA CARDÍACA

A resposta fisiológica da frequência cardíaca (FC) das crianças diante do exercício é semelhante à dos adultos, aumentando progressiva e proporcionalmente com a intensidade do esforço, diferindo apenas nos valores máximos atingidos e na ausência de correla-

ção entre a FC máxima e a idade.

Crianças normais, de diferentes faixas etárias, atingem FC máximas sempre acima dos 180 bpm, sendo comum observar valores em torno dos 200 bpm no pico do esforço. Crianças que não atingem frequências acima dos 180 bpm, ou não foram suficientemente exercitadas ou isto representa um déficit cronotrópico a ser investigado.

Pelo fato de nas crianças não haver correlação entre a idade e a FC máxima atingida, não são empregadas as conhecidas equações de Karvonen e Lange-Andersen para prever a FC máxima.

As nossas observações em relação às FC máximas estão na Tabela VI e são idênticas as de Riopel e col<sup>(3)</sup> e comparáveis às de Cummings e col<sup>(4)</sup>, exceto por apresentarem valores médios ligeiramente inferiores. Além disso, mostram que não há diferenças significativas entre as FC máximas alcançadas por meninos e meninas, apenas que no grupo de mais baixa idade observa-se tendência a maiores valores nas meninas.

**Tabela VI**  
Frequência Cardíaca máxima ao esforço em 114 meninos e meninas brasileiros normais de 4 - 18 anos observados por Bozza e Loos

IDADE	< 7 anos		8 - 11 anos		12 - 14 anos		> 15 anos	
	F	M	F	M	F	M	F	M
SEXO								
MÉDIA	195	182	186	185	193	190	187	186
dp	21	15	19	16	13	13	8	11

dp = desvio padrão

## PRESSÃO ARTERIAL

A medida da pressão arterial (PA) durante o TE pode fornecer informações valiosas e insubstituíveis quanto ao desempenho do coração como bomba e das adaptações da resistência arterial periférica através da análise do comportamento da pressão arterial sistólica (PAS) e da pressão arterial diastólica (PAD), respectivamente. Apesar disso, autores tem deixado de apresentar dados relativos à PA em seus clássicos artigos<sup>(4)</sup>.

Nas crianças, a resposta da PAS durante o exercício é semelhante à observada nos adultos, estando os valores absolutos atingidos diretamente relacionados ao tamanho das crianças, à intensidade do esforço e aos níveis pressóricos em repouso.

A PAD, ao contrário do observado nos adultos, comporta-se de modo diferente, apresentando na quase totalidade dos casos diminuição com o exercício, mantendo, contudo, a mesma relação de dependência com o tamanho, a intensidade do esforço e seus valores basais.

As nossas observações tem confirmado estes conceitos (Tabela VII). As crianças de mais baixa idade exibem uma resposta pressórica mais atenuada e não deve ser surpresa o achado de uma resposta tensional em "plateau" em crianças muito pequenas, sem que isso configure anormalidade. Meninos e meninas comportam-se de maneira semelhante até o final da primeira infância e as diferenças passam a ser expressivas a partir do início da adolescência quando os meninos desenvolvem respostas tensionais mais elevadas e as meninas já começam a demonstrar o típico comportamento de PA das mulheres jovens.

**Tabela VII**  
Resposta tensional ao esforço em 114 crianças brasileiras normais observadas por Bozza e Loos.

	< 7 anos		8 a 10 anos		11 a 14 anos		> 15 anos	
	MASC	FEM	MASC	FEM	MASC	FEM	MASC	FEM
PAS basal	96.5	89.1	103.5	96.7	105.5	107.1	110.7	115.7
PAD basal	65.5	57.9	67.5	66.7	72.1	64.6	76.7	78.6
PAS máx.	118.0	109.1	123.8	132.5	137.9	137.1	153.0	153.6
PAD máx.	58.0	55.9	60.8	60.0	62.4	59.6	60.3	72.1
ΔPAS	+21.5	+20.0	+20.0	+35.8	+32.4	+30.0	+42.3	+37.8
ΔPAD	-7.5	-0.9	-6.7	-6.7	-9.5	-5.0	-16.3	-6.4

PAD = pressão arterial diastólica, PAS = pressão arterial sistólica, Δ PA = PA max (média) - PA basal (média)

Comparando estes achados com os de Riopel e col<sup>(3)</sup> (que também usou a esteira como ergômetro nas seguindo o protocolo de Balke modificado) verificamos que o comportamento da curva de PA nas diversas faixas é semelhante ao por nós observado, também guardando as mesmas relações com tamanho corporal, intensidade do esforço e níveis de PA em repouso. Os valores absolutos observados por estes autores excedem em muito aos nossos, tanto em repouso como no esforço. Acreditamos que estas diferenças decorram da metodologia empregada para a aferição da PA já que aqueles autores utilizaram-se de esfigmomanômetro eletrônico automático com manguito de tamanho padrão não corrigido para o tamanho dos braços.

## DUPLO PRODUTO

É classicamente aceito que o duplo produto (DP), obtido pela multiplicação da FC pela PAS, guarda estreita relação com o consumo e, indiretamente, com a oferta de oxigênio miocárdico e que, por ser de fácil obtenção, é amplamente empregado na prática médica vigente. Na população adulta, por ser a doença isquêmica do coração a indicação mais frequente para o TE, o DP é corriqueiramente utilizado na interpretação diagnóstica,

no acompanhamento evolutivo da doença ou no controle do tratamento. Nas crianças, onde a doença isquêmica aterosclerótica é praticamente inexistente, as razões que levam ao desequilíbrio entre a oferta e o consumo de O<sub>2</sub> miocárdico são diferentes e diversas. Nem por isso o DP deve ser desprezado como parametro de avaliação da oferta de O<sub>2</sub> miocárdico. No entanto, em que pesem estas importantes considerações fisiopatológicas, a literatura tem sido muito pobre em relação ao emprego deste parametro.

Nossas observações tem demonstrado que em crianças normais o DP apresenta uma curva ascendente de seus valores desde a infância até a adolescência, não havendo diferenças significativas entre meninos e meninas dentro da mesma faixa etária. Damos muita importância a este parametro e hoje, baseados nos dados até agora levantados nas crianças estudadas, já definimos que o DP nos cardiopatas é, ao contrário dos normais, quase sempre inferior a 20.000, independentemente do grupo etário. Os valores do DP por nós encontrados nas 114 crianças brasileira normais encontra-se na Tabela VIII.

**Tabela VIII**  
Duplo Produto máximo ao esforço em 114 crianças brasileiras normais observadas por Bozza e Loos

	< 7 anos		8 a 10 anos		11 a 14 anos		>15 anos	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Média	21523	21307	23550	24771	26290	26256	28694	28582
dp	3130	3220	4652	4111	4594	4181	2219	2821

dp = desvio padrão

## ANÁLISE DO ELETROCARDIOGRAMA

A onda P praticamente não se modifica durante o esforço nas crianças podendo sofrer apenas pequeno apiculamento. O intervalo PR, à semelhança do que se observa nos adultos, encurta durante o esforço. A ocorrência de arritmias é rara, mesmo nas suas formas mais simples.

A análise do ECG de esforço no grupo de crianças normais por nós estudado mostrou que o segmento ST é do tipo ascendente rápido em 97.9% dos casos, a onda R diminui de amplitude em 68.8% e a onda T aumenta sua voltagem de modo acentuado no pico do exercício e nos dois primeiros minutos da fase de recuperação em 71%, sobretudo nas derivações MC5 e V2.

## AVALIAÇÃO DE SINAIS E SINTOMAS

Nas crianças e adolescentes normais por nós avaliados

não foram observados sinais ou sintomas que representassem dificuldade em suportar o esforço aplicado. Entretanto, não é incomum que algumas delas se desinteressassem em prosseguir com o teste, particularmente as muito pequenas. É tarefa do médico estar atento para este fato e usar de toda a sua habilidade para estimulá-las até seus níveis máximos. Habitualmente o exame é interrompido por solicitação da criança ao queixar-se de cansaço físico ou pela observação por parte do ergometrista de fadiga muscular.

## CONCLUSÕES

Apesar do uso cada vez mais frequente do Teste Ergométrico na avaliação de crianças e adolescentes com ou sem cardiopatia, conforme verificado em inúmeros artigos publicados na literatura nos últimos anos, em nosso meio poucos são os Serviços que adotam em sua rotina este método não invasivo de avaliação.

Os resultados encontrados e a elaboração de uma Tabela de Classificação Funcional de crianças brasileiras " clinicamente normais " podem servir como referência para outros Laboratórios de Ergometria como meio de estimar o deficit funcional em cardiopatas e também como coadjuvante na avaliação de tratamentos clínicos ou cirúrgicos.

**AGRADECIMENTOS** - Aos colegas Dr Marco Aurélio Santos, Dr Luiz Carlos Simões, Dr Alan Silva e Dra Jandira Cidade Rezende, do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras, e Dr Astolfo H. Serra

Jr, Dr Franco Sbaffi, Dra Maria Eulália T. Pfeiffer e Dra Ana Esther S. Ravaglio, do Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro, pelo apoio, incentivo e ensinamentos indispensáveis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Goldberg SJ and Adams FHA. Comparison of the maximal endurance of normal children and patients with congenital cardiac disease. *Pediatrics* 1966;69:46-55.
- 2 - James FW, Kaplan S, Glueck CJ, Tsay JY, Knight MJS, et al. Response of normal children and young adults to controlled bicycle exercise. *Circulation* 1980; 61: 902-912
- 3 - Riopel DA, Taylor AB, Hohn AR. Blood pressure, heart rate, pressure rate product and electrocardiographic changes in healthy children. *Am J Cardiol* 1979;44:697-702

4 - Cummings GR, Everatt D, Hastman L. Bruce treadmill test in children: normal values in a clinical population. *Am J Cardiol* 1978;41:69-77

5 - Washington R, van Gundy JC, Cohen C, Sondheimer HM, Wolfe RR. Normal aerobic and anaerobic exercise data for North American school-age children'. *J Pediatr* 1988; 112:223-233.

## OUTRAS REFERÊNCIAS CONSULTADAS

1 - James FW, Blomqwist G, Freed MD, Miller WW, Moller JH et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the young: Standards for Exercise Testing in the Pediatric age group. *Circulation* 1982;66:1377A-1397A.

2 - James FW. Exercise testing in normal individuals and patients with cardiovascular diseases. In Engle MA (ed): *Pediatric Cardiovascular Diseases*. Cardiovascular Clinics series, Philadelphia, FA Davies, 1981;11 p 227.

3 - Strong WB, Alpert BS. The child with heart disease: play, recreation and sports. *Cur Probl Cardiol* 1981: vol VI, nº 8.

4 - Duarte GM, Ribeiro LAM., Tacuchian AML. Teste Ergométrico em crianças. *Arq Bras Cardiol* 1978;31:369-374.

5 - Attié F. Respuesta de los niños sanos a la prueba de esfuerzo en la banda sinfin con el protocolo de Bruce. *Arch Inst Cardiol Mex* 1985;55:227-233

6 - Welsman JR, Armstrong N. Daily physical activity and blood lactate indices of aerobic fitness in children. *Br J Sp Med* 1992; 26:228-232.

7 - Rowland TW, Cunningham. Oxygen Uptake Plateau during Maximal Treadmill Exercise in Children. *Chest* 1992; 101:485-489.

8 - Rowland TW. Does peak VO<sub>2</sub> reflect VO<sub>2</sub>max in children?: evidence from supramaximal testing. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:689-693.

9 - Seer M, Wensley D, MacNab A. Oxygen consumption-oxygen delivery relationship in children. *J Pediatr* 1993;123:208-214.

10 - Washington RL, Bricker JT, Alpert BS, Daniels SR, Deckelbaum RJ et al. Guidelines for Exercise Testing in the Pediatric Age Group. *Circulation* 1994;90:2166-2179

## Atualização

### **CINECORONARIOGRAFIA: O QUE O CLÍNICO DEVE SABER E UTILIZAR DAS SUAS INFORMAÇÕES.**

#### ***CINECORONARY ARTERIOGRAPHY: WHAT THE CLINICIAN SHOULD KNOW AND USE FROM ITS DATA.***

*Roberto Bassan  
Hospital Pró-Cardíaco - Rio de Janeiro  
Editor da Rev SOCERJ*

Palavras-chave: cinecoronariografia, doença coronária

Key-words: cinecoronary arteriography, coronary artery disease

Com a introdução da cinecoronariografia por Sones e Shirey <sup>(1)</sup>, os conhecimentos sobre a anatomia, fisiologia, etiopatogenia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e história natural da doença coronária se multiplicaram a uma velocidade espetacular ao longo destes últimos 30 anos. A visualização angiográfica das artérias coronárias tornou-se tão fácil e as informações anatômicas obtidas passaram a ser tão importantes para o manuseio dos pacientes com angina do peito ou infarto do miocárdio que a cinecoronariografia acabou se tornando um exame quase rotineiro nestes pacientes ou mesmo para aqueles com suspeita clínica de doença coronária. O grande entusiasmo com este método logo transformou-o em padrão ouro ("gold standard") de outros métodos diagnósticos e o fez indispensável nas decisões terapêuticas clínicas e cirúrgicas a partir dos anos 70, quando da introdução da cirurgia de revascularização miocárdica <sup>(2)</sup>.

Os estudos randomizados comparando os tratamentos clínico e cirúrgico dos Hospitais dos Veteranos <sup>(3)</sup>, o estudo europeu <sup>(4)</sup> e o estudo CASS <sup>(5)</sup>, nos quais cinecoronariografia era obviamente um pré-requisito, acabaram popularizando não só este método diagnóstico como também a própria cirurgia de revascularização miocárdica. Entretanto, os resultados tardios observados nestes estudos demonstraram que o tratamento cirúrgico da doença coronária só é melhor que o clínico em alguns subgrupos desta doença pois que o tratamento médico tem hoje excelente resultado em muitos pacientes, principalmente naqueles com boa função ventricular.

O reconhecimento na última década que a presença da isquemia miocárdica é tão ou mais importante que a anatomia coronária isoladamente arrefeceu um pouco o entusiasmo exacerbado com a coronariografia <sup>(6)</sup>. Entretanto, com a introdução da terapêutica trombolítica no infarto agudo do miocárdio e a consequente realização de vários mega-estudos randomizados comparando trombolíticos com placebo e trombolíticos entre si, a cinecoronariografia voltou a passar por uma nova fase de grande entusiasmo, desta vez nos pacientes com infarto agudo do miocárdio. A exigência de sua realização nos protocolos de estudos dos trombolíticos criou a impressão de que na prática clínica deve-se agir da mesma forma, ou seja, submeter todos estes pacientes à cinecoronariografia. Entretanto, alguns estudos randomizados mais recentes tem demonstrado novamente que somente os subgrupos de maior risco, ou seja, aqueles com angina recorrente ou isquemia miocárdica esforço-induzida, se beneficiam com a realização do estudo angiográfico <sup>(7-9)</sup>.

---

Recebido em: 13/10/95  
Aceito em: 27/10/95

Deste modo, torna-se imperativo estabelecer critérios muito nítidos de indicação deste exame, até porque o mesmo não se encontra disponível na grande maioria dos hospitais brasileiros e porque a sua realização implica num considerável gasto econômico para o paciente e para a sociedade. Para isso, o cardiologista precisa levar em consideração a relação risco (custo) - benefício e os problemas do próprio exame.

## 1- RISCOS DO PROCEDIMENTO

Conquanto que os riscos (mortalidade e morbidade) da cinecoronariografia são atualmente muito reduzidos (taxa abaixo de 0,1%, dependendo do local, do grupo médico e do tipo de paciente) <sup>(10)</sup> é necessário saber que os riscos são maiores nos indivíduos mais idosos, nos portadores de doença vascular sistêmica, nos com insuficiência renal, nos diabéticos, nos com angina instável ou infarto agudo do miocárdio, nos com lesão de tronco e nos com disfunção ventricular esquerda severa. Além disso é preciso sempre considerar se as informações fornecidas pela cinecoronariografia serão de maior utilidade para o adequado manuseio do paciente ou se são melhores que aquelas fornecidas por outros métodos, a tal ponto que justifiquem não só o stress causado pelo próprio exame como também os seus custos e riscos (vide adiante).

## 2- SUBESTIMAÇÃO DA GRAVIDADE DAS OBSTRUÇÕES CORONÁRIAS

Vários estudos tem demonstrado que a cinecoronariografia subestima a maioria das obstruções coronárias. Arnett e col <sup>(11)</sup> observaram, em estudo comparativo com autópsia, que 87% das obstruções entre 50 e 75%, e 40% das obstruções entre 75 e 100% foram importante-mente subestimadas pela coronariografia. Vloder e col <sup>(12)</sup> e Hutchins e col <sup>(13)</sup> também encontraram muitos casos de subestimação das lesões obstrutivas coronárias, as quais geralmente estão localizadas no segmento distal das artérias descendente anterior e coronária direita e no segmento proximal do ramo diagonal. Dentre as possíveis causas para isto podem ser mencionadas: a) aspecto difuso da doença aterosclerótica, o que dificulta a determinação real da obstrução pela não existência de um segmento arterial sadio adjacente; b) a maioria das lesões obstrutivas coronárias são excêntricas; c) superposição de outras artérias; d) não visualização da artéria ocluída na origem.

A realização de cinecoronariografia com alto padrão técnico, com a obtenção de imagens radiográficas de

alta definição e com a realização de múltiplas incidências, torna-se mandatória a fim de minimizar estes problemas. Cabe ao cardiologista clínico certificar-se que a qualidade do exame é suficiente para uma apropriada análise do mesmo.

## 3-VARIABILIDADE INTRA-OBSERVADOR E INTER-OBSERVADOR

As discrepâncias de opiniões quanto à gravidade das obstruções coronárias ocorrem não só entre observadores que examinam um mesmo filme mas também quando um mesmo observador re-examina um filme. DeRouen e col <sup>(14)</sup> determinaram que a margem de erro na interpretação do grau de obstrução de uma artéria coronária é de  $\pm 36\%$  e que a probabilidade de classificar erroneamente o número de vasos lesados é de cerca de 30%. Zir e col <sup>(15)</sup> determinaram que concordância entre quatro observadores experientes quanto à presença de obstrução na artéria descendente anterior só foi obtida em 65% dos casos, sendo que a divergência entre os quatro observadores quanto ao grau das obstruções variou de 0 a 100%, com uma média de 50%.

Estes dados demonstram quão subjetiva é a análise da cinecoronariografia, mesmo por examinadores experientes com o método, e que a sua margem de erro na avaliação da gravidade das obstruções é muito grande para um método que geralmente decide a conduta terapêutica para os pacientes com doença coronária. O cardiologista clínico deve ter intimidade suficiente com o método para ele mesmo rever o exame e tirar suas próprias conclusões sobre o caso.

## 4- SIGNIFICADO FISIOPATOLÓGICO DA OBSTRUÇÃO CORONÁRIA

Os estudos de White e col <sup>(16)</sup> demonstraram que pacientes com obstrução coronária apresentam uma reserva vasodilatadora (hiperemia reativa) menos acentuada que aqueles sem obstrução prévia, provavelmente porque a isquemia resultante da obstrução estimula a uma vasodilatação distal persistente. Entretanto, estes autores também observaram que o grau de obstrução não se correlacionou com a reserva vasodilatadora (e, consequentemente, com a reserva de fluxo coronário). Isto sugere que uma determinada obstrução coronária considerada angiograficamente crítica não causa necessariamente isquemia miocárdica na região por ela irrigada, o que tem sido observado frequentemente por todos aqueles que lidam com pacientes portadores de doença coronária aterosclerótica. Entre as possíveis causas para esta discrepância está o importante papel

que a circulação colateral coronária tem no suprimento do miocárdio isquêmico.

## 5- SIGNIFICADO PROGNÓSTICO DA OBSTRUÇÃO CORONÁRIA

Este certamente é um dos temas mais controvertidos da doença coronária. Apesar dos estudos de Brushke e col<sup>(17)</sup>, Humphries e col<sup>(18)</sup> e Burggraf e Parker<sup>(19)</sup> terem correlacionado de maneira direta o número de vasos coronarianos lesados e o grau de disfunção ventricular esquerda com a mortalidade tardia, estudos mais recentes tem observado taxas de mortalidade consideravelmente menores nestes pacientes<sup>(20-23)</sup>. Além disso, os resultados destes últimos estudos indicam que o prognóstico dos pacientes com doença coronária depende agora menos da gravidade da anatomia coronária e mais da isquemia miocárdica existente.

Estudo recente de nosso grupo<sup>(24)</sup> demonstrou que em pacientes pós-infarto a presença de doença coronária multivascular não tem maior valor preditivo que a resposta isquêmica esforço-induzida para mortalidade tardia (7 a 10 anos) (42% vs 45%, respectivamente) nem para eventos cardíacos tardios (84% vs 85%, respectivamente). Resultados semelhantes já haviam sido observados por Gibson e col<sup>(25)</sup> em relação a eventos cardíacos num seguimento de 15 meses (55% para o teste ergométrico vs 62% para a cintigrafia com Talio vs 45% para a coronariografia). Além disso, também demonstramos através de uma análise de regressão multivariada que tanto a resposta isquêmica como a lesão coronária multivascular estão fortemente relacionadas à mortalidade cardíaca tardia pós-infarto mas que o desconhecimento da existência de resposta isquêmica (pela não realização do teste ergométrico) em pacientes com doença de 2-3 vasos faz com que este dado coronariográfico deixe de se relacionar (predizer) à mortalidade<sup>(24)</sup>. A conclusão que se tira destes estudos é que o importante não é o dado anatômico em si mas sim se ele é causador de isquemia miocárdica. É bom lembrar que cerca de 2/3 dos pacientes com infarto agudo do miocárdio tem doença coronária multivascular mas que só a metade apresentam resposta isquêmica significativa no teste ergométrico pós-infarto (precoce ou tardio)<sup>(24,25)</sup>.

Em resumo, a cinecoronariografia é um dos exames complementares mais importantes para o diagnóstico, adequado manuseio e prognóstico dos pacientes com suspeita clínica - ou mesmo sabidamente portadores - de doença coronária, mas a sua utilização deve ser feita com completo conhecimento dos problemas deste método e do verdadeiro significado que suas informações tem dentro do contexto moderno da abordagem e manuseio da doença coronária. A visualização de obs-

truções coronárias, por mais severas e numerosas que sejam, não deve ser a única variável que decide a conduta a ser tomada num determinado paciente. Simples dados clínicos como a idade, o status laborial, a classe funcional e a existência de outras doenças devem ser analisados em conjunto com os dados que avaliam prognóstico da doença, quais sejam, a existência de isquemia miocárdica sintomática ou assintomática, a quantidade e qualidade da resposta isquêmica ao esforço (medidas pelo Holter e/ou teste ergométrico e/ou pelos exames cintográficos) e o grau de disfunção ventricular esquerda em repouso e/ou esforço. A conjugação de todas (ou a maioria) destas informações permitirá ao cardiologista manusear muito mais apropriadamente cada caso, evitando assim tomar decisões terapêuticas que podem não modificar (e até mesmo prejudicar) a história natural do seu paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Sones FM, Jr, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Conc Cardiovasc Dis* 1962; 31:735-738.
- 2- Favaro R. Direct and indirect coronary surgery. *Circulation* 1972; 46:1197-1202
- 3- Takaro T, Hultgren HN, Detre KM, Peduzzi P. The Veterans Administration Cooperative Study of Stable Angina: current status. *Circulation* 1982; 65 (supl II): 60-67.
- 4- European Coronary Surgery Study Group. Propective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris: a progress report on survival. *Circulation* 1982; 65 (supl II): 67-71.
- 5- CASS investigators. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983; 68: 939-950.
- 6- Plotnick GD. Coronary artery bypass surgery to prolong life?: less anatomy more physiology. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 749-751.
- 7- The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 618-627.
- 8- Simoons ML, Arnold AER, Betriu A, for the European Cooperative Study Group for recombinant tissue - type plasminogen activator (r-tPA): Thrombolysis with r-tPA in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet*

1988; 1: 197-203.

9- SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study Group. SWIFT trial of delayed elective intervention versus conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. *Br Med J* 1991; 302: 555-560.

10- Conti CR. Coronary arteriography. *Circulation* 1977; 55: 227-237.

11- Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, et al. Coronary artery narrowing in coronary artery disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Inter Med* 1979; 91: 350-356.

12- Vloder Z, Frech R, Van Tassel RA, Edwards JE. Correlation of the antemortem coronary arteriogram and the postmortem specimen. *Circulation* 1973; 47: 162-169.

13- Hutchins GM, Bulkley BH, Ridolfi RL, Griffith LSC, Lohr FT, et al. Correlation of coronary arteriograms and left ventriculograms with postmortem studies. *Circulation* 1977; 56: 32-37.

14- De Rouen TA, Murray JA, Owen W. Variability in the analysis of coronary arteriograms. *Circulation* 1977; 55: 324-328.

15- Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976; 53: 627-632.

16- White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, et al. Does visual interpretation of coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984; 310: 819-824.

17- Brushke AVG, Proudfit W, Sones FM. Progress study of 590 consecutive non surgical cases of coronary artery disease followed 5-9 years. *Circulation* 1973; 47: 1147-1154.

18- Humphries JO, Keller L, Ross RS, Friesinger GC, Page EE. Natural history of ischemic heart disease in relation to arteriographic findings. A 12 year study of 224 patients. *Circulation* 1974; 49: 489-497.

19- Burggraf GW, Parker JO. Prognosis in coronary artery disease. Angiographic, hemodynamic and clinical factors. *Circulation* 1975; 51: 146-156.

20- Taylor GJ, Humphries JO, Mellitus ED. Predictors of clinical course, coronary anatomy and left ventricular function after recovery from acute myocardial infarction. *Circulation* 1980; 62:960- 970.

21- Sanz G, Castañer A, Betriu A, Magriña J, Roig E. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction. A prospective clinical angiographic study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1065- 1070.

22- Bassan R, Santos M, Bessa N, Viola MA. História natural de sobreviventes de infarto agudo do miocárdio. Estudo prospectivo e correlação ergométrica e angiográfica. *Arq Bras Cardiol* 1986; 42: 87-96.

23- Hueb WA, Bellotti G, Ramires JAF, Pileggi F. Estudo da história natural da doença arterial coronária. Seguimento clínico a longo prazo de pacientes que recusaram o tratamento cirúrgico. *Arq Bras Cardiol* 1988; 50: 145-151.

24- Bassan R, Ferreira CB, Santos MEG, Bessa N, Dorigo DM, Migon HS. Mortalidade cardíaca precoce e tardia pós-infarto agudo do miocárdio na era pré-trombólise. Valor prognóstico do teste ergométrico e da coronariografia. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 273-280.

25- Gibson RS, Watson DD, Craddock GB, Cramptom RS, Kaiser DL. Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction: a prospective study comparing predischage exercise Thallium-201 scintigraphy and coronary angiography. *Circulation* 1983; 68: 321-336.

# NORMAS PARA APOIO E PARTICIPAÇÃO DA SOCERJ EM EVENTOS

Entre os objetivos da SOCERJ (SBC - RJ) encontra-se a promoção e apoio a eventos científicos e de outra natureza, desde que se coadunem com as determinações de seu estatuto.

Em razão de, com frequência, diversas instituições públicas e privadas solicitarem à SOCERJ (SBC - RJ) seu apoio nominal ou de outras características, cabe à nossa sociedade primar por uma adequada avaliação quando da aprovação ou não da referida solicitação.

Procurando alcançar aquele objetivo, descrevemos abaixo os procedimentos indispensáveis para que a SOCERJ (SBC - RJ) autorize tais solicitações de apoio, sem os quais a utilização do nome SOCERJ (SBC - RJ) será considerada como de uso indevido, podendo a SOCERJ (SBC - RJ), conforme decisão de sua Diretoria, procurar os meios legais de ressarcimento.

## Tendo em vista:

- o interesse da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ) (SBC - RJ) em fornecer apoio a eventos científicos ou de outras características, sempre de acordo com os fins determinados no artigo 2º do capítulo I de seu Estatuto;
- que a SOCERJ (SBC - RJ) deve, obrigatoriamente, somente apoiar e/ou participar de eventos de elevado nível técnico-científico e ético;
- que é dever das Diretorias desta sociedade prever-se quanto à participação da SOCERJ (SBC - RJ) em eventos que possam, de alguma forma, sugerir o afastamento dos preceitos acima; e que, uma vez emprestando seu nome, e participando de forma ativa em sua organização a SOCERJ (SBC - RJ) deverá ter participação nos eventuais lucros obtidos nos referidos eventos, passam a vigorar as seguintes normas, aprovadas pela Diretoria em 10/10/95, quando do interesse de pessoas e/ou instituições em obter o apoio e/ou participação da Sociedade Brasileira de Cardiologia/RJ:

## Informação Inicial

Considera-se **apoio da SBC/RJ**: a utilização do nome e/ou logomarca SBC/RJ em cartazes, programas ou qualquer outro veículo promocional de eventos;

Considera-se **participação da SBC/RJ**: a utilização da área física da sua sede e/ou da atividade laborativa das funcionárias da SBC/RJ, assim como de qualquer meio que, de alguma forma, caracterize ônus à SBC/RJ.

## Normas Internas

- 1- Todos os organizadores e/ou promotores de eventos interessados na participação e/ou apoio da SOCERJ (SBC - RJ) deverão encaminhar à sociedade, por escrito e dirigindo-se ao Presidente, "**SOLICITAÇÃO FORMAL DE APOIO DA SBC - RJ**", cujo texto padrão, com inclusão sumária dos temas e nomes dos participantes, estará a disposição na sede da sociedade;
- 2- O 1º Secretário, após verificação de adequação do preenchimento da solicitação, encaminhará ao Presidente da Comissão Científica, ou a outro membro da referida comissão por ele designado, visando avaliação e possível autorização ao apoio da sociedade, posteriormente retornando ao 1º Secretário.
- 3- O 1º Secretário comunicará inicialmente ao Presidente, que terá poder de veto, a aprovação ou não do apoio e/ou participação pela Comissão Científica e, a seguir ao 1º Tesoureiro, quando da aprovação de participação, o qual estipulará os valores a serem inicialmente auferidos pela SBC/RJ;
- 4- Além dos valores a que se refere o item 3, a SBC/RJ terá direito ao recebimento de 10% do possível lucro do evento;
- 5- Em caso de inexistência de lucro, a SBC/RJ não arcará, em hipótese alguma, com a utilização de seus próprios recursos;
- 6- Eventos de cunho social ou de outra natureza, desde que aprovados pela Diretoria, poderão ser eximidos da participação financeira junto à sociedade. Esta decisão não alberga o descumprimento das demais exigências;
- 7- Seções Regionais e Departamentos Especializados deverão, obrigatoriamente, comunicar à sociedade, a realização, local e data de Congressos, Cursos, Jornadas, Encontros, etc. e o esboço da programação e seus participantes. Tais eventos deverão constar em seus meios de promoção "**Congresso ou Curso ou Jornada ou Encontro, etc. da Seção Regional ou Departamento Especializado NOME DO MESMO DA SBC - RJ**". A SOCERJ (SBC - RJ), não auferirá qualquer valor devido a possível lucro desses eventos;
- 8- Em nome do Presidente, o 1º Secretário, providenciará que os solicitantes sejam informados da decisão da sociedade;
- 9- Para aceitação de proposta de apoio, esta deverá ser recebida e protocolada na sede da SOCERJ (SBC - RJ) com um prazo nunca inferior a 45 (quarenta e cinco) dias da data do início do evento.

Rio de Janeiro, 10 de outubro de 1995  
Diretoria SBC/RJ

## 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, convidada 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.

Um pequeno detalhe...

uma grande diferença



# ANGIPRESS<sup>®</sup> 25 mg

50/100

ATENOLOL

O betabloqueador flexível

Para o tratamento da Hipertensão Arterial,  
Angina do Peito e certas Arritmias

**ÚNICO**

ATENOLOL COM APRESENTAÇÃO DE

**25 mg**



Apresentação: 25 mg / 50 mg / 100 mg  
caixas com 20 comprimidos





**É a escolha  
mais inteligente  
entre os  
inibidores  
da ECA  
do mercado**

**EUPRESSIN<sup>®</sup>**

**o inibidor da ECA completo**

(Enalapril)

**para o tratamento da Hipertensão Arterial e I.C.**



menor custo de tratamento por dia do mercado  
maior número de apresentações entre os iECA  
qualidade comprovada por teste de bioequivalência



apresentação

**2,5 mg   5 mg   10 mg   20 mg\*   H 10/25   H 20/12,5**

caixas com 30 comprimidos

\*caixas com 10 e 30 comprimidos



(2agpco3)



**ANGIPRESS**

Atenolol

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

**Comprimidos**

**FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

Comprimidos 25 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

Comprimidos 50 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

Comprimidos 100 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

**USO ADULTO - VIA ORAL**

**COMPOSIÇÕES**

Cada comprimido de ANGI PRESS 25 mg contém:

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

Cada comprimido de ANGI PRESS 50 mg contém:

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

Cada comprimido de ANGI PRESS 100 mg contém:

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

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

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

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

### Farmacocinética

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

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

### PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

### GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

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

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

### REAÇÕES ADVERSAS

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

### POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

### SUPERDOSE

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

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

e/ou hipoglicemia.

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

O atenolol pode ser removido da circulação por hemodiálise.

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

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

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

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS-1213.0024

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



(2agdco3)



### ANGIPRESS-CD

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

### USO ADULTO

#### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido 25/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 50/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 100/25 mg contém:

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

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

### PRECAUÇÕES

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

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

O produto modifica a taquicardia da hipoglicemia.

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

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

contida no produto raramente causa problemas.

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

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

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

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

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

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

### **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

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

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

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

### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

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

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

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

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

**POSOLOGIA**

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

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

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

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

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

**CONDUTA NA SUPERDOSE**

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

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS-1213.0188

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0011-88

Indústria Brasileira



(4cdrco1)



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

#### **USO ADULTO**

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

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

#### **COMPOSIÇÕES**

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

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

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

#### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

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

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

### MODO DE AÇÃO

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

Na faixa de pH fisiológico, CORDAREX é um composto ionizado (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  $\beta$ -bloqueadores no homem. Achados similares têm sido observados em pacientes normais ou com insuficiência cardíaca bem compensada.

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

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

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

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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

## USO PEDIÁTRICO

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## POSOLOGIA

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

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

A dosagem deve ser ajustada segundo as necessidades do paciente.

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

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

## CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

### CORDAREX 2,5 mg Besilato de Amlodipina

Comprimidos

Biosintética

Contém 20 comprimidos.

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

Composição:

Cada comprimido contém

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

(equivalente a 2,5 mg de Amlodipina base)

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

---

### CORDAREX 5 mg Besilato de Amlodipina

**Comprimidos  
Biosintética**

Contém 10 ou 20 comprimidos.

**USO ADULTO**

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

Composição:

Cada comprimido contém

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

(equivalente a 5 mg de Amlodipina base)

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

---

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

Contém 20 comprimidos.

**USO ADULTO**

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

Composição:

Cada comprimido contém

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

(equivalente a 10 mg de Amlodipina base)

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

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

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

MS-1.1213.0010

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



(4crsco1)



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

## USO ADULTO

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:

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

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

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

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24



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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

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

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

aumentam a eliminação de sódio.

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

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

### REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

### POSOLOGIA

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

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

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

### CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

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

Contém 14 ou 28 comprimidos.

### USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam .....25 mg

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

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

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

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

## USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam .....50 mg

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

MS-1213.0179

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



*Cuidados pela vida*

(4crhco1)



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

## USO ADULTO

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

### COMPOSIÇÃO

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

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

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

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

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

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

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

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

### FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

### FARMACOCINÉTICA

Losartam sofre um metabolismo de primeira passagem no fígado pela ação das enzimas do sistema citocromo P450. A oxidação do grupo 5-hidroximetil no anel imidazol resulta no metabólito ativo, que é responsável pela maior parte da ação de antagonismo do receptor de angiotensina II 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



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, diarreia, câimbras musculares e erupção cutânea. Foram relatados raros casos de edema angioneurótico com edema da face, da língua e da glote, associados a dispnéia. Nestas circunstâncias, EUPRESSIN (maleato de enalapril) deve ser descontinuado e medidas clínicas apropriadas devem ser iniciadas imediatamente. (VIDE PRECAUÇÕES).

#### *Achados laboratoriais*

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

## POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

Comprimidos  
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

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

Comprimidos  
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

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

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

MS - 1.1213.0023

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

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

*Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800-151036*



(cód. 2ephco1)

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

10/25mg e 20/12,5mg

Comprimidos

Uso Adulto

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

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

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de 10/25 mg contém:

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

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

Cada comprimido de 20/12,5 mg contém:

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

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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

### Farmacodinâmica

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

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

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

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

## PRECAUÇÕES

### Hipotensão e desequilíbrio hidro-eletrolítico

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

### Deterioração da Função Renal

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

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

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

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

### Cirurgia/Anestesia

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

### Efeitos Metabólicos e Endócrinos

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

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

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

### Hipersensibilidade/Edema Angioneurótico

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

### Uso na Gravidez

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

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

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

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

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

#### **Lactação**

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

#### **Uso Pediátrico**

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

#### **Uso em Idosos**

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Potássio Sérico**

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

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

#### **Lítio**

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

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

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

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

Pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

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

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

#### **Antiinflamatórios Não Esteróides**

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

### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

Ainda menos comuns foram os seguintes eventos listados por sistema:

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

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

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

**RESPIRATÓRIO**: dispnéia - tosse.

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

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

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

#### **Efeitos Laboratoriais:**

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

### **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**

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

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

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

#### **Hipertensão Arterial**

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

#### **Terapia Diurética Anterior**

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

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

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

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

#### **Laboratórios Biosintética Ltda**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira





**MINOR 20 mg - Comprimidos**

**Lovastatina**

## FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 20 mg. Embalagem com 30 comprimidos.

## COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de MINOR Lovastatina 20 mg contém:

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

## | USO ADULTO

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## USO EM IDOSOS

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

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

Em um estudo clínico expandido de 48 semanas com lovastatina, comparando-a com placebo, as experiências adversas relatadas foram semelhantes àsquelas dos estudos iniciais, e a incidência com droga e placebo não foi estatisticamente diferente. Os seguintes efeitos colaterais foram relatados desde que o medicamento começou a ser comercializado: hepatite, icterícia 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.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF SP-3544

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

## Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



# Miodaron

## MIODARON

### Amiodarona

## FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos: Embalagem com 20 comprimidos.

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

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

Cada ampola contém:

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

## USO ADULTO

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

. **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

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

### Microdepósitos de córnea; alterações de visão:

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

### Fotossensibilidade

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

### Anormalidades Tireoideanas

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

### Distúrbios Eletrolíticos

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

## ADVERTÊNCIA

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

### Exacerbação de Arritmias

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

### Alterações Hepáticas

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

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Digitálicos

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

### Anticoagulantes

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

## EFEITOS COLATERAIS

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

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

## POSOLOGIA

### Comprimidos

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

### Ampolas

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

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

## Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(cod. Nifelat)

**NIFELAT**

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

**USO ADULTO****FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Cápsulas 10/25 mg - Caixas com 28 unidades.

Cápsulas 20/50 mg - Caixas com 28 unidades.

**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de 10/25 mg contém:

Nifedipina (microcomprimido na forma retard) ..... 10 mg  
 Atenolol ..... 25 mg  
 Excipiente q.s.p. .... 1 cápsula

Cada cápsula de 20/50 mg contém:

Nifedipina (microcomprimido na forma retard) ..... 20 mg  
 Atenolol ..... 50 mg  
 Excipiente q.s.p. .... 1 cápsula

**USO ADULTO****INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS****MODO DE AÇÃO**

A Nifedipina, composto dihidropiridínico, é o mais potente antagonista do cálcio e seu mecanismo de ação baseia-se no bloqueio da passagem do cálcio dos espaços extracelulares para as fibras do miocárdio e dos músculos vasculares com conseqüente diminuição da contratilidade. Como efeito dessa ação ocorre a vasodilatação da rede coronariana com maior oferta de oxigênio ao miocárdio, bem como diminuição da resistência vascular periférica, devido à vasodilatação sistêmica, baixa da pressão arterial, aumento de débito cardíaco e ligeiro aumento da frequência cardíaca.

O Atenolol é um beta-bloqueador cardiosseletivo beta 1, que não possui atividade simpaticomimética nem atividade estabilizadora de membrana. Sua longa meia-vida plasmática permite a terapêutica em dose única diária na maioria dos pacientes. Estudos clínicos indicaram que o Atenolol é totalmente compatível com outros agentes anti-hipertensivos como antagonistas do cálcio e diuréticos.

A associação do Atenolol e Nifedipina produz efeitos antianginosos superiores aos

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

## INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial e/ou insuficiência coronariana.

## CONTRA-INDICAÇÕES

Bloqueio aurículo-ventricular de 2º e 3º grau, 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



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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira (made in Brazil)



# NITRECORD

**NITRECORD** 10 e 20 mg - comprimidos

## NITRENDIPINA

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 10 mg: caixas com 30 comprimidos.

Comprimidos 20 mg: caixas com 30 comprimidos.

### COMPOSIÇÕES

Cada comprimido **NITRECORD** 10 mg contém:

Nitrendipina ..... 10 mg

Excipiente q.s.p. .... 1 comprimido

Cada comprimido **NITRECORD** 20 mg contém:

Nitrendipina ..... 20 mg

Excipiente q.s.p. .... 1 comprimido

### USO ADULTO

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

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

Manifesta efeito máximo dentro de quatro horas.

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

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

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

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

Depuração 81 a 87 l/h.

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

Deve-se reduzir a dose nos idosos, na insuficiência hepática e nos hipertensos já tratados com outros anti-hipertensivos.

Não se recomenda o uso pediátrico.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito anti-hipertensivo da nitrendipina pode ser potencializado por outras drogas anti-hipertensivas, por exemplo, beta-bloqueadores. Tratamento com glicosídeos cardíacos pode ser iniciado e permanecer durante a administração de nitrendipina, embora em alguns casos tenha sido observada a concentração sérica do glicosídeo aumentada. É, portanto, conveniente observar a ocorrência de sintomas de uma superdosagem de digoxina. O efeito anti-hipertensivo de nitrendipina pode ser potencializado também pela administração de outros antagonistas do cálcio. A cimetidina pode aumentar a biodisponibilidade da nitrendipina.

## REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ocorrem predominantemente no início do tratamento e geralmente são leves e transitórias (cedem sem a necessidade de interrupção do tratamento). Cefaléia, flush e sensação de calor podem ocasionalmente ocorrer em consequência do importante efeito vasodilatador da nitrendipina. É também responsável pelo edema dos membros inferiores, decorrente da dilatação dos vasos, e não de uma descompensação cardíaca ou insuficiência renal.

Em casos isolados, foram observadas náuseas, tontura, cansaço, reações cutâneas e palpitações. Dores torácicas (sob certas circunstâncias tipo anginosa) podem desenvolver-se em casos extremamente raros, 15 a 30 minutos após a administração de nitrendipina e impõem a suspensão do tratamento.

Em tratamento prolongados poderão surgir cefaléias e ligeiras palpitações que cedem sem a necessidade de interrupção do tratamento. Em doses elevadas **NITRENCORD** pode originar um aumento da frequência e débito cardíaco.

A interrupção abrupta do tratamento pode causar o efeito rebote.

## POSOLOGIA

A dosagem deve ser orientada de acordo com a gravidade da doença em cada caso individual. Recomenda-se iniciar o tratamento com 10 ou 20 mg pela manhã, após o jejum. Se o efeito anti-hipertensivo não for satisfatório, a dose poderá ser aumentada para até 40mg, divididos em duas tomadas, pela manhã e à noite.

Aumentos maiores da dose são perfeitamente possíveis, embora, em vista dos efeitos colaterais que possam ocorrer (no caso de ingestão de doses excessivamente altas), seja preferível associar a nitrendipina com outras drogas anti-hipertensivas, como beta-bloqueadores. As contra-indicações relativas a estas substâncias devem ser lembradas. Entre 2 e 4 semanas é freqüentemente possível reduzir a dosagem.

Em casos de reações adversas severas, preconiza-se a administração lenta, sob vigilância.

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

**Idosos:** as dosagens podem ser reduzidas, especialmente em pacientes com função renal comprometida. Pacientes idosos podem responder a doses de 5 a 10 mg.

Insuficiência renal: recomenda-se que a dose seja ajustada nos casos de grave insuficiência renal.

## SUPERDOSAGEM

Considerando ser este um novo medicamento, a sintomatologia em caso de superdosagem ainda não é conhecida. Diante dos riscos de intoxicações, tais como hipotensão severa acompanhada de taquicardia, as medidas recomendadas são as seguintes: lavagem

gástrica e acompanhamento em unidade de tratamento intensivo; em caso de intoxicação aguda, uma perfusão de gluconato de cálcio parece indicada.

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

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICAS

MS-1213.0043

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06|

Indústria Brasileira



*Cuidados pela vida*

(20xrco1)

## OXCORD - R

### OXCORD RETARD

Nifedipina  
20 mg  
Comprimidos revestidos  
Uso adulto

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 20 mg. Embalagens com 30 e 60 comprimidos.

### COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de OXCORD Retard 20 mg contém:

Nifedipina ..... 20 mg

Excipiente q.s.p. .... 1 comprimido

(Excipientes: amido, lactose, eudragit, encompress, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio e estearato de magnésio e polycoat)

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

#### OXCORD RETARD NÃO DEVE SER SUBSTITUÍDO PELO PRODUTO OXCORD SEM QUE HAJA ESTRITA RECOMENDAÇÃO MÉDICA.

**Ação esperada do medicamento** : Oxcord retard está indicado para o tratamento da hipertensão arterial, na doença arterial coronariana e para a angina crônica estável.

**Cuidados de armazenamento** : Conservar ao abrigo do calor excessivo (até 25C), da umidade e da luz.

**Prazo de validade** : 3 anos. Não use o medicamento se o seu prazo de validade estiver vencido, o que pode ser verificado na embalagem externa do produto.

**Gravidez e lactação** : Oxcord retard **não** deve ser utilizado durante a gravidez e na lactação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez, ou se estiver amamentando na vigência do tratamento ou após o seu término.

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

**Interrupção do tratamento** : Geralmente, não há cuidados especiais para a interrupção do tratamento, porém, recomenda-se a redução gradual das doses. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

**Reações adversas** : Embora ocasionais, podem ocorrer no início do tratamento: cefaléia, rubor facial, sensações de pressão na cabeça e/ou calor no rosto, edema nos membros, náuseas, vertigens e mal-estar gástrico que geralmente, desaparecem com o transcorrer do tratamento ou que desaparecem com a interrupção deste. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

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

**Contra-indicações e Precauções** : Conhecida alergia a nifedipina, infarto agudo do miocárdio, problemas valvulares cardíacos, angina progressiva e angina pós-infarto, queda significativa da pressão, durante a gravidez e lactação.

No início do tratamento ou durante a mudança de doses pode ocorrer redução da capacidade de dirigir ou de operar máquinas.

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

### INFORMAÇÃO TÉCNICA

#### Mecanismo de ação:

OXCORD (nifedipina), é um derivado diidropiridínico, que inibe o influxo do íon cálcio através da membrana celular, nas células musculares lisas vasculares e no músculo cardíaco (também chamado de bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista de cálcio).

A liberação da substância ativa no organismo de forma prolongada permite a manutenção de níveis constantes de sua atividade, com administrações a intervalos de até 12 horas. O mecanismo pelo qual a nifedipina reduz a pressão arterial, envolve a vasodilatação arterial periférica e conseqüentemente a redução na resistência vascular periférica, cujo aumento é a causa fundamental

da hipertensão. A nifedipina dilata as artérias e arteríolas coronarianas tanto nas regiões normais como nas isquêmicas, e é um inibidor potente do espasmo coronariano espontâneo ou induzido por ergonovina, atuando, portanto, tanto na melhora da distribuição do oxigênio (vasoespasmo), como na redução de sua utilização (controle da hipertensão).

A nifedipina é rápida e completamente absorvida após administração oral. A concentração plasmática máxima é alcançada após 1,5 à 4,2 h, após a ingestão, com a formulação de liberação lenta (retard). A ingestão concomitante de alimentos retarda, mas não reduz a absorção.

A nifedipina é metabolizada no fígado para metabólitos inativos solúveis em água, dos quais aproximadamente 80% são eliminados pela via renal. Apenas traços (menos de 0,1% da dose de nifedipina) podem ser detectados na urina, na forma inalterada ( não metabolizada).

Portanto, a farmacocinética da nifedipina não é significativamente influenciada pelo comprometimento renal, não existem relatos de alterações significativas na farmacocinética da nifedipina nos pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial. Porém, uma vez que a biotransformação hepática está diretamente envolvida no processo, a farmacocinética da nifedipina pode estar alterada em pacientes com insuficiência hepática crônica.

## **INDICAÇÕES**

Oxcord retard está indicado para o tratamento da hipertensão arterial e na doença arterial coronariana para a angina crônica estável.

## **CONTRA-INDICAÇÃO**

Conhecida hipersensibilidade a nifedipina, hipotensão excessiva, durante a gravidez e lactação.

## **PRECAUÇÕES**

A nifedipina deve ser administrada com cuidado em pacientes com infarto agudo do miocárdio, angina progressiva e angina pós-infarto, em pacientes acometidos de doença arterial coronariana obstrutiva severa pois têm desenvolvido de forma bem documentada aumento na frequência cardíaca, duração e/ou severidade da angina ou do infarto na introdução do tratamento com nifedipina ou quando se aumenta a dosagem. O mecanismo deste efeito ainda não está bem estabelecido. Na estenose aórtica significativa o uso de nifedipina; como qualquer vasodilatador arterial; deve ser evitado e pode levar a quadros de insuficiência cardíaca.

Embora o "efeito rebote" não tenha sido relatado com a suspensão abrupta da nifedipina, é recomendada a redução gradual da sua dose. \

O seu uso em diabéticos pode requerer maior controle da glicemia, devido a um possível efeito hiperglicemiante do produto. O início do tratamento, a mudança de doses ou a ingestão simultânea de bebidas alcoólicas podem reduzir a capacidade de dirigir ou de controlar máquinas (vide reações adversas).

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O efeito anti-hipertensivo da nifedipina pode ser potencializado por outras drogas anti-hipertensivas. A administração da nifedipina em associação com beta-bloqueadores deve ser cuidadosa, pois pode ocasionar hipotensão arterial excessiva e até mesmo insuficiência cardíaca congestiva em casos isolados.

O efeito anti-hipertensivo da nifedipina pode ser potencializado pela administração de cimetidina e de forma não significativa pela ranitidina, este efeito está relacionado com o nível sérico aumentado da nifedipina devido a inibição do citocromo P450 pela cimetidina. O citocromo P 450 é provavelmente o responsável pelo metabolismo de 1ª passagem da nifedipina.

Associação de nifedipina com digoxina pode levar a aumento dos níveis plasmáticos da digoxina, e a associação com quinidina está associada a uma queda nos níveis plasmáticos da quinidina. Portanto a adição ou a interrupção da nifedipina ao tratamento com quinidina e/ou digoxina podem exigir o ajuste de suas doses e a monitorização de seus efeitos.

## **REAÇÕES ADVERSAS**

Quando presentes, sua incidência é maior no início do tratamento e em geral são leves e transitórias; tais como cefaléia, rubor facial e sensação de calor. Com menor incidência, outras reações foram descritas de forma transitória ou que regrediram com a interrupção do tratamento, tais como: náuseas e diarreia, tonturas, cansaço, reações dérmicas (prurido, urticária, rash cutâneo e dermatite esfoliativa), parestesia, hipotensão grave, taquicardias, palpitações, ginecomastia, hiperplasia gengival, alterações da função hepática (traduzidas por coléstase intra-hepática e aumento das transaminases), mialgia e tremor das extremidades.

Edema dos membros inferiores podem se desenvolver como resultado da vasodilatação predominante dos vasos arteriais.

Reações à droga que variam em intensidade, de indivíduo à indivíduo, podem reduzir a capacidade de dirigir ou de controlar máquinas, sobretudo no início do tratamento, quando forem necessários ajustes na doses ou com a ingestão simultânea de bebidas alcoólicas.

**POSOLOGIA**

A dose deve ser ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente. Porém, recomenda-se iniciar o tratamento com um comprimido de 20 mg/dia a cada 12 horas.

Se doses diárias mais elevadas forem necessárias, pode-se aumentar a dose diária de Oxcord retard para até 3 comprimidos de 20mg/ dia tomados em intervalos de 8 horas.

**SUPERDOSE**

Geralmente a superdose com nifedipina leva a hipotensão pronunciada, necessitando de suporte cardiovascular ativo que inclui a monitorização da função cardiovascular e respiratória, elevação dos membros inferiores, infusão cautelosa de cálcio, agentes pressóricos e fluidos. Como a nifedipina apresenta uma alta ligação protéica, a dialise não parece ter muito benefício, entretanto a plasmaferese pode ser útil.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS-1213.0016

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mario Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



## nicotinell TTS®

### S(-)-nicotina

#### TERAPIA AUXILIAR NO ABANDONO DO TABAGISMO

#### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Sistema terapêutico e transdérmico: Nicotinell TTS 10, Nicotinell TTS 20, Nicotinell TTS 30. Caixas com 20 sistemas.

#### COMPOSIÇÃO

Os sistemas terapêuticos de Nicotinell TTS 10, 20 e 30, contém, respectivamente, 17,5mg, 35mg e 52,5mg de S(-)-nicotina e liberam 7mg, 14mg e 21mg de substância ativa em 24 horas.

#### USO ADULTO

#### MODO DE AÇÃO

*Farmacodinâmica:* A S(-)-nicotina age primeiramente nos receptores colinérgicos do tipo nicotínico do sistema nervoso periférico e do central. Para muitos efeitos, baixas doses de S(-)-nicotina tem uma ação estimulante e elevadas doses, um efeito depressor. A administração intermitente de S(-)-nicotina afeta as vias neuro-hormonais e resulta na liberação de acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, vasopressina, beta-endorfinas, hormônio de crescimento, cortisol e ACTH. Esses neurorreguladores podem estar envolvidos em alguns comportamentos relatados e nos efeitos subjetivos do ato de fumar. O desempenho melhorado de alguns parâmetros, tais como tamborilar os dedos, foi demonstrado após administração de nicotina em fumantes abstinente durante a noite. As ações da nicotina no homem são complexas, dependem da dose, da taxa de liberação, do tônus autonômico prevalente, de variação individual e da exposição prévia (tolerância). Os efeitos cardiovasculares da S(-)-nicotina são devidos ao estímulo do sistema nervoso simpático, periférico e central. Por exemplo: concentrações de nicotina encontradas durante o ato de fumar causam aumento da frequência cardíaca, da pressão sistólica e diastólica e causam também vasoconstrição cutânea. A tolerância parcial ou total a alguns efeitos da nicotina é desenvolvida rapidamente: uma segunda infusão, após 60 ou 120 minutos, resulta em menor aceleração da frequência cardíaca e em menores efeitos subjetivos do que a infusão inicial, apesar das elevadas concentrações venosas de nicotina. Ao se administrar a segunda infusão, após 120 minutos, a resposta é a mesma do que aquela obtida após a infusão inicial. A aplicação de Nicotinell TTS (20 cm<sup>2</sup>) a fumantes abstinente durante a noite, resultou em pequenos aumentos na média da frequência cardíaca (até 6 batimentos/minuto), pequenos aumentos na pressão sanguínea sistólica e diminuição no volume de ejeção. As alterações na frequência cardíaca e no volume de ejeção estiveram presentes até 10 dias após a aplicação repetida, tendo sugerido que não houve desenvolvimento de tolerância completa aos efeitos da nicotina. Os efeitos foram menores em magnitude do que os produzidos pela fumaça do cigarro, enquanto que não se observaram alterações na temperatura da pele ou no fluxo sanguíneo, quando comparados com o controle de placebo. Durante a retirada do fumo, foram observados sintomas tais como ansia, irritabilidade, frustração, agressividade, agitação, tensão, ansiedade, sensação de fome, aumento de peso, dificuldade de concentração e distúrbios do sono. Durante ensaios clínicos controlados duplo-cegos contra placebo, a reposição de nicotina com Nicotinell TTS nas primeiras semanas ou meses após se parar de fumar aumentou as chances de êxito na abstinência, com ou sem técnicas de suporte. Há também uma forte tendência na redução dos sintomas de abstinência.

*Farmacocinética:* A nicotina é rapidamente absorvida através da pele e passa para a circulação sistêmica. O perfil de absorção, após uma aplicação única de Nicotinell TTS em fumantes saudáveis abstinente (pessoas submetidas a terapia para parar de fumar com o sistema), mostra um retardo inicial de 1 a 2 horas, seguido de um aumento progressivo nas concentrações plasmáticas, sendo o platô atingido cerca de 8 a 10 horas após a aplicação. Depois da remoção do sistema, as concentrações plasmáticas declinam mais lentamente do que poderia ser previsto pela meia-vida de eliminação de 2 horas para este fármaco, pós infusão intravenosa. Cerca de 10% da quantidade total de nicotina que atinge a circulação é liberada da pele após remoção do sistema de 30 cm<sup>2</sup>. A área sob a curva (AUC 0 a 24 h) variou na proporção de liberada por Nicotinell TTS, que por sua vez, depende do tamanho do sistema. Em comparação com a infusão I.V., 76,8% da nicotina liberada tornam-se sistematicamente disponíveis. Com a aplicação repetida de Nicotinell TTS 20 e 30 cm<sup>2</sup>, as médias mínimas e máximas das concentrações plasmáticas no "steady state" foram 7,1 ng/ml e 12,0 ng/ml para o sistema de 20 cm<sup>2</sup> e 10,3 ng/ml e 17,7 ng/ml para o sistema de 30 cm<sup>2</sup>. Estas concentrações plasmáticas estavam dentro do intervalo observado durante o ato de fumar moderado. Análises do conteúdo do fármaco residual no sistema usado por 24 horas indicam que a liberação total do fármaco na circulação varia individualmente. Entretanto, a variabilidade intra-individual na quantidade de nicotina liberada é pequena, indicando elevado nível de consistência no desempenho do sistema durante a aplicação diária de Nicotinell TTS. A S(-)-nicotina é amplamente distribuída pelo corpo, com um volume de distribuição de aproximadamente 180 litros. O fármaco atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta e é também encontrada no leite materno. A ligação da





carbono e alcatrão). Fumantes crônicos podem tolerar doses de nicotina que em não-fumantes poderiam ser mais tóxicas, graças ao desenvolvimento de tolerância. A aplicação de vários sistemas de Nicotinell TTS pode resultar em intoxicação grave. A absorção mais lenta, após uma exposição cutânea à nicotina, favorece o desenvolvimento da tolerância aos efeitos tóxicos. Não se pode esperar a liberação sistêmica rápida da nicotina de Nicotinell TTS, como na mastigação e na deglutição, em função da liberação lenta da nicotina do sistema e também por causa do metabolismo de "primeira-passagem". Efeitos tóxicos agudos: Sinais e sintomas de superdose podem ser iguais à intoxicação aguda de nicotina. Em não-fumantes, estes incluem palidez, sudorese, náusea, salivação, vômito, cólicas, diarreia, cefaléia, vertigem, distúrbios de visão e audição, tremor, confusão mental, fraqueza muscular, convulsões, prostração, ausência de reação neurológica e insuficiência respiratória. Doses letais podem produzir convulsão e até morte, como resultado de paralisia respiratória periférica ou central, ou menos freqüentemente, de insuficiência cardíaca. A dose oral letal aguda em adultos não-fumantes é de aproximadamente 60mg. Conduta: Se o paciente apresentar sinais de superdose, Nicotinell TTS deve ser removido imediatamente. A superfície da pele pode ser lavada com água (não se deve usar sabão) e seca. A pele continuará a liberar a nicotina na corrente sanguínea por várias horas após a remoção do sistema, possivelmente por causa de um "dépôt" de nicotina. Outras medidas de tratamento para intoxicação aguda por nicotina incluem respiração artificial, nos casos de paralisia respiratória, manutenção da temperatura corporal normal, tratamento da hipotensão e colapso cardiovascular.

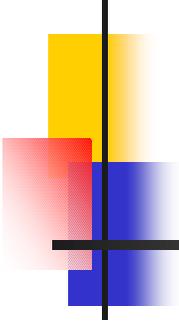
#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

NICOTINELL TTS é marca registrada NOVARTIS AG - Basileia / Suíça .  
NICOTINELL TTS é produzido pela NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A. e comercializado por LABORATÓRIOS BIOSINTÉTICA LTDA.

#### Laboratórios Biosintética Ltda.

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





# FEMADE TECNOLOGIA

Revenda de produtos KODAK, para a área de  
Document Imaging  
Representantes KoFILE  
Soluções em Microfilmagem e Digitalização

A nossa solução se aplica a documentos de uma forma  
geral. já aplicada nas áreas:

Médica

Ensino

Financeira

Comercial



Qualquer dúvida na utilização  
Deste produto favor contactar-nos

Telefone: 556-2149

556-3671

557-3815

E-mai: [femaderj@iis.com.br](mailto:femaderj@iis.com.br)

[lborges@femade.com.br](mailto:lborges@femade.com.br)

**Solicite uma visita para demonstração**