

**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 QUARTELY

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, 2

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

ARTIGO ORIGINAL - ORIGINAL ARTICLE

DETERMINANTES DO PROGNÓSTICO INTRA-HOSPITALAR EM PACIENTES TRATADOS COM ESTREPTOQUINASE NA FASE AGUDA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO

Determinants of in-hospital prognosis in patients treated with streptokinase in the acute phase of myocardial infarction

Luiz José Martins Romêo Filho, Daniela de Araújo Martins Romêo, Claudia Galindo Soares, Marcos Vinícius O. Pinto, Sylvio Provenzano, Natan Chachamovitz, Júlio Chachamovitz, Paulo Carlos de Almeida, Salvador Borges Filho, Heraldo Victer.

ARTIGO ORIGINAL - ORIGINAL ARTICLE

ESTUDO DA FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA DIGOXINA COM CONCLUSÕES OBJETIVAS PARA A PRÁTICA MÉDICA

Study of pharmacokinetics and pharmacodynamics of digoxin with objective conclusions for medical practice

Luiz Augusto de Freitas Pinheiro, Jovita Gomes Pinheiro, Sidney Gomes, Eduardo Nani, Carlos Augusto Cardozo de Faria, Heraldo José Victer, Jorge Mendonça, Claudio Tinoco Mesquita, Serafim Gomes de Sá Jr., Carlos Pareto Jr.

ARTIGO ORIGINAL - ORIGINAL ARTICLE

- TESTE DE INCLINAÇÃO NO AUXÍLIO DIAGNÓSTICO DA SÍNCOPE NEUROCARDIOGÊNICA: RESULTADOS INICIAIS

Head-Up Tilting test as a diagnostic tool in neurocardiogenic syncope: initial results

Olga F. Souza, Lauro Martins Pereira, Crebylon Nino, Maria Claudia Araújo, Luis A. Danc

COMENTÁRIO EDITORIAL

- TESTE DE INCLINAÇÃO PARA O DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DA SÍNCOPE.
Tilt test for the etiological diagnosis of syncope.

Paulo A.G. Alves e Ivan G. Maia

ATUALIZAÇÃO

- USO DA CARNITINA NA CARDIOLOGIA
Use of carnitine in cardiology

Luiz Antonio de Bustamante Monteiro, Francisco Manes Albanesi Filho

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

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 Victer
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

Neste número da Revista da SOCERJ importantes contribuições científicas são apresentadas sob forma de Artigos Originais e de Atualização.

O primeiro Artigo Original, de Romêo Filho e colaboradores, da Universidade Federal Fluminense e do Procordis, é um interessantíssimo estudo prospectivo em pacientes com infarto agudo do miocárdio submetidos à terapêutica trombolítica no qual os autores estabelecem uma relação entre variáveis clínicas e angiográficas e a mortalidade hospitalar.

O segundo Artigo Original, de Pinheiro e colaboradores, também da Universidade Federal Fluminense, mostra o comportamento farmacocinético e farmacodinâmico da digoxina administrada por via oral em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Os autores estudaram cuidadosamente os efeitos elétricos e contráteis desta droga sobre o ventrículo esquerdo e os relacionaram com a dose utilizada e com o nível plasmático da mesma. Trata-se sem dúvida nenhuma de um excelente trabalho de grande aplicação prática.

O terceiro Artigo Original, de Souza e colaboradores, do Hospital de Clínicas Rio Mar, nos traz a experiência deste grupo com a utilização do Teste de Inclinação ("Tilt test") no diagnóstico das síncope neurocardiogênicas. Método ainda pouco difundido entre os cardiologistas, este teste parece contribuir de maneira importante no diagnóstico etiológico sempre difícil das síncope. Como chamam a atenção os Drs. Paulo Alves e Ivan Maia no seu Editorial que acompanha este Artigo, é preciso compreender os mecanismos fisiopatológicos da síncope neurocardiogênica para que este teste possa ajudar o clínico dentro das suas verdadeiras possibilidades.

O último trabalho deste número é um Artigo de Atualização sobre o uso da Carnitina na Cardiologia, de Monteiro e Albanesi Filho, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Proteína relacionada com o metabolismo lipídico e com o processo oxidativo celular, a carnitina parece estar ligada a algumas patologias miocárdicas isquêmicas e não isquêmicas, havendo ainda algumas indicações de que poderia se constituir numa forma terapêutica destas patologias.

O Editor da Revista SOCERJ sente-se gratificado, e porque não dizer lisongeadado, em poder apresentar aos seus leitores este número repleto de excelentes artigos e que refletem a elevadíssima qualificação dos autores e pesquisadores do Estado do Rio de Janeiro.

Roberto Bassan

Já aconteceu:

- 1 - **Jornada Norte-Fluminense de Cardiologia da SOCERJ**, de 10 a 11 de novembro de 1995, em Itaperuna.
- 2 - **1º Congresso do Departamento de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da SOCERJ**, de 17 a 18 de novembro de 1995, no Rio de Janeiro.
- 3 - **2º Simpósio Internacional de Revascularização Miocárdica**, de 29 de novembro a 01 de dezembro de 1995, no Rio de Janeiro.

Irá acontecer:

- 1 - **XIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, de 08 a 11 de maio de 1996, no Hotel Intercontinental, no Rio de Janeiro.
- 2 - **12º Curso Avançado de Atualização em Doença Coronária**, sob a direção dos Drs. Roberto Bassan (RJ), José Geraldo de Castro Amino (RJ), Protásio Lemos da Luz (SP) e José Antonio Ramires (SP), de 20 a 21 de setembro de 1996, no Hotel Othon, em Salvador, Bahia.
- 3 - **52º Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia**, de 22 a 25 de setembro de 1996, no Centro de Convenções de Salvador, Bahia.

Notícias da SOCERJ

- 1 - Durante o XIII Congresso da SOCERJ (8 a 11 de maio de 1996) será realizada uma Assembleia Geral Extraordinária às 17:30h do dia 9 de maio de 1996 para aprovação de mudanças estatutárias.
- 2 - Ainda durante o XIII Congresso da SOCERJ, será realizada no dia 10 de maio de 1996 a eleição para a Diretoria da Sociedade para o biênio 1996-1998. O período de recebimento de inscrições de chapas será de 8 a 19 de abril de 1996 na sede da SOCERJ. Poderão votar e serem votados os sócios efetivos integralmente quites com anuidade pelo menos até o ano de 1995.

Artigo Original

DETERMINANTES DO PROGNÓSTICO INTRA-HOSPITALAR EM PACIENTES TRATADOS COM ESTREPTOQUINASE NA FASE AGUDA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO

Luiz José Martins Romêo Filho, Daniela de Araújo Martins Romêo, Claudia Galindo Soares, Marcos Vinícius O. Pinto, Sylvio Provenzano, Natan Chachamovitz, Júlio Chachamovitz, Paulo Carlos de Almeida, Salvador Borges Filho, Heraldo Victor. Niterói - RJ

RESUMO

Objetivo: Determinar o papel das variáveis clínicas e angiográficas que se relacionaram com a mortalidade hospitalar em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) submetidos à terapêutica trombolítica.

Métodos: Foram estudados prospectivamente 306 pacientes com IAM submetidos à trombólise com estreptoquinase(EQ). As variáveis analisadas foram idade, sexo, fatores de risco, infarto prévio, reperfusão clínica, reinfarto após EQ, tempo entre o início dos sintomas e a infusão da EQ (Δt -EQ), tempo entre o início dos sintomas e o pico plasmático da CK-MB (Δt -CK-MB), somatório do supra-desnívelamento do ST nas derivações envolvidas e sua queda em 50% após a infusão da EQ (Δt -ST), localização do IAM, patência coronariana, número de vasos com obstrução acima de 70%, grau de estenose residual da artéria relacionada com o IAM e função ventricular esquerda.

Resultados: Dentre as variáveis analisadas, a que mais influenciou a mortalidade foi a função ventricular, seguida da patência coronariana, do reinfarto e do infarto prévio. Influenciaram positivamente o prognóstico a fração de ejeção $\geq 50\%$ e a patência coronariana TIMI 2-3, enquanto o reinfarto e o infarto prévio influenciaram negativamente. Observou-se também que os pacientes que reperfundiram apresentaram mortalidade bem menor que os que não reperfundiram.

Conclusão: A função ventricular foi a variável que mais influenciou a mortalidade hospitalar em pacientes com IAM tratados com EQ, seguida da patência coronariana, do reinfarto e do infarto prévio. Assim, fração de ejeção $\geq 50\%$, patência coronariana TIMI 2-3 e ausência de reinfarto foram condições relacionadas com a redução da mortalidade, enquanto fração de ejeção $< 40\%$, patência coronariana TIMI 0-1 e presença de reinfarto foram condições relacionadas com seu aumento.

Palavras-chave: Infarto Agudo do Miocárdio, Trombolítico, Mortalidade.

SUMMARY: DETERMINANTS OF IN-HOSPITAL PROGNOSIS IN PATIENTS TREATED WITH STREPTOKINASE IN THE ACUTE PHASE OF MYOCARDIAL INFARCTION

Objective: To determine the relation of clinical and angiographic variables with hospital mortality in patients with acute myocardial infarction (AMI) submitted to thrombolytic therapy.

Methods: We prospectively studied 306 patients with AMI submitted to thrombolysis with streptokinase (SK). The following variables were analyzed: age, gender, risk factors, previous AMI, clinical evidence of reperfusion, reinfarction, time interval from symptom onset to SK infusion (Δt -SK), time interval from onset of SK infusion to plasma CK-MB peak level (Δt -CK-MB), time interval from onset of SK infusion to 50% reduction of sum of ST segment elevation (Δt -ST), AMI location, degree of culprit coronary artery residual stenosis, number of diseased coronary arteries, coronary artery patency and left ventricular function.

Results: Variables that mostly influenced hospital mortality were ventricular function, coronary artery patency, reinfarction and previous infarction. Left ventricular ejection fraction (EF) $\geq 50\%$ and TIMI 2-3 coronary artery patency influenced prognosis positively whereas reinfarction and previous infarction influenced negatively. Patients who achieved coronary artery reperfusion presented lower mortality than those who did not.

Conclusion: In patients with AMI treated with SK left ventricular function was the most significant variable related to hospital mortality followed by coronary patency, reinfarction, and previous infarction. Thus, EF $\geq 50\%$, TIMI 2-3 coronary artery patency and absence of reinfarction were conditions related to decreased hospital mortality whereas EF $< 40\%$, TIMI 0-1 coronary artery patency and reinfarction were conditions related to increased mortality.

Key words: Acute myocardial infarction, Thrombolytic therapy, Mortality.

Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Antônio Pedro / Universidade Federal Fluminense e Procordis -Niterói, Rio de Janeiro.

Recebido em: 03/12/95

Aceito em: 02/02/96

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos diversos estudos tem demonstrado o papel da terapêutica trombolítica na redução da mortalidade hospitalar no infarto agudo do miocárdio (IAM), inclusive comparando eficácia entre as diversas drogas⁽¹⁻⁷⁾. Estes mesmos estudos também demonstraram que variáveis clínicas e angiográficas identificam pacientes de maior ou menor risco de mortalidade. O presente trabalho procurou determinar que variáveis influenciam positiva e negativamente esta mortalidade em pacientes com IAM submetidos à terapêutica trombolítica.

MÉTODOS

De outubro de 1987 a outubro de 1993, estudou-se prospectivamente 306 pacientes que preenchiam critérios diagnósticos de infarto agudo do miocárdio (IAM), a saber: dor precordial prolongada, supra-desnívelamento transitório do segmento ST em 2 ou mais derivações do ECG e elevação enzimática transitória em até duas vezes o valor normal. Foram excluídos pacientes com mais de 75 anos até 1992 (a partir de quando não mais se limitou a idade), pacientes que chegaram ao hospital com mais de 6 horas até 1992 (e com mais de 12 horas no ano seguinte), pacientes com contraindicações ao uso de trombolíticos e aqueles que, mesmo usando trombolítico, não fizeram cinecoronariografia.

Considerou-se que houve reperfusão coronária do ponto de vista clínico quando existiam pelo menos 2 dos seguintes dados: cessação súbita da dor, arritmias de reperfusão, Δt -ST \leq 3 horas ou Δt -CK-MB \leq 12 horas (vide adiante).

Considerou-se que ocorreu reinfarto quando haviam duas das seguintes variáveis: volta da dor após sua melhora, reelevação do segmento ST no ECG e reelevação da CK-MB plasmática.

Definiu-se Δt -EQ como o tempo entre o início da dor e o início da infusão da estreptoquinase. Foram consideradas três faixas para o Δt -EQ no estudo: entre 0 e 3 horas, entre 3 e 6 horas e entre 6 e 12 horas.

Definiu-se Δt -ST como o tempo entre o início da infusão do trombolítico e a queda do supradesnível do segmento ST em pelo menos 50% nas derivações eletrocardiográficas envolvidas. Considerou-se reperfusão quando este tempo foi \leq 3 horas.

Definiu-se Δt -CK-MB como o tempo entre o início da infusão do trombolítico e a queda da curva plasmática da CK-MB. Considerou-se reperfusão quando a queda ocorreu num tempo \leq 12 horas.

Para a obtenção das variáveis a serem analisadas do ponto de vista prognóstico realizou-se uma anamnese rigorosa, eletrocardiogramas de 16 derivações (com V_3R , V_4R , V_7 , V_8) a cada 2 horas nas primeiras 12 horas

e a seguir de 6 em 6 horas até 72 horas e depois de 12 em 12 horas até a alta hospitalar, e dosagem da CK-MB plasmática a cada 2 horas até o pico máximo de concentração e de 6 em 6 horas até a normalização. Além disso, realizou-se estudo cinecoronariográfico no 4º ou 5º dia de evolução do IAM.

As variáveis estudadas na relação com a mortalidade hospitalar foram a idade, o sexo, os fatores de risco coronariano, a história de infarto prévio, a localização do IAM no ECG, a reperfusão coronária clínica, os intervalos Δt -ST, Δt -CK-MB e Δt -EQ, a patência e o grau de estenose da artéria culpada, o número de vasos coronarianos obstruídos e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (estes quatro últimos obtidos pelo cateterismo cardíaco). O grau de estenose residual foi considerado significativo quando havia 50% de obstrução do tronco da artéria coronária esquerda e 70% nas demais artérias coronárias, em qualquer de suas porções.

Para o cálculo do número de vasos coronarianos lesados considerou-se de forma unitária a artéria coronária direita e ramos, a artéria descendente anterior e ramos e a artéria circunflexa e ramos. As obstruções do tronco da artéria coronária esquerda foram consideradas lesões triarteriais.

A patência coronariana foi considerada conforme a classificação do estudo TIMI, sendo a artéria ocluída e a sub-ocluída (mas com mínimo fluxo anterógrado) considerada TIMI 0-1 e a patente e com bom fluxo TIMI 2-3.

A função ventricular esquerda foi avaliada através da medida da fração de ejeção (FE) pelo método de Snow⁽⁸⁾ em ventriculografia angiográfica, sendo os pacientes divididos em três grupos: grupo I, com FE \geq 50%, ventrículos normais ou disfunção leve; grupo II, com FE $<$ 50% mas \geq 40%, ou disfunção ventricular moderada; e grupo III, com FE $<$ 40% ou severa disfunção ventricular. Os dados obtidos foram analisados no Núcleo de Processamento de Dados da Universidade Federal Fluminense. Empregou-se o teste do Qui-quadrado para comparação de proporções e o risco relativo foi obtido pela comparação univariada.

RESULTADOS

Dos 306 pacientes estudados, 79% eram homens. A média de idade foi de $52,5 \pm 12$ anos, sendo que 78% tinham menos que 65 anos. A mortalidade intra-hospitalar foi de 7,5% e 12% para pacientes abaixo e acima de 65 anos, respectivamente, com uma mortalidade global de 8,8% (27 óbitos).

Os fatores de risco coronariano mais encontrados foram hipercolesterolemia (76%), fumo (72%), hipertensão (50%) e diabetes (23%), sendo que 11% eram concomitantemente diabéticos e hipertensos. Infarto prévio existia em 29% dos pacientes.

Em 78% dos casos a EQ foi administrada em até 3 horas do início da dor. Houve reperfusão clínica em 75% dos pacientes e reinfarto em 13% dos reperfundidos. O Δ t-CK-MB ocorreu até 12 horas em 91% e o Δ t-ST até 3 horas em 86%.

Quanto aos dados angiográficos, a patência coronariana (TIMI 2/3) foi documentada em 79% dos pacientes. Lesão residual maior que 70% ocorreu em 77% dos casos e em 47% a doença coronária era uniarterial.

A função ventricular foi normal ou com disfunção leve em 60% dos casos (grupo I), a disfunção foi moderada em 21% (grupo II) e severa em 19% (grupo III).

A tabela apresenta as variáveis relacionadas com a mortalidade hospitalar e os seus respectivos riscos relativos. As variáveis que apresentam risco relativo maior que 1 são aquelas relacionadas diretamente com a mortalidade (aumentam) enquanto as com risco relativo menor que 1 são inversamente relacionadas com a mortalidade (diminuem). As variáveis sexo, idade, fatores de risco, Δ t-ST, grau de estenose residual e localização do IAM não se relacionaram significativamente com a mortalidade intra-hospitalar.

Tabela

Variáveis que se relacionaram com o prognóstico intra-hospitalar e respectivo risco relativo (com intervalo de 95% de confiança) em 306 pacientes com infarto agudo do miocárdio

VARIÁVEL	X ²	p	RISCO RELATIVO
Fração de ejeção \geq 50%	98,22	p<0,001	0,17 (0,08-0,27)
Reinfarto	55,88	p<0,001	57,52 (7,64-433,07)
Patência coronariana TIMI 2-3	51,23	p<0,001	0,23 (0,11-0,34)
Δ t-CKMB \leq 12 horas	15,34	p<0,01	0,29 (0,19-0,34)
Nº de vasos lesados >1	9,30	p<0,01	9,98 (1,36-73,37)
Reperfusion Clínica	7,31	p<0,01	0,34 (0,15-0,77)
Infarto prévio	6,55	p<0,01	2,96 (1,29-6,82)
Δ t-EQ \leq 3 horas	6,22	p<0,01	0,36 (0,18-0,80)

DISCUSSÃO

Dentre os poucos trabalhos que procederam à determinação de variáveis que influenciam o prognóstico intra-hospitalar no IAM destacam-se os de Müller e col⁽⁹⁾, Simoons e col⁽¹⁰⁾, Nicolau e col⁽¹¹⁾ e Braunwald⁽¹²⁾.

Em nosso estudo, observamos uma maior mortalidade nas mulheres em comparação aos homens (14,8% contra 7,3%), corroborando dados da literatura^(13,14,15). Assim, no estudo GISSI-1⁽¹⁾ tivemos 18,5% de mortalidade nas mulheres contra 8,8% nos homens; no estudo ISIS-2⁽⁴⁾ observou-se 13,3% contra 7,9%, respectivamente. É ainda discutível os fatores que determinam a maior mortalidade entre as mulheres. Em nosso trabalho encontramos que as duas variáveis que estiveram significativamente relacionadas à maior mortalidade do sexo feminino foram a patência

coronariana e a idade: as mulheres apresentaram menor índice de patência TIMI 2-3 (p<0,01) e eram mais idosas que os homens (p<0,05).

Quanto à idade, nos pacientes com mais de 65 anos tivemos uma mortalidade de 12,2% contra 7,5% nos pacientes com menos de 65 anos. Na literatura também encontramos maior mortalidade intra-hospitalar nos idosos como visto nos estudos GISSI-1⁽¹⁾, ISIS-2⁽⁴⁾, ISIS-3⁽⁵⁾ e TIMI⁽¹⁶⁾, e nos estudos de Lew e col⁽¹⁷⁾ e Schmidt e col⁽¹⁸⁾. Com respaldo na literatura podemos dizer que é indiscutível o valor dos trombolíticos nos idosos, seja quando avaliado pela melhora da FE⁽¹⁹⁾, seja pela relação risco-benefício⁽²⁰⁾. Em nosso estudo observamos que os idosos morreram mais que os não idosos, entretanto, quando comparamos os pacientes idosos que não fizeram uso de trombolítico com os que usaram observamos uma menor mortalidade nestes últimos (p<0,05).

Quando analisamos a distribuição das variáveis deste estudo entre idosos e não idosos verificamos que a única que foi significativamente diferente entre estes dois grupos foi o número de vasos coronarianos lesados, uma vez que os pacientes idosos tinham mais lesões multiarteriais que os não idosos (p<0,001).

Em nosso material o infarto prévio ocorreu em 29% dos casos, taxa semelhante ao do estudo ASSET⁽²¹⁾, sendo

uma variável significativa na relação com a mortalidade hospitalar (p<0,001) e com risco relativo de 2,96. Pacientes com infarto prévio tiveram menor índice de patência coronariana TIMI 2-3 (p<0,05) e menor índice de reperfusão clínica (p<0,01) do que os sem infarto prévio, e tinham maior número de vasos coronarianos lesados (p<0,05).

Em relação ao Δ t-EQ (tempo entre o início dos sintomas e a aplicação da EQ) os dados da literatura são conflitantes: o estudo GISSI-1⁽¹⁾ tem mortalidade de 9,2% até a terceira hora e de 11,7% entre 3 e 6 horas; já o estudo ISIS-2⁽⁴⁾

encontrou mortalidade de 8,1% na primeira hora e 8,5% na quarta hora; por fim, o estudo ASSET⁽²¹⁾ mostrou mortalidade de 8,1% para os tratados até 3 horas e 6,5% para os tratados entre 3 e 5 horas. Nossa mortalidade foi de 7% para pacientes tratados até 3 horas e 12% para pacientes tratados com mais que 3 horas.

Os resultados do nosso estudo estão em acordo com os do GISSI-1 na fase intra-hospitalar, havendo relação entre a mortalidade e o tempo para infusão da EQ até 3 horas (p<0,01). A menor mortalidade até 3 horas do início da infusão da EQ foi relacionada à maior ocorrência de patência coronária TIMI 2-3 (p<0,001), maior incidência de reperfusão clínica (p<0,01), menor incidência de reinfarto (p<0,01), menor prevalência de multiarteriais (p<0,01) e grau de estenose residual menor que 70% (p<0,01).

A determinação do Δ t-CK-MB permitiu estabelecer uma

relação entre a recanalização coronária e a mortalidade ($p < 0,01$), sendo este resultado semelhante ao de outros autores⁽²²⁻²⁵⁾.

A reperfusão coronária pode ser aferida sob ponto de vista clínico e angiográfico⁽²⁶⁻²⁸⁾. A determinação não invasiva pode ser feita analisando sintomas (cessação da dor), dados de laboratório (Δt -CKMB) e eletrocardiográficos (Δt -ST e arritmias de reperfusão). Assim, consideramos como reperfundidos os pacientes que apresentaram duas das quatro variáveis anteriormente citadas. Deste modo, encontramos menor mortalidade entre os pacientes que reperfundiram que entre os não reperfundidos (5,9% contra 17,5%). Vale a pena mencionar que os pacientes reperfundidos apresentaram menor Δt -EQ, Δt -ST, Δt .CK.MB que os não reperfundidos. A menor mortalidade em nossa casuística entre os pacientes reperfundidos poderia ser imputada à maior taxa de patência coronariana TIMI 2-3 ($p < 0,001$), menor taxa de obstrução multiarterial e de estenose residual $> 70\%$ ($p < 0,01$) em relação aquelas observadas nos pacientes não reperfundidos. Da mesma forma, o infarto prévio eo infarto anterior foram mais frequentes entre os pacientes que não reperfundiram ($p < 0,001$), o que também poderia justificar sua maior mortalidade em relação aos que reperfundiram.

O reinfarto foi a variável que mais se relacionou diretamente com a mortalidade hospitalar, com risco relativo de 57,5%, confirmando achado de outros autores⁽²⁹⁾. Tivemos um total de 22 pacientes (13%) que reinfartaram, sendo mais frequente o reinfarto naqueles com infarto de parede anterior, nos pacientes idosos, nos do sexo feminino, naqueles com infarto prévio e nos com doença multivascular. Os pacientes com reinfarto tenderam a apresentar FE mais baixa, sendo que 85% tinham disfunção ventricular moderada ou severa e o restante disfunção leve.

Em nosso estudo encontramos maior mortalidade entre os infartos anteriores que entre os inferiores porém esta diferença não alcançou significância estatística. Outros autores encontraram diferença significativa entre estas mortalidades^(1,4,30) porém outro estudo menor não encontrou tal diferença⁽³¹⁾.

Analisando os parâmetros angiográficos verificamos que o grau de estenose residual da artéria coronária acometida não foi preditor importante para a mortalidade, corroborando os dados de Lefkowitz e col⁽³²⁾ e Wall e col⁽³³⁾ e contra os de Myers e col⁽³⁴⁾ e Schroeder e col⁽³⁵⁾.

Em relação ao número de artérias coronárias acometidas, verificamos que esta foi uma variável importante para o prognóstico, já que os pacientes multiarteriais tiveram significativa maior mortalidade intra-hospitalar que os uniarteriais (risco relativo = 9,98), sendo um parâmetro deletério para o prognóstico, corroborando dados de outros autores^(36,37). Por outro lado, a patência coronariana foi o segundo melhor preditor de bom prognóstico, com risco relativo de 0,23, o que também está de acordo com

outros estudos⁽³⁸⁻⁴²⁾.

A função sistólica ventricular esquerda, conforme avaliada pela FE, foi o melhor preditor da mortalidade hospitalar em nosso estudo, com risco relativo de 0,17, corroborando achados de outros autores⁽⁴³⁻⁴⁶⁾. Os pacientes com boa função ventricular mostraram geralmente patência coronariana TIMI 2-3, na maior parte das vezes eram uniarteriais, frequentemente apresentavam reperfusão clínica e de modo geral não tinham reinfarto nem infarto prévio. Em nosso estudo não foi possível demonstrar influência do sexo, idade, localização do IAM e grau da estenose residual sobre a função sistólica ventricular, observando-se, no entanto, que as mulheres e os pacientes idosos com infarto anterior apresentaram maior grau de disfunção ventricular que os demais.

Assim, demonstramos em nosso trabalho que os fatores que se relacionaram com menor mortalidade intra-hospitalar no IAM foram a FE $\geq 50\%$, a patência coronariana TIMI 2-3, a presença de reperfusão clínica, o Δt -CK-MB e o Δt -EQ. Por outro lado, o reinfarto, a doença coronária multiarterial e o infarto prévio foram fatores que se relacionaram com aumento desta mortalidade.

Agradecimentos: Professor Pedro Rodrigues pela análise estatística, Professoras Eliane Romêo e Terezinha Lakenau pela análise metodológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- GISSI-1 (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico). Effectiveness of Intravenous Thrombolytic Treatment in Acute Myocardial Infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
- 2- GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico). A Factorial Randomized Trial of Altplase versus Streptokinase and Heparin versus no Heparin among 12490 Patients with Acute Myocardial Infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
- 3 - ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) COLLABORATIVE GROUP. Randomized Trial of Intravenous Atenolol among 16027 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction. *Lancet* 1986; 2: 57-65.
- 4 - ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) COLLABORATIVE GROUP. Randomized Trial of Intravenous Streptokinase. Oral Aspirin, Both, or Neither among Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
- 5 - ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) COLLABORATIVE GROUP. Randomized Comparison of Streptokinase versus Tissue Plasminogen Activator versus Anistreplase and of Aspirine plus Heparine versus Aspirine

- Alone among 41299 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction. **Lancet** 1992; 339: 753-770.
- 6 - GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and t-PA in Occluded Coronary Arteries). An International Randomized Trial Comparing four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. The GUSTO Investigators. **New Engl J Med** 1993; 329: 673-682.
- 7 - GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and t-PA in Occluded Coronary Arteries). The effects of t-PA, Streptokinase, or Both on Coronary Artery Patency, Ventricular Function and Survival After Strategies Acute Myocardial Infarction. The GUSTO Investigators. **New Engl J Med** 1993; 329: 1615-1622.
- 8 - SNOW JA, BAKER LD, LESHINS SJ, MESSER JV. Validation of the Single Plane Cineangiographic Determination of Canine Left Ventricular Volume. II Left Ventricular Dilatation. **Fed Proc** 1969; 28: 517-520.
- 9 - MULLER DWM, TOPOL EJ, ELLIS SG, SIGMON KN, CALLIF RM e Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. **Am Heart J** 1991; 121: 1042-1049.
- 10 - SIMOONS ML, SERRUYS PW, van den BRAND M, RES J, VERHEUGT FW; et al, for the Working Group on Thrombolytic Therapy In Acute Myocardial Infarction of the Netherlands Interuniversity Cardiology Institute. Early Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction: Limitation of Infarct Size and Improved Survival. **J Am Coll Cardiol** 1986; 7: 717-728.
- 11 - NICOLAU JC, LORGA AM, BELLINI AJ, GARZON SAC, JACOB JLB, et al Estreptoquina-se Intra-venosa no Infarto Agudo do Miocárdio . **Arq Bras Cardiol.** 1988; 50: 87-91.
- 12 - BRAUNWALD E. Myocardial Reperfusion, Limitation of Infarct Size, Reduction of Left Ventricular Dysfunction, and Improved Survival. Should the Paradigm Be Expanded ? **Circulation** 1989; 79: 441-444.
- 13 - ISAM (Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction) STUDY GROUP. A Prospective Trial of Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction. Mortality, Morbidity, and Infarct Size at 21 days. **N Engl J Med** 1986; 314: 1465-1471.
- 14 - ICIN (Intracoronary Streptokinase Trial of the Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands); SERRUYS, P.W. et al. Preservation of Global and Regional Left Ventricular Function after Early Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction. **J Am Coll Cardiol**, 1986; 7: 717-728.
- 15 - IRS-2 (Invasive Reperfusion Study). BROCHIER, M.L. Intravenous Anisoylated Plasminogen Streptokinase Activator Complex versus Intravenous Streptokinase in Evolving Myocardial Infarction. **Drugs** 1987; 33: 140-145.
- 16 - CHAITMAN BR, THOMPSON B, WITTRY MD, STUMP D, HAMILTON WP. The use of t-PA for Acute Myocardial Infarction in the Elderly: Results from Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase I, Open Label Studies and the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Pilot Study. **J Am Coll Cardiol**, 1989; 14: 1159-1165.
- 17 - LEW AS, HOD H, CERCEK B, SHAM PK, GANZ W. Mortality and Morbidity Rates of Patients Older and Younger than 75 years with Acute Myocardial Infarction Treated with Intravenous Streptokinase. **Am J Cardiol** 1987; 59: 1-5.
- 18 - SCHMIDT WG, SHEEHAN FH, von ESSEN R, UEBIS R, EFFERT S. Evolution of Left Ventricular Function after Intracoronary Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. **Am J Cardiol** 1989; 63: 497-502.
- 19 - WHITE H, CROSS D, SCOTT M, NORRIS R. Comparison of Effects of Thrombolytic Therapy on Left Ventricular Function in Patients Over with Those Under 60 Years of Age. **Am J Cardiol** 1991; 67: 913-918.
- 20 - MÜLLER DWM, TOPOL EJ, ELLIS SG, SIGMON KN, LEE K, et al. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. **Am Heart J** 1991; 121: 1042-1049.
- 21 - ASSET (Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis) STUDY GROUP. WILCOX RG von der LIPPE G, OLSON CG, JENSEN G, SKENE AM, et al. Trial of t-PA for Mortality Reduction in Acute Myocardial Infarction. **Lancet** 1988; 2: 525-530.
- 22 - VATNER SF, BALG H, MANDERS WT, MAROKO PR. Effects of Coronary Artery Reperfusion on Myocardial Infarct Size Calculated from Creatine Kinase. **J Clin Invest.** 1978; 61: 1048-1067.
- 23 - FLETCHER AP, SHERRY S, ALKJAERSIG N, SMYRNITIS FE, JICK S. The Maintenance of a Sustained Thrombolytic State in Man: II. Clinical Observations on Patients with Myocardial Infarction and other Thromboembolic Disorders. **J Clin Invest.** 1959; 38: 1111-1119.
- 24 - LEWIS BS, GANZ W, LARAMER P, CERCEK D, HOD H, et al. Usefulness of a Rapid Initial Increase in Plasma Creatine Kinase Activity as a Marker of Reperfusion during Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction. **Am J Cardiol** 1988; 62: 20-24.
- 25 - ONG L, COROMILAS J, ZIMMERMAN J M, GREEN S, PADMANABHAN V, et al. Physiologically Based Model of Creatine Kinase- MB Release in Reperfusion of Acute Myocardial Infarction. **Am J Cardiol** 1989; 64: 11-15.
- 26 - LEWIS BS, LEW AS, GANZ W. Bedside Recognition of Coronary Artery Reperfusion during Thrombolytic Therapy. In.: CALIFF RM, MARK DB, WAGNER GS. **Acute Coronary Care and Thrombolytic Era.** Chicago, Year Book Medical Pub, 1988; 771.
- 27 - TOPOL EJ. Thrombolytic Intervention. In.: TOPOL EJ. **Text Book of Intervention Cardiology.** Philadelphia, W.B. Saunders, 1990: 954.

- 28 - TIMI-I(Thrombolysis in Myocardial Infarction)TRIAL, PHASE I. SHEEHAN FH, BRAUNWALD E, CARNNER P, DODGE H T, GORE J, et al. The Effect of Intravenous Thrombolytic Therapy on Left Ventricular Function: a Report on Tissue-type Plasminogen Activator and Streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI Phase I) Trial. *Circulation* 1987; 75: 817-829.
- 29 - OHMAN EM, CALIFF RM, TOPOL EJ, CANDELA R, ABBOTSMITH C, et al. TAMI Study Group. Consequences of Reocclusion after Successful Reperfusion Therapy in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1990; 82: 781-791.
- 30 - WWS-IV (Western Washington Intravenous Streptokinase Trial); KENNEDY JW, et al. The Western Washington Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction Randomized Trial. *Circulation* 1988; 77: 345-352.
- 31 - ISAM (Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction)STUDY GROUP; SCHROEDER R et al. A Prospective Placebo-controlled Double-blind Multicenter Trial of Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction (ISAM). Long Term Mortality and Morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 197-203.
- 32 - LEFKOWITZ C, PACE DP, GALLAGHER KP, BUDA AJ. The Effects of a Critical Stenosis on Myocardial Blood Flow, Ventricular Function, and Infarct Size after Coronary Reperfusion. *Circulation* 1988; 77: 915-926.
- 33 - WALL TC, MARK DB, CALIFF RM, COLLINS G, BURGESS R, et al. Prediction of Early Recurrent Myocardial Ischemia and Coronary Reocclusion after Successful Thrombolysis: A Qualitative and Quantitative Angiographic Study. *Am J Cardiol* 1989; 63: 423-428.
- 34 - MYERS DW, NOHARA R, ABENDSCHEIN DR, SAFITZ JE, SOBEL BE, et al. Compromise of Beneficial Effects of Reperfusion Myocardial Supplied by Vessels with Critical Residual Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1078-1086.
- 35 - SCHROEDER R, VOHRINGERH, LINDERER T, BIANINO G, BRUGGEMANN T, et al. Follow-up after Coronary Arterial Reperfusion with Intravenous Streptokinase in Relation to Residual Myocardial Infarct Artery Narrowings. *Am J Cardiol* 1985; 55: 313-317.
- 36 - GRINES CL, TOPOL EJ, CALIFF RM, STACK R, GEORGE B, et al. Prognostic Implications and Predictors of Enhanced Regional Wall Motion of the Noninfarct Zone after Thrombolysis and Angioplasty Therapy of Acute Myocardial Infarction: TAMI Study Group *Circulation* 1989; 80: 245-253.
- 37 - ABBOTSMITH C, TOPOL EJ, GEORGE BS, STACK RS, KEREIAKES DJ, et al. Fate of Patients with Acute Myocardial Infarction, with Patency of the Infarct-related Vessel Achieved with Successful Thrombolysis versus Rescue Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 770-778.
- 38 - KAAJA F. Intracoronary Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction. Report of a Prospective Randomized Trial. *N Engl J Med* 1983; 308: 1305-1311.
- 39 - Second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial. RENTROP KP et al. Serial Angiographic Assessment of Coronary Artery Obstruction and Collateral Flow in Acute Myocardial Infarction. Report. *Circulation* 1989; 80: 1166-1175.
- 40 - ROGERS WJ. Prospective Randomized Trial of Intravenous and Intracoronary Streptokinase in AMI. *Circulation* 1983; 68: 1051-1061.
- 41 - ALDERMAN EL. Randomized Comparison of Intravenous versus Intracoronary Streptokinase for Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54: 14-19.
- 42 - PRIMI (Pro-urokinase in Myocardial Infarction) TRIAL STUDY GROUP. Randomized Double-blind Trial of Recombinant Pro-urokinase against Streptokinase in Acute Myocardial Infarction. *Lancet*, 1989; 1: 863-868.
- 43 - RENTROP KP, FEITF, SHERMAN W, STECYP, HOSAT S, et al. Late Thrombolytic Therapy Preserves Left Ventricular Function in Patients with Collateralized Total Coronary Occlusion. Primary End-point Findings of the Second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 58-64.
- 44 - SHEEHAN FH, DOERR R, SCHMIDT WG, BOLSON EL, UEBIS R, et al. Early Recovery of Left Ventricular Function after Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction: an Important Determinant of Survival. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 289-300.
- 45 - WHITE HD, NORRIS RM, BROWN MA, BRANDT PWT, WITLOCK RM, et al. Left Ventricular End-Systolic Volume as the Major Determinant of Survival after Recovery from Myocardial Infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51.
- 46 - GADSBOLL N, HOILUND-CARLSEN PF, BADSBERG JH, MARVING J, LONGBORG-JENSEN H, et al. Ventricular Volumes in Recovery Phase after Myocardial Infarction: Relation to Infarct Location, Left Ventricular Function and One-year Cardiac Mortality. *Eur Heart J* 1990; 11: 791-799.

Artigo Original

ESTUDO DA FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA DIGOXINA COM CONCLUSÕES OBJETIVAS PARA A PRÁTICA MÉDICA.

Luiz Augusto de Freitas Pinheiro, Jovita Gomes Pinheiro, Sidney Gomes, Eduardo Nani, Carlos Augusto Cardozo de Faria, Heraldo José Viter, Jorge Mendonça, Claudio Tinoco Mesquita, Serafim Gomes de Sá Jr., Raul Carlos Pareto Jr.

Niterói - RJ

RESUMO

OBJETIVO: Estudar a farmacocinética e a farmacodinâmica da digoxina para permitir o seu uso apropriado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Foram estudados 26 pacientes: 19 sob regime ambulatorial (Grupo 1 = G-1) e 7 hospitalizados (Grupo 2 = G-2), todos com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e usando digoxina. Os pacientes do G-1 foram submetidos a 3 avaliações: Exame 1 (Ex-1): 6 horas após uso oral matinal da digoxina; Exame 2 (Ex-2): após 6 semanas sem uso do fármaco; Exame 3 (Ex-3): no mesmo dia do Ex-2, 6 horas após uso oral de 0,75 mg de digoxina. Os pacientes do G-2 foram submetidos ao mesmo procedimento do Ex-1 do G-1, sendo que o Ex-2 foi realizado 10 dias após Ex-1. Nos 3 exames foram avaliados a digoxinemia (apenas realizando variação da posologia de acordo com a digoxinemia obtida no Ex-1). Nos 3 exames foram avaliados a digoxinemia, o índice de sístole eletromecânica (ISEM) através da ecodopplercardiografia, a frequência cardíaca (FC) e o QT corrigido (QTc). **RESULTADOS:** No G-1, para uma posologia média de digoxina de 0,20 mg/dia, a digoxinemia média no Ex-1 foi de 1,17 ng/ml. No Ex-2 a digoxinemia média foi de 0,05 ng/ml e no Ex-3 de 1,36 ng/ml. O ISEM e o QTc aumentaram significativamente ($p < 0,05$) entre o Ex-1 e o Ex-2 e o ISEM encurtou no Ex-3. A FC aumentou significativamente ($p < 0,05$) no Ex-2 e não variou desse para o Ex-3. No G-2, a digoxinemia média no Ex-1 foi de 2,01 ng/ml para uma posologia diária média de 0,19 mg. Nesse grupo só puderam ser analisados 4 pacientes. Em 2, o aumento da posologia da digoxina acompanhou-se de diminuição do ISEM e do QTc e nos outros dois a diminuição da posologia determinou aumento do ISEM e do QTc. A FC praticamente não se alterou. **CONCLUSÕES:** A ação inotrópica da digoxina foi bem avaliada pelo ISEM e, principalmente, pelo QTc e a cronotrópica pela FC. A ação inotrópica positiva da digoxina ocorreu tanto na administração aguda quanto na crônica porém a cronotrópica negativa só foi demonstrada no uso crônico. Para digitalização aguda oral, 0,75 mg de digoxina são suficientes. Pacientes idosos, com pouca massa muscular, pobre atividade física e/ou insuficiência renal crônica, devem ter a dose de digoxina reduzida em até 50%. Para uma mesma posologia oral, os pacientes internados tiveram digoxinemias duas vezes superior aos ambulatoriais.

Palavras Chave: Digoxina, Digitalis, Insuficiência Cardíaca.

SUMMARY: STUDY OF PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF DIGOXIN WITH OBJECTIVE CONCLUSIONS FOR MEDICAL PRACTICE.

AIM: To study the pharmacokinetics and pharmacodynamics of digoxin to allow its appropriate use in patients with congestive heart failure. **METHODS:** Twenty-six patients were studied: 19 as outpatients (group 1 = G-1) and 7 in the hospital (group 2 = G-2), all with congestive heart failure and in use of digoxin. Patients in G-1 were evaluated as follows: Exam 1 (Ex-1): 6 h after morning oral use of digoxin; Exam 2 (Ex-2): after 6 weeks without use of digoxin; Exam 3 (Ex-3): in the same day of Ex-2 but 6 h after oral use of single dose of 0.75 mg of digoxin. Patients in G-2 were submitted to the same procedures of Ex-1 in G-1, but Ex-2 was performed 10 days after Ex-1 without withholding the daily dose of digoxin (only adjusting the dose accordingly to the digoxin plasma level determined on Ex-1). In all 3 exams, patients were submitted to evaluation of electro-mechanic systolic interval index (ISEM) by echodopplercardiography, heart rate (FC) and corrected QT interval (QTc). **RESULTS:** In G-1, for a mean dose of digoxin of 0.20 mg/day, mean digoxin plasma level was 1.17 ng/ml. In Ex-2 mean digoxin plasma level was 0.05 ng/ml and in Ex-3 it was 1.36 ng/ml. ISEM and QTc increased significantly ($p < 0.05$) between Ex-1 and Ex-2 and ISEM shortened in Ex-3. FC increased significantly ($p < 0.05$) in Ex-2 but did not change in Ex-3. In G-2, mean digoxin plasma level in Ex-1 was 2.01 ng/ml for a mean digoxin dose of 0.19 mg. Only 4 patients could be studied in this group. In 2 patients the increase in the dose of digoxin was followed by shortening of ISEM and QTc and in the other 2 the decrease in the dose determined an increase in ISEM and QTc. FC did not change. **CONCLUSIONS:** The inotropic property of digoxin was adequately evaluated by ISEM and QTc and the chronotropic property by FC. Positive inotropism occurred both in acute and chronic use of digoxin but negative chronotropism was depicted only in chronic use. For acute oral digitalization, 0.75 mg of digoxin seems appropriate. For older patients, with reduced muscle mass, reduced physical activity and/or chronic renal failure, digoxin dose should be reduced up to 50%. For the same oral dose, hospitalized patients had digoxin plasma levels 2-fold higher than outpatients.

Key Words: Digoxin, Digitalis, Heart Failure.

Hospital Universitário Antônio Pedro, Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

Endereço para correspondência:
Dr. Luiz Augusto de Freitas Pinheiro
Rua Cel. Moreira César, 229 - sala 1717 - Icaraí - Niterói - RJ - CEP 24230-052.

Recebido em: 10/10/95

Aceito em: 26/01/96

INTRODUÇÃO

O coração normal varia a sua contratilidade de acordo com as necessidades fisiológicas. O miocárdio insuficiente também procura agir da mesma forma. Existem vários mecanismos de adaptação, porém o mais imediato e eficiente é a estimulação simpática. Quando, no coração doente, todos os mecanismos utilizados não são suficientes para modificar a fibra no sentido de produzir melhor desempenho contrátil, a insuficiência miocárdica, então latente, se torna evidente. Para auxiliar a contratilidade da fibra em tal situação, existem hoje vários fármacos denominados inotrópicos positivos. Entre eles, o mais antigo é a digital que também possui ação cronotrópica e dromotrópica negativas, quando cronicamente utilizada. Embora secularmente conhecidos e utilizados como venenos por egípcios, fenícios, chineses, etc, a digital e outros glicosídeos afins passaram a ter aplicação na medicina a partir de 1785 quando William Withering, em seu famoso livro intitulado "Uma Descrição da Dedaleira e Alguns dos Seus Usos Médicos, com Observações Práticas Sobre a Hidropsia e Outras Doenças", observou que "a Digitalis purpurea tinha o poder de movimentar o coração a níveis ainda não observados com qualquer outro medicamento^(1,2).

Apesar de serem medicamentos utilizados há mais de 200 anos, alguns aspectos da farmacocinética e farmacodinâmica dos compostos digitálicos só foram bem estudados e entendidos nas três últimas décadas com o aprimoramento de técnicas para as dosagens séricas por radioimunoensaio ou imunoensaio por fluorescência ou enzimático^(3,4,5). Da mesma forma, a avaliação da ação inotrópica positiva sobre o miocárdio e a resposta hemodinâmica do coração sadio e doente só se tornaram conhecidas nas últimas décadas⁽⁶⁻¹⁴⁾. Embora existam mais de 300 cardiotônicos digitálicos ou afins conhecidos, no Brasil praticamente só se dispõe do Lanatosídeo C para administração parenteral e da digitoxina e da digoxina para uso oral.

O presente estudo procurou determinar o comportamento farmacocinético e farmacodinâmico da digoxina administrada por via oral em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva como parte de uma investigação mais ampla apresentada recentemente como Tese na Universidade Federal Fluminense⁽¹⁴⁾.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram analisados 26 pacientes, sendo 19 (73%) acompanhados sob regime ambulatorial e 7 (27%) hospitalizados, todos com história clínica de insuficiência cardíaca congestiva, que ao entrarem no estudo preencheram ainda os seguintes critérios: 1) estavam todos em ritmo sinusal; 2) estavam todos em uso de

digoxina, com digoxinemias situadas entre 0,5 e 2,25 ng/ml; 3) não haviam sofrido infarto agudo do miocárdio (IAM) nos 6 meses precedentes ao início do estudo; 4) os pacientes ambulatoriais estavam compensados há, pelo menos, 6 meses.

Por sua própria origem, os pacientes foram divididos em dois grupos:

Grupo 1 (G - 1): pacientes estudados ambulatorialmente;
Grupo 2 (G - 2): pacientes estudados durante hospitalização;

GRUPO 1 - PACIENTES AMBULATORIAIS: constituído por 19 pacientes (12 homens, idade: 40 a 79 anos, média = 63,1). Sete pacientes tinham cardiopatia isquêmica (5 com infarto prévio), 5 tinham miocardiopatia dilatada (3 de etiologia alcoólica), 1 tinha insuficiência aórtica moderada, 1 tinha comunicação inter-ventricular com hipertensão pulmonar e 2 tinham diabetes mellitus sem cardiopatia aparente.

Os pacientes deste grupo foram submetidos a 3 avaliações: o Exame 1 (Ex-1) era realizado quando em uso crônico da digoxina por via oral, aproximadamente 6 horas após sua ingestão matinal, com o paciente em jejum, correspondendo ao período de máxima ação inotrópica positiva^(8,9,12). Além do exame clínico, eletrocardiográfico e ecocardiográfico, também era colhida amostra de sangue para medida do nível plasmático de digoxina. Todos os pacientes permaneceram em repouso no leito por um período de 2 horas antes da avaliação clínica e laboratorial, evitando que a atividade muscular contribuisse para minimizar os níveis séricos da digoxina¹². O fármaco foi dosado no soro pelo método de Análise Imunoenzimática Fluorométrica - STRATUS (Baxter Diagnostics Inc), que se baseia em uma metodologia de saturação sequencial. O controle de qualidade foi realizado frequentemente, ora usando substâncias do próprio fabricante, ora utilizando soros de pessoas normais livres do uso de qualquer medicamento. Após esclarecimento aos pacientes, e com consentimento verbal prévio dos mesmos, a digoxina foi suspensa em todos por um período previamente estabelecido de 42 dias (6 semanas). Entretanto, todos permaneceram sob vigilância periódica com 10 a 15 dias de intervalo.

O Exame 2 (Ex-2), sem uso de digoxina, foi realizado após vencido o prazo previamente estabelecido ou antes, em caso de piora clínica evidente do paciente, no período matinal, entre 6:00 e 9:00h, sendo repetidos os mesmos procedimentos do Ex-1.

Terminado o Ex-2, todos os pacientes receberam 0,75 mg de digoxina (3 comprimidos de 0,25 mg) por via oral. Seis horas após, todos foram submetidos a novo exame físico, ecocardiograma e colheita de amostra de sangue para a dosagem da digoxina sérica, constituindo-se esses procedimentos no que denominamos Exame 3 (Ex-3). Também, todos os pacientes observaram repouso

prévio de 2 horas.

Avaliou-se a farmacodinâmica da digoxina por sua ação inotrópica positiva no miocárdio, através da medida do índice de Sístole Eletromecânica (ISEM) e do QT corrigido para a frequência cardíaca (QTc), e pela ação cronotrópica negativa através da variação da frequência cardíaca (FC).

O ecocardiograma uni e bidimensional permitiu a avaliação dos diâmetros cavitários e contratilidade ventricular enquanto o Doppler estudou o fluxo nas cavidades e permitiu medir os intervalos sistólicos e diastólicos do ventrículo esquerdo⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

A sístole eletromecânica (SEM) foi avaliada utilizando-se o fluxograma Doppler da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) medida desde o início do QRS do ECG até a marcação do fechamento da válvula aórtica pelo Doppler. Essa medida, corrigida para a FC, resulta no ISEM, de acordo com a seguinte fórmula⁽¹⁸⁾.

- Homens: ISEM = SEM + (2,1 x FC)

- Mulheres: ISEM = SEM + (2,0 x FC)

A FC utilizada foi a média de 10 medidas fornecidas pelo aparelho durante a realização do ecocardiograma. Mediu-se o QTc de acordo com Tranchesi⁽¹⁹⁾, utilizando-se a equação de Bazzet:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{R-R'}}$$

onde R-R' é a duração de um ciclo cardíaco.

GRUPO 2 - PACIENTES HOSPITALIZADOS:

constituído por sete pacientes (4 homens, idade: 31 a 68 anos, média = 49,3). Três pacientes tinham miocardiopatia dilatada (alcoólica em 1), três tinham cardiopatia isquêmica (2 com infarto prévio) e 1 tinha comunicação interventricular. Todos os pacientes desse grupo haviam se internado com insuficiência cardíaca congestiva em classe funcional IV (NYHA), porém ao entrarem no estudo três estavam em classe III e dois em classe II.

Todos os pacientes tiveram os mesmos procedimentos do Ex-1 do G - 1. Entretanto, de modo diferente do G - I, a digoxina não foi suspensa até o Ex-2, o qual foi realizado 10 dias após. Entre o Ex-1 e o Ex-2 a posologia do fármaco foi simplesmente alterada, para mais ou para menos, de acordo com a digoxinemia encontrada no Ex-1. Portanto, também diferentemente do Ex-2 do G-1, os pacientes tiveram todos os procedimentos realizados 6 horas após a ingestão matinal da digoxina. Consequentemente, como não houve supressão do fármaco nesse sub-grupo, não ocorreu a fase do Ex-3.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados médios das variáveis obtidos nas diversas fases do estudo foram comparados entre si utilizando-

se o teste paramétrico t de Student.

Nas comparações de variáveis de dados de momentos distintos foi utilizada análise de variância, com aplicação do teste F de Brieger. Quando o seu valor foi significativo, aplicou-se o teste de Tukey para comparação das médias aritméticas, com o objetivo de verificar as diferenças significativas⁽²⁰⁾.

RESULTADOS

As Tabelas I, II e III demonstram a duração de uso de digoxina, a dose média e as digoxinemias médias nas 3 fases do estudo, assim como as alterações hemodinâmicas e eletrocardiográficas dos pacientes do G - I e do G - II. Todos os pacientes do estudo usavam diuréticos, enquanto inibidores da ECA eram usados por 12 pacientes (63%) do G-1 e por todos do G-2. O tempo médio de uso da digoxina nos dois grupos foi de 3 anos. No G -1 a digoxinemia média no Ex-1 foi de 1,17 ng/ml para uma posologia média do medicamento de 0,20 mg/dia. (Tabela I). Estratificou-se esse grupo, pelo Ex-1, em dois sub-grupos: um usando 0,25 mg/dia de digoxina (11 pacientes) e outro usando 0,125 mg/dia (8pacientes). Os pacientes em uso de 0,25 mg/dia tiveram uma média de idade bem inferior (57 vs 71 anos) e um peso superior (64 vs 58 kg). A digoxinemia média do grupo de 0,25 mg/dia foi de 1,23 ng/ml e a do grupo de 0,125 mg/dia foi de 1,07 ng/ml. Ressalte-se que entre os pacientes em uso de 0,125 mg/dia de digoxina haviam dois com insuficiência renal crônica. No Ex-2 (sem digoxina) a digoxinemia média foi de 0,05 ng/ml, isso devido a que 5 pacientes apresentaram níveis séricos entre 0,10 e 0,20 ng/ml. Nos outros 14, a digoxinemia foi zero. No Ex-3, a digoxinemia média foi de 1,36 ng/ml. Nessa etapa, 18 pacientes alcançaram níveis terapêuticos do fármaco (entre 0,85 e 1,78 ng/ml), sendo que apenas um teve nível sérico de 2,83 ng/ml. Tratava-se de paciente com 77 anos, com pouca massa muscular (peso: 47,8 kg e superfície corporal: 1,47 m²), sem atividade física e padecendo de insuficiência renal crônica. No Ex-1 esse paciente, usando apenas 0,125 mg/dia, apresentou digoxinemia de 1,84 ng/ml.

TABELA I

Tempo médio de uso de Digoxina, dose média, e níveis plasmáticos médios nos 19 pacientes do Grupo 1

Tempo médio de uso (anos)	Dose (mg/dia)	Digoxinemia (ng/ml)		
		Ex - 1	Ex - 2	Ex - 3
3	0,20	1,17	0,05	1,36

A tabela II nos mostra a avaliação da ação inotrópica e cronotrópica da digoxina, pela consolidação dos dados de ISEM, QTc e FC dos 19 pacientes que constituíram o G - 1.

No G - 2, a digoxinemia média no Ex-1 foi de 2,01 ng/ml para uma posologia média de 0,19 mg/dia.

TABELA II

Valores médios do Índice de Sístole Eletromecânica (ISEM), da frequência cardíaca (FC) e do intervalo QT corrigido (QTc) nos 19 pacientes do Grupo 1

ISEM (ms)			FC (bpm)			QTc (ms)	
Ex -1	Ex -2	Ex -3	Ex -1	Ex -2	Ex -3	Ex -1	Ex -2
542 (6,41)	(*) 568 (6,27)	(*) 550 (5,59)	65 (2,28)	(*) 72 (2,33)	71 (2,62)	411 (9,00)	442 (7,66)

Valores entre parenteses = erro padrão da média; (*) p<0,05

Nesse grupo, três pacientes foram excluídos do estudo da ação inotrópica e cronotrópica do fármaco de acordo com as variações dos níveis séricos (um por não estar usando digoxina quando se internou, outro por apresentar níveis normais no Ex-1, não havendo necessidade de variar a posologia do medicamento, e outro que fez uso irregular da medicação entre Ex-1 e Ex-2). Assim, o estudo da ação inotrópica e cronotrópica da digoxina no G - 2 resumiu-se a quatro pacientes (Tabela III). Em dois houve aumento da digoxinemia e diminuição do ISEM e do QTc, com o aumento da posologia e nos outros dois ocorreu o inverso. A FC praticamente não se modificou. Não se realizou avaliação estatística tendo em vista o número reduzido de casos.

TABELA III

Tempo médio de uso de Digoxina, dose média, níveis plasmáticos médios e valores médios do Índice de Sístole Eletromecânica (ISEM), da frequência cardíaca (FC) e do intervalo QT corrigido (QTc) nos 7 pacientes do Grupo 2 (3 pacientes não tinham todas as informações, vide texto)

Tempo médio de uso (anos)	Dose (mg/dia)		Digoxinemia (ng/ml)		ISEM (ms)		FC (bpm)		QTc (ms)	
	Ex -1	Ex -2	Ex -1	Ex -2	Ex -1	Ex -2	Ex -1	Ex -2	Ex -1	Ex -2
3	0,19	0,21	2,01	1,74	538	540	91	88	463	438

DISCUSSÃO

A digoxina é um glicosídeo cardioativo retirado exclusivamente das folhas da *Digitalis lanata*, planta encontrada, principalmente, na Europa Central e Oriental⁽²¹⁾. A absorção entérica das formulações líquidas é de praticamente 100%, enquanto para os comprimidos oscila em torno de 75%⁽²²⁾. Segundo Sanders e col⁽¹⁾ e Lewis⁽¹²⁾ o nível plasmático máximo é alcançado em 3 horas e seu efeito inotrópico positivo máximo produz-se dentro de 4 a 8 horas, razão pela qual escolhemos o tempo médio de 6 horas após a ingestão do medicamento para a sua dosagem sérica e para a realização de exames que determinassem a sua atuação no miocárdio. A digoxina é eliminada do organismo preferencialmente pelos rins, sendo que no máximo 14% são eliminados

por vias extra-renais, principalmente a digestiva^(1,9,23). Os pacientes com função renal normal perdem cerca de 33% de suas reservas orgânicas diariamente. Assim, a meia-vida da digoxina é curta, em torno de 36h em média⁽⁹⁾, e numa digitalização progressiva de 24/24h alcança 99% do platô de equilíbrio em 5 meias-vidas, ou seja, 180h (7 a 8 dias). As reservas corporais totais eficazes de digoxina variam de 0,50 a 1,50 mg, que correspondem a uma digoxinemia entre 0,80 ng/ml a 2,25 ng/ml^(9,24).

No presente trabalho incluímos pacientes com dosagens séricas de digoxina inferiores a 0,80

ng/ml e iguais ou superiores a 0,59 ng/ml (média 0,67 ng/ml) por já haveremos comprovado em outro estudo⁽¹⁴⁾ a sua eficácia em produzir efeito inotrópico positivo, e também porque Hoffman e Bigger Jr⁽²⁾ consideram que níveis superiores a 0,50 ng/ml sejam eficientes. A ação inotrópica do fármaco tem sido avaliada pelas alterações produzidas nos intervalos de tempos sistólicos corrigidos para a frequência cardíaca. Dessa forma, pode-se utilizar o ISEM (já descrito), o índice do período de pré-ejeção e o índice do tempo de ejeção. Em nosso estudo usamos o ISEM e o QTc por serem índices muito aplicados na literatura na avaliação da ação inotrópica miocárdica^(2,12,25) e a FC para a ação cronotrópica^(12,26,27). O tempo médio de uso prévio da digoxina (3 anos) foi semelhante ao de outros estudos, como os de Duhme e col⁽²⁸⁾ e Fleg e col⁽²⁹⁾. O pré-requisito de ausência de infarto agudo do miocárdio e de estarem os pacientes ambulatoriais compensados há pelo menos 6 meses, prendeu-se ao fato de impedir que outros fatores interferissem nos resultados. Da mesma forma, estipulou-se o tempo de 6 semanas sem o fármaco (Ex-2) para se

ter segurança de sua total eliminação do organismo, tendo em vista a meia-vida tecidual ser superior à plasmática (em torno de 44h)^(1,30) e de haveremos incluído alguns pacientes com

insuficiência renal crônica, o que também dificulta a sua eliminação. A digoxinemia média de 1,17 ng/ml para uma posologia média do medicamento de 0,20 mg/dia, encontrada no Ex-1 dos pacientes do G - 1, foi semelhante à citada na literatura^(3,24,29), o que comprova a acurabilidade dos exames realizados em nosso laboratório.

Ao se comparar, no G - 1, onze pacientes em uso de 0,25 mg/dia de digoxina com oito em uso de 0,125 mg/dia observou-se que as digoxinemias foram semelhantes (1,23 ng/ml e 1,07 ng/ml, respectivamente). Os pacientes com a metade da posologia eram mais idosos, tinham menor peso corporal e dois deles apresentavam diagnóstico de insuficiência renal crônica. Esses dados confirmam os da literatura de que estes indivíduos necessitam posologias menores da digoxina para obterem bons resultados^(8,31,32,33). Em particular, os

pacientes com insuficiência renal devem ser cautelosamente avaliados pois, por essa via, são eliminados mais de 85% do fármaco e não há vias alternativas adequadas para excreção ou metabolismo do mesmo. Quanto mais grave for a insuficiência renal, maior será a vida média do medicamento, determinando níveis séricos mais elevados e maior reserva corporal, podendo levar à intoxicação digitalica. Dessa forma, as doses diárias da digoxina deverão ser reduzidas em presença de comprometimento da função renal. Segundo Marcus⁹ a dose de manutenção deverá ser reduzida em 50% quando os níveis séricos de creatinina estiverem entre 3 e 5 mg%, e em 75% quando estiverem acima de 5 mg%. Entretanto, como a relação entre a depuração da creatinina e os níveis séricos da mesma não é linear, poderá haver comprometimento da filtração glomerular, com significativa queda de depuração da creatinina mas sem aumento importante da creatinina sérica. Como a depuração da digoxina é proporcional à depuração da creatinina, Lewis⁽¹²⁾ aconselha que, quando a depuração da creatinina estiver acima de 20 ml/min a dose de manutenção da digoxina deve ser de 0,25 mg/dia; quando abaixo de 20 ml/min. a dose deverá ser reduzida em 50%. Nessas circunstâncias, a digitalização deverá ser acompanhada pela avaliação frequente dos níveis séricos do fármaco porém, como existem relatos de intoxicação digitalica com digoxinemias dentro de valores normais, a avaliação clínica reveste-se de fundamental importância⁽³⁴⁾.

Ao compararmos os Ex-1 do G -1 e G - 2, observamos que para uma posologia média diária semelhante (0,20 e 0,19 mg, respectivamente) obtivemos digoxinemia média no G -2 quase o dobro da do G - 1 (1,17 e 2,01 ng/ml, respectivamente) (Tabelas I e III). Isso, seguramente, se deve a múltiplos fatores comuns aos pacientes internados: ingestão mais correta do medicamento, maior gravidade da insuficiência cardíaca determinando menor excreção renal do mesmo, menor fixação da digoxina à musculatura esquelética consequente a um repouso mais rigoroso, etc.

A constatação de que 5 pacientes do G -1 no Ex-2 (sem digoxina) apresentaram digoxinemias entre 0,1 e 0,28 ng/ml pode ser explicada pela limitação do próprio método (que admite que dosagens séricas do medicamento de até 0,3 ng/ml podem ser consideradas iguais a zero), ou à existência de substâncias circulantes genericamente chamadas de "substâncias imunorreativas digoxina-símiles (SIDS)" capazes de produzir reações cruzadas nos vários testes, superestimando resultados, segundo conclusões de Cook e col⁽³⁵⁾. Têm sido observado SIDS no sangue de pacientes com insuficiência renal ou hepática, de recém-nascidos, de mulheres no 3º trimestre de gravidez, do cordão umbilical e até de pessoas normais^(36,37). Graves e col⁽³⁶⁾ sugerem, para reduzir em até 90% a presença de SIDS nas amostras de soro a serem analisadas, que se

tomem algumas medidas tais como o prolongamento do tempo de incubação do material ou a sua ultrafiltração. Ao compararmos as digoxinemias médias do Ex-1 com o Ex-3 do G -1 observamos que as mesmas são semelhantes e eficazes (1,17 e 1,36 ng/ml, respectivamente), sendo que apenas 1 paciente apresentou dosagem sérica acima de valores considerados ideais no Ex-3. Tratava-se de paciente idoso, com baixo peso, pouca massa muscular, com insuficiência renal crônica e reduzida atividade física. Assim, pode-se afirmar que 0,75 mg de digoxina VO, em dose única, são suficientes para digitalização aguda de pessoas adultas, com peso, massa muscular e função renal normais e razoável atividade física. Como a eliminação do fármaco encontra-se em torno de 33% nas 24h é fácil concluir que, nessas circunstâncias, a dose de manutenção ideal será de 0,25 mg por dia VO. Para os idosos, acamados, com insuficiência renal crônica e pouca massa muscular poder-se-á reduzir a posologia em 50%, tendo em vista que entre 8 pacientes usando 0,125 mg por dia a digoxinemia média foi de 1,07 ng/ml.

A avaliação da ação inotrópica positiva do fármaco foi inferida pela observação do comportamento do ISEM no Ex-1, Ex-2 e Ex-3 e do QTc no Ex-1 e Ex-2. (Tabelas II e III). No Grupo 1, o ISEM médio alongou de maneira significativa do Ex-1 para o Ex-2 e encurtou deste para o Ex-3 ($p < 0,05$), não se modificando significativamente entre o Ex-1 e o Ex-3. (Tabela II). Esses achados demonstram claramente a ação inotrópica positiva da digoxina exercida tanto no seu uso crônico quanto quando agudamente administrada. Comparando-se paciente por paciente do Grupo 1, observou-se que entre os exames 1 e 2, dezoito alongaram o ISEM como esperado, e apenas um o encurtou. Esse paciente teve seu Ex-2 realizado em plena crise de edema de pulmão, o que pode ter influenciado no resultado. Entre os exames 2 e 3, dezessete pacientes encurtaram o ISEM e em dois o mesmo ficou praticamente inalterado. O QTc também alongou significativamente ($p < 0,01$) do Ex-1 para o Ex-2 não só na média (Tabela II) como individualmente em todos os 19 pacientes. Assim, o QTc mostrou-se um excelente indicador da ação inotrópica positiva da digoxina, com a vantagem de ser o ECG um exame de mais fácil execução, menos oneroso e com resultado imediato.

A ação cronotrópica negativa do fármaco foi inferida pela diminuição da FC em uso do mesmo. No Grupo 1, entre o Ex-1 e o Ex-2, a FC aumentou significativamente ($p < 0,05$), não variou entre o Ex-2 e o Ex-3 e foi significativamente menor no Ex-1 em relação ao Ex-3 ($p < 0,05$) (tabela II). Esses dados nos mostram a ação cronotrópica negativa da digoxina em uso crônico em pacientes em ritmo sinusal porém deixam também claro que não houve a mesma ação na digitalização aguda (0,75 mg VO).

A importante ação cronotrópica negativa da digoxina e outros compostos digitálicos em pacientes com fibrilação atrial e alta frequência ventricular, com ou sem insuficiência cardíaca, é sobejamente conhecida e confirmada há vários anos^(12,26). Também os pacientes em ritmo sinusal têm sua FC diminuída quando cronicamente digitalizados^(10,38), e nossos resultados confirmaram este fato. Entretanto, também de acordo com nossos achados, a diminuição consistente e significativa da FC nas primeiras 6h após administração aguda da digoxina, ou outros compostos digitálicos, em pacientes com ritmo sinusal não tem sido demonstrada^(7,10,26,38).

Embora o número de pacientes internados tenha sido insuficiente para um estudo estatístico adequado, os dados obtidos nos apontam no sentido de que a ação inotrópica da digoxina é dose dependente, desde que produzindo digoxinemias que não ultrapassem o limiar terapêutico máximo.

A análise dos resultados obtidos no presente estudo permitiu concluir que para pacientes adultos, sem insuficiência renal, com melhor atividade física, a posologia de 0,25 mg de digoxina ao dia é suficiente para manter níveis séricos dentro da faixa considerada terapêutica. Pacientes idosos, com pouca massa muscular, pouca atividade física e/ou com insuficiência renal devem ter a posologia reduzida a 0,125 mg/dia para obter níveis séricos semelhantes ao do grupo anterior. A ação inotrópica da digoxina foi bem avaliada quantitativamente pelo comportamento do ISEM e do QTc e a ação cronotrópica pela variação da FC quando os pacientes estão em ritmo sinusal. Nos pacientes cronicamente digitalizados a ação inotrópica positiva do fármaco determinou encurtamento do ISEM e do QTc e a ação cronotrópica negativa causou diminuição da FC. A utilização de 0,75 mg de digoxina (3 comprimidos de 0,25 mg) VO em uma só tomada foi suficiente para obtenção de níveis séricos terapêuticos 6 horas após a ingestão. Pacientes idosos, com pouca massa muscular, pouca atividade física e/ou insuficiência renal devem ter essa dosagem reduzida em 50%. Nos pacientes agudamente digitalizados, a ação inotrópica positiva do fármaco foi claramente demonstrada porém o mesmo não ocorreu em relação à ação cronotrópica negativa. Para se avaliar a ação inotrópica positiva da digoxina pode-se dar preferência apenas ao cálculo do QTc por apresentar maior uniformidade de resultados e por ser o eletrocardiograma um exame de mais fácil execução, com resultado imediato e de baixo custo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanders RM, Kostis JB, Frishman WH. Utilização de agentes inotrópicos nas insuficiência cardíacas congestivas aguda e crônica. In: Frishman WH, Charlap S; *Clínicas*

Médicas da América do Norte. Farmacoterapia Cardiovascular III, 1. Ed. Rio de Janeiro; Interlivros. 1989:335.

2. Hoffman BF, Bigger Jr. JT. Digital e glicosídeos cardíacos associados. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P; *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Rio de Janeiro; Ed. Guanabara Koogan S.A. 1991:536.

3. Smith TW, Butler Jr. VP, Haber E. Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentration by radioimmunoassay. *N Eng J Med* 1969; 281:1216-20.

4. Ujhelyi MR, Cunnings DM, Grenn P, Ellison MJ, Vlases PH. Effect of digoxin fab antibodies on five digoxin immunoassays. *Ther Drug Monit* 1990; 12:288-92.

5. Butler Jr. VP, Lindenbaum J. Serum digitalis measurements in the assesment of digitalis resistance and sensitivity. *Am J Med* 1975; 58:460-7.

6. Braunwald E, Bloodwell RD, Goldberg LI, Morrow AG. Studies on digitalis. IV. Observations in man on the effects of digitalis preparations on the contractility of the non-failing heart and on total vascular resistance. *J Clin Invest* 1961; 40:52-9.

7. Weissler AM, Snyder JR, Schoenfeld CD, Cohen S. Assay of digitalis glycosides in man. *Am J Cardiol* 1966; 17:768-80.

8. Mason DT. Digitalis pharmacology and therapeutics: Recent advances. *Ann Intern Med* 1974; 80:520-30.

9. Marcus FI. Digitalis pharmacokinetics and metabolism. *Am J Med* 1975; 58:452-9.

10. Arnold SB, Byrd RC, Meister W. Long-term digitalis therapy improves left ventricular function in heart failure. *N Eng J Med* 1980; 303:1443-8.

11. Griffiths BE, Penny WJ, Lewis MJ, Henderson AM. Maintenance of the inotropic effect of digoxin on long-term treatment. *Clin Res* 1982; 284:1819-22.

12. Lewis RP. Clinical use of serum digoxin concentrations. *Am J Cardiol* 1992; 69:97 G - 107G.

13. Packer M, Gheorghide M, Young JB. Winthdrawal of digoxin from patients with angiotensin converting enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329:1-7.

14. Pinheiro LAF. Alguns aspectos da farmacocinética e farmacodinâmica da digoxina. Emprego na pesquisa clínica (Tese Prof. Titular). Niterói: Universidade Federal Fluminense, 1993:157 p.

15. Feigenbaum H. Echocardiography. 2 ed. Philadelphia: Lea e Febiger, 1976:512.

16. Nanda NC. Doppler Echocardiography. New York-Tokyo: Igaku-Shoin, 1985:522.

17. Morcerf FAP. Ecocardiografia uni-bidimensional e Doppler.

Rio de Janeiro: Revinter, 1990:515.

18. Fishleder B. *Exploracion cardiovascular y fonomecanocardiografia clinica*. 2 ed. México: La Prensa Medica Mexicana, 1978:1098.
19. Tranchesi J. *Eletrocardiograma normal e patológico. Noções de vectorcardiografia*. 6 ed. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo Ltda, 1983:724.
20. Rodrigues PC. *Bioestatística*. 2 ed. Niterói: EDUFF, 1993:268.
21. Litter M. *Farmacologia Cardiovascular - Experimental e Clínica*. Buenos Aires: Ed. El Atheneo, 1965: 11-92.
22. Feldstein CA. *Insuficiência cardíaca. Farmacologia clínica de los digitálicos*. In: Feldstein CA, Burucúa JE, eds. *Terapêutica clínica cardiovascular*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1981:138.
23. Smith TW. *Digitalis toxicity: epidemiology and clinical use of serum concentration measurements*. *Am J Med* 1975; 58:470-6.
24. Guyatt GH, Sullivan MJJ, Fallen E. *A controlled trial of digoxin in congestive heart failure*. *Am J Cardiol* 1988; 61:371-75.
25. Weissler AM, Schoenfeld CD. *Effect of digitalis on systolic time intervals in heart failure*. *Am J Med* 1970; 259:4-20.
26. Gavey CJ, Parkinson J. *Digitalis in heart failure with normal rhythm* *Br Heart J* 1939; 1:27-44.
27. Gheorghiade M, Zarowitz BJ. *Review of randomized trials of digoxin therapy in patients with chronic heart failure* *Am J Cardiol* 1992; 69:48G-63G.
28. Duhme DW, Greenblatt DJ, Kochweser J. *Reduction of digoxin toxicity associated with measurement of serum levels*. *Ann Intern Med* 1974; 80:516-9.
29. Fleg JL, Gottlieb SH, Lakatta EG. *Is digoxin really important in treatment of compensated heart failure? A placebo controlled crossover study in patients with sinus rhythm*. *Am J Med* 1982; 73:244-50.
30. Kolibash Jr. AJ, Lewis RP, Bourne DW, Kramer WG, Reunning RH. *Extension of serum digoxin concentration-response relationship to patient management*. *J Clin Pharmacol* 1989; 29:300-6.
31. Dall JLC. *Maintenance digoxin in elderly patients*. *Br Med J* 1970; 2:705-6.
32. Krakauer R, Petersen B. *The effects of discontinuing maintenance digoxin therapy. A study of elderly cardiac patients in sinus rhythm*. *Dan Med Bull* 1979; 26:10-13.
33. Starr I, Luchi RJ. *Blind study on the action of digoxin on elderly women*. *Am Heart J* 1969; 78:740-51.
34. Selzer A. *Digitalis in cardiac failure. Do benefits justify risks?* *Arch Intern Med* 1981; 141:18-20.
35. Cook JD, Koch TR, Cook MS, Knobloc EC. *Inaccuracies in digoxin measurement*. *Clinical Biochemistry* 1988; 21:353-7.
36. Graves SW, Sharmak K, Chandler AB. *Methods for eliminating interferences in digoxin immunoassays caused by digoxin-like factors*. *Clin Chem* 1986; 32:1506-9.
37. Ng PK, Leagatt D, Coates J, Collins-Nakai RL. *Measuring endogenous digoxin-like substance and exogenous digoxin in the serum on low-birth-weight infants*. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42:1977-79.
38. Mc Haffie D, Purcell H, Mitchell-Heggs P, Guz A. *The clinical value of digoxin in patients with heart failure and sinus rhythm*. *Q J Med* 1978; 47:401-19.

Artigo Original

TESTE DE INCLINAÇÃO NO AUXÍLIO DIAGNÓSTICO DA SÍNCOPE NEUROCARDIOGÊNICA: RESULTADOS INICIAIS

Olga F. Souza, Lauro Martins Pereira, Crebylon Nino, Maria Cláudia Araújo, Luis A. Danc.
Rio de Janeiro.

RESUMO

O teste de inclinação como método auxiliar no diagnóstico etiológico de Síncope foi utilizado em 42 pacientes (78,5% do sexo feminino) com idade média de 35,8 anos através de protocolo de teste passivo com monitorização não invasiva da pressão arterial e do eletrocardiograma. Todos os pacientes foram mantidos inicialmente em decúbito dorsal a 0° por 20 min, sendo então inclinados à 60° por 40 min. Quinze pacientes (36%) apresentaram resposta positiva durante o exame: 7% do tipo cardioinibitória (assistolia com hipotensão arterial), 53% do tipo vasodepressora (queda da pressão arterial) e 40% mista (hipotensão associada a bradicardia). Em conclusão, o teste de inclinação mostrou ser de utilidade na identificação do mecanismo neurocardiogenico em pacientes com síncope, podendo ser aplicado com segurança na elucidação diagnóstica.

Palavras-chave: teste, inclinação, síncope.

SUMMARY: HEAD-UP TILTING TEST AS A DIAGNOSTIC TOOL IN NEUROCARDIOGENIC SYNCOPE: INITIAL RESULTS.

The head-up tilting test as an ancillary method for the etiological diagnosis of syncope, was performed in 42 patients (78,5% females, mean age = 35,8 years), by passive tilting and non-invasive monitoring of arterial blood pressure and electrocardiogram. Patients were initially kept on dorsal decubitus at 0° for 20 minutes followed by 60° tilt for 40 minutes. Fifteen patients (36%) had a positive test during the exam: 7% had a cardio-inhibitory response (assystole with hypotension), 53% had a vasodepressor response (hypotension) and 40% had a mixed response (bradycardia and hypotension). It is concluded that the head-up tilting test is helpful in the identification of neurocardiogenic mechanism in patients with syncope and can be performed safely to establish the diagnosis.

Key-words: test, tilting, syncope.

Hospital de Clínicas Rio Mar

Endereço para correspondência
Dra. Olga Ferreira de Souza
Rua Cândido Portinari, 555
Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, R.J.
CEP 22793-310

Recebido em: 03/11/95

Aceito em: 25/01/96

INTRODUÇÃO

Estima-se que cerca de 40% dos pacientes portadores de síncope permanecem sem diagnóstico etiológico apesar de submetidos à completa abordagem diagnóstica cardiovascular, neurológica, psiquiátrica e metabólica. Denomina-se então esta síncope de origem indeterminada (SOI) ⁽¹⁾.

A síncope pode ser causada por várias condições patológicas severas como bloqueio atrioventricular ou taquicardia ventricular e também por mudanças fisiológicas resultantes de distúrbios benignos, como a hipotensão postural devida a medicações de ação cardiovascular.

Síncope de origem cardiovascular como resultado de falência ventricular esquerda usualmente é secundária a uma doença cardíaca subjacente severa, como as estenoses aórtica e pulmonar, a miocardiopatia hipertrófica, a embolia pulmonar e outras. Esta síncope pode ser decorrente, também, de mecanismos reflexos do sistema nervoso autônomo, principalmente em pessoas jovens e geralmente associada a sintomas premonitórios. Reações vagais com hipotensão arterial transitória e bradicardia tem sido postuladas como a causa mais comum da síncope por mecanismos reflexos sendo conhecida como síncope vaso-vagal ou neurocardiogênica. O diagnóstico baseado nos dados clínicos é, as vezes, dificultado pela ausência de fatores precipitantes e pródomos, como observado frequentemente em pessoas idosas ⁽²⁾.

Em jovens, normalmente a primeira avaliação tem sido realizada por neurologistas, sendo a epilepsia o diagnóstico inicial. Recentemente o teste de inclinação tem sido amplamente aceito como método diagnóstico em pacientes com síncope vaso-vagal ou neurocardiogênica ^(3,4).

O objetivo do nosso estudo foi de determinar a eficácia diagnóstica do teste de inclinação (TI) em pacientes portadores de SOI.

CASUÍSTICA

Foram analisados 42 pacientes com SOI entre março de 1994 a agosto de 1995. Trinta e tres (78.5%) eram do sexo feminino. A idade variou de 10 a 76 anos (média de 35.8 anos). Dezoito pacientes (43%) foram encaminhados por neurologistas e 8 (44.5%) fizeram uso de pelo menos 2 anticonvulsivantes. Oito pacientes (19%) eram portadores de hipertensão arterial, 3 (7%) de cardiopatia isquêmica já submetidos à revascularização miocárdica, 1 (2.5%) com fibrilação atrial paroxística (FAP) e 1 (2.5%) com bloqueio atrioventricular tipo 2:1. Portanto, 29 pacientes (69%) não tinham cardiopatia conhecida. Todas as drogas de ação cardiovascular ou neurológicas foram suspensas por

pelo menos 5 meias vidas antes do procedimento.

Os testes de inclinação foram realizados pela manhã, com os pacientes em jejum, em ambiente refrigerado com temperatura em torno de 22 graus, iluminação suave e o mínimo de ruídos externos. Utilizamos para inclinação uma mesa cirúrgica (Mercedes-Imec) adaptada para uma angulação máxima de 60 graus e com plataforma de apoio para os pés. Com o paciente em decúbito dorsal, procedia-se a monitorização não invasiva da pressão arterial através de um monitor digital (2300-Finapress-Ohmeda). Para a monitorização eletrocardiográfica empregamos um aparelho cardioversor-desfibrilador com marcapasso externo, monitor e registro do traçado (Matrix). Além desta aparelhagem, a sala possuía material completo de ressuscitação cardio-respiratória.

Os pacientes eram mantidos inicialmente em decúbito dorsal por 20 minutos e a seguir, era feita a inclinação elétrica lenta para 60 graus, e assim mantidos por mais 40 min. Todos os parâmetros de pressão arterial sistólica, diastólica, média e frequência cardíaca eram anotados e registrados a cada 5 min. O TI era interrompido e a mesa retornava para a posição inicial quando o paciente apresentava sintomas pré-síncopais ou síncope ou ao se completar o protocolo.

Os TI eram considerados positivos quando ocorria sintomas pré-síncopais ou síncope, ou quando ocorria diminuição da frequência cardíaca (<50 bpm) ou assistolia ou queda da pressão arterial sistólica > 30 mmHg. Os pacientes foram classificados, de acordo com a resposta manifestada, em: 1. Resposta Cardioinibitória (assistolia associada à hipotensão arterial); 2. Resposta Vasodepressora (queda da pressão arterial); e 3. Resposta Mista (hipotensão e bradicardia).

RESULTADOS

Dos 42 pacientes submetidos ao TI, 15 (36%) apresentaram resposta positiva durante o exame. Os pacientes foram subdivididos em grupos de acordo com a faixa etária (Grupo 1: de 10 a 30 anos de idade, Grupo 2: de 31 a 50 anos e Grupo 3: de mais de 51 anos) e dependendo da resposta observada no TI (Cardioinibitória, vasodepressora e mista). Estes resultados estão demonstrados na tabela 1. O tipo mais comum de resposta positiva foi a Resposta Vasodepressora (53%), seguida da Resposta Mista (40%) e da Resposta Cardioinibitória (7%), sendo que 60% dos pacientes com resposta positiva estavam na faixa etária entre 10 e 30 anos. Nenhum paciente com mais de 50 anos apresentou resposta positiva.

Os pacientes que apresentaram resultados positivos manifestaram pródomos como tonteira, náuseas e mal-estar geral em torno do 8º a 20º min de inclinação. A resposta positiva ocorreu entre o 14º e o 19º min da

inclinação (Média= 16 +/- 1.6). Os pacientes com TI positivo não eram cardiopatas e apenas um era portador de FAP.

Tabela 1

Resultados do teste de inclinação em 42 pacientes com síncope de origem indeterminada de acordo com a faixa etária.

Faixa etária	N	Teste (+)	C.Inib.	Vasod.	Mista
10 a 30 anos	17	9 (53%)	1	4	4
31 a 50 anos	18	6 (33%)		4	2
> de 51 anos	7	0			

C. Inib. = resposta cardioinibitória, Vasod. = resposta vasodepressora

Uma paciente apresentou sintomas de tonteira seguido de assistolia no 15º min após a inclinação e com 16 segundos de duração, ocasionando crise convulsiva. Imediatamente a mesa foi colocada na posição de Trandelenburg, e houve recuperação espontânea. A paciente permaneceu em observação por 60 min mantendo-se assintomática neste período e obteve alta com orientação para tratamento farmacológico da disfunção autonômica.

A paciente com bloqueio atrioventricular não apresentou sintomas durante o exame sendo o teste considerado negativo.

Não ocorreram complicações durante o exame e nenhum paciente necessitou de manobras de ressuscitação ou infusão de drogas para recuperação hemodinâmica, sendo o retorno à posição horizontal suficiente para o controle clínico.

DISCUSSÃO

O mecanismo proposto da síncope vasovagal ou síncope neurocardiogênica começa com a ativação dos mecanorreceptores intramiocárdicos localizados primariamente na parede inferior e posterior do ventrículo esquerdo. A estimulação destes receptores ocasiona uma contração sistólica rápida e vigorosa, provocando aumento da descarga neural medular, desencadeando uma diminuição da atividade simpática e um incremento da parassimpática, levando à síncope por hipotensão e/ou bradicardia.

A posição ortostática, pelo maior acúmulo de sangue nos membros inferiores, diminui o retorno venoso e, conseqüentemente, o volume sistólico e o débito cardíaco, resultando numa taquicardia reflexa e numa contração ventricular vigorosa. Em pessoas susceptíveis (com disfunção autonômica) esta mudança postural poderá ativar os reflexos depressores levando a síncope neurocardiogênica.

Atualmente 2 tipos de TI tem sido usados para o diagnóstico da síncope neurocardiogênica: 1) O teste passivo em que não se utiliza drogas, e 2) O teste sensibilizado com drogas, com a finalidade de aumentar

a positividade do método. O incremento da contração ventricular causado pelo uso de catecolaminas poderá ativar os reflexos e precipitar a síncope. O isoproterenol tem sido a droga mais utilizada^(5,6) mas a nitroglicerina em infusão contínua ou o esmolol podem também ser empregados com o objetivo de acentuar os mecanismos desencadeadores da síncope^(7,8).

Em recente revisão bibliográfica sobre a utilização do teste de inclinação para o diagnóstico da síncope⁽⁹⁾ notou-se uma discrepância na metodologia empregada, com variações de angulação (60 à 90 graus), tempo de duração do exame e dose do isoproterenol. A positividade dos testes em que o isoproterenol foi utilizado era maior em relação a dos testes passivos, porém a especificidade era baixa (incidência de 30% de falso-positivos).

O TI passivo tem um sensibilidade em torno de 50%. Entretanto, a resposta positiva depende de um estímulo autonômico no momento do teste, que poderá ser diferente de um exame para outro. A boa reprodutibilidade do teste lhe confere um melhor valor principalmente no acompanhamento clínico dos pacientes e na análise da resposta terapêutica⁽⁹⁾.

Pacientes com síncope associada à fibrilação atrial paroxística tem uma resposta neural anormal durante ritmo sinusal e na vigência da arritmia. Em alguns casos o início da fibrilação ocasiona síncope que tem sido atribuída à resposta ventricular rápida com deterioração hemodinâmica secundária a redução do tempo de enchimento diastólico. Entretanto, a intensa estimulação vagal poderá, também, causar fibrilação atrial paroxística. Alguns autores tem postulado que a fibrilação atrial pode ser consequência de uma hiperatividade vagal no momento da síncope neurocardiogênica⁽¹⁰⁾. Os vários episódios de síncope vivenciados por um de nossos pacientes eram acompanhados de fibrilação atrial paroxística e, na nossa análise, a disfunção autonômica era o mecanismo responsável pela arritmia.

O TI tem-se mostrado um exame de baixo risco. Na nossa experiência não tivemos complicações e a resposta observada no paciente com assistolia de 16 s e crise convulsiva foi uma reação que poderá ser encontrada em 9% dos pacientes⁽¹¹⁾ e não implica em pior prognóstico. Dhala e cols⁽¹¹⁾ compararam um grupo de pacientes com síncope neurocardiogênica e assistolia (19 casos) a um outro grupo de pacientes assintomáticos sem passado de síncope e com assistolia no TI (controle). O acompanhamento médio foi de 1 ano. Os autores observaram que a presença de assistolia durante o exame não é um sinal de prognóstico desfavorável pois poderá ser uma resposta encontrada inclusive em pacientes assintomáticos.

Na nossa casuística o teste teve valor diagnóstico e implicações terapêuticas importantes, principalmente nos pacientes que faziam uso crônico de anticonvulsivantes e nos casos de fibrilação atrial paroxística e de bloqueio atrioventricular 2:1. Através da resposta ao TI

nos foi possível orientar o tratamento específico do distúrbio em questão. A grande maioria dos pacientes que apresentam teste positivo são esclarecidos para reconhecerem os pródromos da síncope e realizarem manobras posturais na tentativa de abortar o quadro sincopal. Dependendo da resposta observada no TI temos utilizado o betabloqueador ou a fludocortisona como drogas para evitar a recorrência da síncope.

A investigação básica da síncope deve constar de anamnese e exame físico cuidadosos, eletrocardiograma basal, ecocardiograma, eletrocardiografia ambulatorial, teste ergométrico e eletrocardiografia de alta resolução em casos de arritmias ventriculares. O TI passa a ser indicado quando houver suspeita de mecanismo neurocardiogênico para a síncope ou quando os métodos complementares acima não esclarecerem o diagnóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kapoor W. *Diagnostic evaluation of syncope*. *Am J Med* 1991; 90:91-106.
2. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Raviele A, Oddone D et al. *Carotid sinus massage, eyeball compression, and head-up tilt test in patients with syncope of uncertain origin and in healthy control subjects*. *Am Heart J* 1991; 122:1644-51.
3. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. *Methodology of head up tilt testing in patients with unexplained syncope*. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:131-2.
4. Hachul D, Sosa E, Consolim F, Magalhães L, Scanavacca M, et al. *Valor diagnóstico do teste de inclinação na avaliação da síncope de origem indeterminada. Resultados preliminares*. *Arq Bras Cardiol* 1994; 62:7-9.
5. Waxman M, Yao L, Cameron D, Wald R, Roseman J et al. *Isoproterenol induction of vasodepressor-type reaction in vasodepressor-prone persons*. *Am J Cardiol* 1989; 63: 58-65.
6. Sheldon R. *Effects of Aging on Responses to Isoproterenol tilt-table testing in patients with syncope*. *Am J Cardiol* 1994; 74:459-63.
7. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Menozzi C, Brignole M, et al. *Nitroglycerin infusion during upright tilt: A new test for the diagnosis of vasovagal syncope*. *Am Heart J* 1994; 127:103-11.
8. Ovadia M, Thoele D. *Esmolol tilt testing with esmolol withdrawal for the evaluation of syncope in the young*. *Circulation* 1994; 89:228-35.
9. Kapoor W, Smith M, Miller N. *Upright tilt testing in evaluating syncope: A comprehensive literature review*. *Am J Med* 1994; 97:78-88.
10. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Raviele A, Oddone D et al. *Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation*. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1123-9.
11. Dhala A, Natale A, Sra J, Deshpande S, Blanck Z et al. *Relevance of asystole during head-up tilt testing*. *Am J Cardiol* 1995; 75:251-54.

TESTE DE INCLINAÇÃO PARA O DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DA SÍNCOPE

TILT TEST FOR THE ETHIOLOGIC DIAGNOSIS OF SYNCOPE

Paulo A. G. Alves e Ivan G. Maia

Hospital Pró-Cardíaco/Pró Ritmo - Rio de Janeiro

Os possíveis mecanismos indutores de quadros sincopais são amplos e complexos, tornando a exploração diagnóstica etiológica excessiva e dispendiosa. Apesar de uma correta interação entre as diversas clínicas envolvidas na elucidação dos quadros sincopais (cardiologia, neurologia, psiquiatria, etc), o diagnóstico correto final, apesar da ampla exploração semiótica, somente será atingido em cerca de 50% dos pacientes⁽¹⁾. Isto demonstra o grau de complexidade dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos bem como a inadequácia dos meios diagnósticos atuais que dispomos.

A introdução do teste de inclinação para diagnóstico dos mecanismos sincopais decorrentes de alterações autonômicas cardíacas⁽²⁾ representou um importante avanço para esclarecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Com este teste, tentamos reproduzir artificialmente as condições precipitadoras dos eventos sincopais neurogênicos, através de manobras (inclinação) que produzam uma redução do retorno venoso e como consequência do volume diastólico final das cavidades ventriculares. A estimulação de mecano-receptores parassimpáticos localizados na base ventricular, induzida por aumento da contratilidade miocárdica ao ativarmos o baro-reflexo (inclinação produz efeito simpático momentâneo), seria o mecanismo inicial desencadeador dos fenômenos. A hiper-resposta destes receptores vagais induziria bradicardia reflexa e hipotensão secundária ou hipotensão e bradicardia secundária, caracterizando formas neurogênicas distintas de precipitação.

Devemos assinalar que ainda existem substanciais diferenças nos protocolos utilizados para o teste de inclinação. Esses incluem o grau de inclinação adotado, a duração do tempo de repouso e inclinação, o uso ou não de suporte para os pés, a administração de drogas potencializadoras das respostas neurais, como o isoproterenol. A ausência de um protocolo universalmente semelhante certamente implicará em respostas neurais distintas tanto em intensidade como nos seus desencadeamentos, além de não permitir que os diversos resultados observados na literatura sejam comparáveis. Apesar dessas grandes limitações, a reprodutibilidade do método tem se mostrado adequada, inclusive no que se refere à avaliação do controle terapêutico, especialmente com o uso de drogas após o diagnóstico inicial. Esses dados tornaram o teste de inclinação obrigatório para avaliação dos quadros sincopais. No presente número da Revista da SOCERJ, a Dra. Olga F Souza e col apresentam experiência inicial com o uso do teste de inclinação para diagnóstico da síncope neurogênica, utilizando um protocolo tipo 20/40 ou seja, decúbito dorsal por 20 minutos e inclinação a 60° por 40 minutos. Não utilizaram drogas potencializadoras das respostas neurais pois as mesmas poderão aumentar a sensibilidade dos testes porém diminuir a especificidade dos mesmos, como comentaram na discussão do artigo. Dos 42 pacientes avaliados, 15 (36%) apresentaram resposta positiva ao teste, podendo-se considerar como de esclarecimento diagnóstico final. Esses resultados foram percentualmente inferiores aos da literatura que tem demonstrado positividade dos testes em até 70% dos pacientes⁽³⁾. Esta discrepância decorreu provavelmente do tipo de seleção dos pacientes, bastante heterogênea no estudo de Souza e col. A segurança do teste foi novamente comprovada neste estudo, não tendo os autores observado nenhum tipo de complicação maior durante a execução do mesmo.

Apesar da pequena casuística envolvida no trabalho e mesmo sendo estudo apresentando resultados iniciais, torna-se importante a divulgação do mesmo, principalmente pela escassez de trabalhos em literatura médica de língua portuguesa. Desta forma, servirá como referência nacional bibliográfica, difundirá um método já consagrado universalmente para avaliação dos quadros sincopais porém ainda não muito solicitado pelos cardiologistas clínicos e ajudará a esclarecer os muitos mecanismos envolvidos no desencadeamento dessa complexa síndrome.

Atualização

USO DA CARNITINA NA CARDIOLOGIA

Use of Carnitine in Cardiology

Luiz Antonio Antonio de Bustamante Monteiro, Francisco Manes Albanesi Filho
Rio de Janeiro

Palavras-chaves: Carnitina, Doença coronária, Infarto do miocárdio, Insuficiência cardíaca, Miocardiopatia
Key-words: Cardiomyopathy, Carnitine, Congestive heart failure, Coronary artery disease.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos assistimos a um crescente interesse na utilização da carnitina na cardiologia. Considerável número de publicações sobre o tema tem levado alguns pesquisadores a acreditarem que as alterações metabólicas quando não são a causa da doença, podem contribuir como fatores associados que somam-se a doença subjacente ⁽¹⁻⁴⁾.

A carnitina é um co-fator essencial no transporte dos ácidos graxos livres de cadeia longa (AGLL) através da membrana mitocondrial para o interior da matriz. Assim, a carnitina desempenha papel chave na regulação do fluxo e balanço energético através das membranas celulares ^(1,4) (Figura).

Os seres humanos são capazes de sintetizarem a carnitina, porém é necessária a reposição exógena diária para manter o equilíbrio no balanço corporal. Aproximadamente 75% das necessidades diárias para os depósitos corporais provém da dieta, sendo suas principais fontes a carne vermelha, o leite e os laticínios. Os restantes 25% são sintetizados pelo fígado e rim a partir da lisina e metionina. Os músculos esqueléticos e o miocárdio contém aproximadamente 95% dos estoques corporais de carnitina ficando os 5% restantes distribuídos pelo fígado, rins, tecido conjuntivo e cérebro ⁽⁴⁾.

A concentração plasmática de carnitina (30 - 40 mcg/mol/l) é pelo menos 20 a 30 vezes menor do que a concentração tissular. Receptores celulares com grande afinidade por carnitina foram identificados em amostras de músculo esquelético, miocárdio e em culturas de fibroblastos. A metabolização da carnitina é feita pelo rim, que a elimina quando esta ultrapassa o valor limiar de reabsorção ativa pelos túbulos renais ⁽⁴⁾.

Deste modo, existe um equilíbrio metabólico complexo entre as várias frações de carnitina nos diferentes compartimentos corporais e entre o "pool" tecidual e o "pool" plasmático, bem como com a fração excretada pelo rim ⁽⁴⁾.

A administração de carnitina em pacientes com doença arterial coronária (DAC) e angina pectoris está associada com o aumento da tolerância ao exercício e diminuição da depressão do segmento ST ^(3,4). Durante o infarto agudo do miocárdio (IAM) a administração de carnitina pode limitar o tamanho da área da lesão e proteger contra as arritmias, embora esse último efeito não tenha sido comparado com o tratamento convencional ⁽⁵⁻⁸⁾.

Nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) secundária à doença isquêmica ou hipertensiva o tratamento com carnitina resulta em redução da frequência cardíaca, dos edemas e da dispnéia, aumento da diurese e diminuição do consumo de digitálicos quando comparados com o grupo de pacientes que não receberam a suplementação ⁽⁴⁾.

Baixas concentrações de carnitina miocárdica tem sido demonstrada em vários tipos de cardiopatias adquiridas nos adultos. É provável que esses pacientes possam responder favoravelmente à terapia de suplementação com a carnitina (ex. miocardite diftérica, cardiomiopatia por adriamicina). Novos estudos são necessários para ampliar o conhecimento sobre esses potenciais efeitos benéficos da reposição de carnitina nas doenças cardíacas.

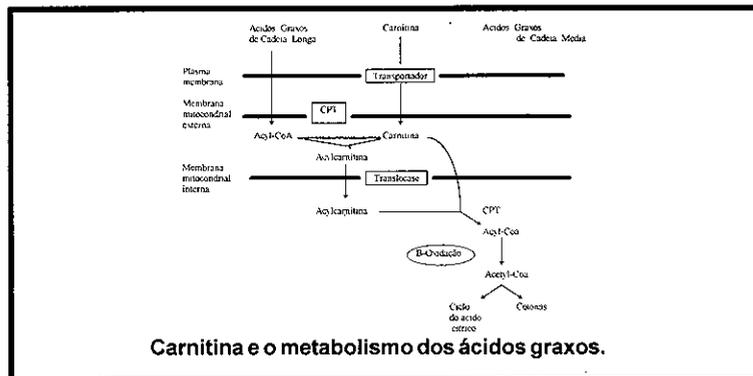
Disciplina/ Serviço de Cardiologia - Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Recebido em: 22/12/95

Aceito em: 08/01/96

PAPEL FISIOLÓGICO DA CARNITINA

Facilitação da oxidação de AGLL - A importância biológica da carnitina foi primeiro reconhecida por Frits e colaboradores no início dos anos 60⁽²⁾ ao mostrar que ela era essencial a β -oxidação dos AGLL. A carnitina liga-se à acetil CoA ou aos grupos acil CoA de cadeia longa, no lado citoplasmático da membrana mitocondrial, formando acilcarnitina que atravessa a membrana e libera os radicais acilCoA no lado interno da mitocôndria. O acil CoA pode seguir a via metabólica da β



-oxidação, ciclo do ácido cítrico e fosforilação oxidativa (4) (Figura).

Varredor de grupos acil - A membrana mitocondrial é impermeável ao ATP, aos AGLL e seus ésteres de CoA. Sabe-se que os grupos acil de cadeia longa são capazes de inibir a translocase adenina-nucleotídeo, a enzima responsável pela troca ATP/ADP, causando sequestro de ATP no interior da mitocôndria. A perda de ATP e acúmulo de metabólitos resulta em disfunção mecânica, manifesta por anormalidades na função sistólica e diastólica. Ao aumentar o fluxo de oxidação dos AGLL a carnitina diminui a concentração de acilcarnitina de cadeia longa⁽⁴⁾.

Tamponamento de grupos acil - Ao diminuir a concentração de grupos acil de cadeia longa a carnitina melhora a relação Acil CoA/CoA, o que aumenta a atividade da piruvato desidrogenase e permite a utilização do piruvato e consequentemente da glicose e lactato, mesmo em condições patológicas e de isquemia⁽⁴⁾.

Facilitação da oxidação de AACR - A carnitina é capaz de estimular a oxidação dos aminoácidos de cadeia ramificada, de modo semelhante ao seu efeito de tamponamento sobre outros processos metabólicos⁽⁴⁾.

Estabilização da membrana celular - Uma progressiva diminuição no potencial de membrana e no controle respiratório ocorre quando mitocôndrias do fígado de ratos são envelhecidas *in vitro*. Se o rato é tratado previamente com carnitina antes da mitocôndria ser isolada do fígado ou se as mitocôndrias são envelhecidas em presença de carnitina, um efeito protetor é observado. Existe um maior potencial de membrana e a mitocôndria mostra melhor controle respiratório do que no grupo controle⁽⁴⁾.

CARNITINA E DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

O uso racional da carnitina em pacientes com DAC é baseado em dados sugestivos de que a diminuição na função cardíaca é em parte devida a redução a carnitina miocárdica livre. Evidências favoráveis ao uso da carnitina são descritas desde 1978 e continuam a se avolumar^(2,4).

1. Isquemia e função miocárdica

Caracteristicamente a DAC exerce seus efeitos deletérios através da isquemia cardíaca, que pode ser sintomática (angina e seus equivalentes) ou assintomática. Geralmente a isquemia resulta de um aumento na demanda de oxigênio miocárdio (MVO_2), com uma limitada oferta de oxigênio. A oferta de O_2 é limitada pela incapacidade de aumentar o fluxo coronário através da obstrução aterosclerótica ou da vasoconstrição. Isso resulta em hipóxia tecidual, produção inadequada de energia (\downarrow ATP) e acúmulo de metabólitos em regiões miocárdicas irrigadas pelo vaso comprometido. A perda de ATP e o acúmulo de metabólitos resulta em disfunção mecânica⁽²⁾.

A produção inadequada de ATP prejudica a função cardíaca regional através de uma variedade de mecanismos, incluindo perda do gradiente Na^+ / K^+ , acúmulo de cálcio e ativação de fosfolipases e proteases. O acúmulo de metabólitos também prejudica a função cardíaca como resultado da inibição das enzimas envolvidas na produção de energia. De particular importância é o sistema

carnitina acil transferase, enzima que é essencial no transporte dos AGLL para o interior da mitocôndria⁽²⁾.

Embora o coração possa utilizar vários substratos energéticos, a oxidação de ácidos graxos livres responde por cerca de 60 a 70% da produção de ATP em condições normais. Durante episódios de isquemia ocorrem alterações no metabolismo dos ácidos graxos livres, a β -oxidação é inibida e o transporte de AGLL para o interior da mitocôndria é diminuído. A redução no transporte de AGLL é em parte devido a perda de carnitina livre e subsequente diminuição na atividade da carnitina acil transferase⁽²⁾.

A inibição do metabolismo lipídico no miocárdio isquêmico causa o acúmulo de intermediários oxidativos, tais como ésteres de acilCoA de cadeia longa (ACLCL), os quais prejudicam o metabolismo e a função cardíaca, podendo ser um dos precursores da lesão sarcolêmica e da injúria miocárdica irreversível. Além disso, o acúmulo de acil CoA reduz a disponibilidade de co-enzima A livre (CoA) intramitocondrial necessária à conversão de α -cetoglutarato para succinil CoA⁽²⁾.

A consequência da diminuição na concentração de CoA livre é o retardo no metabolismo oxidativo. Nestas condições a relação de acetilCoA/CoA aumenta, o que inibe a atividade da piruvato desidrogenase e a conversão de piruvato a lactato. O acúmulo de ésteres da ACLCL também prejudica a atividade da translocase adenina-nucleotídeo, que controla a troca de ATP/ADP através da membrana mitocondrial.

Níveis reduzidos de carnitina livre foram observados em tecidos cardíacos de animais de experimentação com isquemia induzida e em pacientes com doença cardíaca. Durante a isquemia aguda (10-30min) a carnitina livre diminui enquanto a concentração de ACLCL aumenta^(1,2).

Entretanto essas anormalidades precedem os outros sinais clínicos de isquemia como: elevação do segmento ST, dor torácica e mudanças na função sistólica⁽⁴⁾.

O prolongamento da isquemia por mais de 30 minutos resulta em grandes transformações na homeostase iônica, aumento na osmolaridade tissular, liberação de enzimas lisossomais, modificações na membrana fosfolipídica, depleção completa de ATP e seus precursores, mobilização dos depósitos de noradrenalina, redução na concentração de carnitina e acúmulo de lipídeos^(1,2).

Se o miocárdio permanecer isquêmico por um longo tempo a lesão bioquímica progride, causando desorganização estrutural e morte celular; a reperfusão acelera esse último estágio, aumentando a progressão da necrose^(1,2).

Sabemos que no processo de reperfusão as células gravemente lesadas acumulam grandes quantidades de cálcio, desenvolvendo contratura maciça e liberação de macromoléculas intracelulares como creatinofosfoquinase. Esses eventos ocorrem rapidamente (em minutos) de modo que células lesadas antes da reperfusão tornam-se sobre carregadas de cálcio rapidamente e progridem para necrose. Essa progressão é acelerada em presença de ácidos graxos livres como substrato energético miocárdico⁽⁴⁾. Assim, a isquemia que persiste por 60 minutos ou mais deve alertar para o início do infarto, dependendo do estado metabólico e mecânico do miocárdio antes do episódio isquêmico.

Dessa maneira, uma diminuição de 50% na carnitina tecidual durante a isquemia pode prejudicar significativamente a β -oxidação⁽⁹⁾. Apesar das evidências suportando uma diminuição da carnitina tissular na DAC, pesquisas recentes mostraram que mesmo na presença de níveis normais de carnitina, os níveis de ésteres de ACLL estão aumentados durante os ataques isquêmicos⁽⁹⁾. Os ACLL causam prejuízo da função da membrana celular e na velocidade de condução intercelular⁽⁴⁾.

Intervenções terapêuticas objetivando minimizar o acúmulo de ACLL podem prevenir ou retardar as alterações funcionais (elétricas e mecânicas) que ocorrem durante a isquemia. Essa melhora funcional pode resultar subsequentemente em mais atividade física antes do aparecimento dos sintomas isquêmicos, além de poder causar impacto na evolução a longo prazo⁽²⁾.

2. Mecanismos propostos para ação da carnitina na doença arterial coronária

O preciso mecanismo pelo qual a carnitina exógena exerce suas ações sobre o metabolismo e função miocárdica nos pacientes isquêmicos não é bem compreendido, e o potencial benefício terapêutico do seu uso pode se dar em vários níveis⁽²⁾.

O uso de carnitina em pacientes isquêmicos está relacionada com 2 grandes premissas: primeiro, a concentração de carnitina nas áreas infartadas de pacientes que morreram de IAM são menores que a concentração de carnitina nos corações de pacientes que morreram de outras causas. Segundo, nos pacientes com IAM há uma correlação entre complicações miocárdicas e níveis elevados de ácidos graxos livres⁽²⁾.

Um dos mecanismos propostos para explicar seus efeitos benéficos relaciona-se com o fato de que a disponibilidade de carnitina livre estimula a β -oxidação, reduzindo os níveis de acil CoA e aumentando a produção de ATP. A redução dos

níveis de ésteres de acil CoA intra-mitocondrial também pode estimular a translocase adenina-nucleotídeo. Além disso, o fluxo metabólico através do ciclo do ácido cítrico pode ser aumentado com a utilização do piruvato devido ao aumento da disponibilidade de CoA mitocondrial livre e a diminuição na relação acil CoA/CoA⁽²⁾.

Um aumento na utilização oxidativa do piruvato pode ser de particular importância na manutenção de ATP durante os períodos de isquemia. A escolha do substrato energético pode influenciar a eficiência do miocárdio durante os estados de baixo fluxo coronário⁽²⁾.

Dados experimentais mostram que a função cardíaca diminui de modo mais significativo nos estados isquêmicos quando é infundida solução contendo somente ácidos graxos livres⁽²⁾. Essas observações sugerem que o miocárdio é mais eficiente na utilização de oxigênio quando a glicose é utilizada do que quando são usados ácidos graxos livres. Estes produzem menos ATP/mol de oxigênio consumido do que a oxidação de glicose. Assim, com a mesma oferta e consumo de oxigênio uma maior quantidade de ATP é gerada^(2,4,7).

3. Efeitos da suplementação de carnitina na doença arterial coronária

Uma única dose endovenosa de carnitina está associada com um efeito favorável sobre a função cardíaca. Entretanto, a magnitude da resposta depende de fatores como: tipo (l-carnitina, dl-carnitina, l-propionilcarnitina), forma (oral ou venosa), dose administrada, tempo de infusão, tipo e gravidade da doença, e métodos empregados no estresse e avaliação do coração⁽²⁾.

Estudos usando marcapasso para induzir taquicardia em pacientes com angina reportam uma grande tolerância ao aumento da frequência cardíaca bem como um significativo aumento na frequência cardíaca máxima e no duplo produto após a administração venosa da carnitina. A pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e a magnitude da depressão do segmento ST durante a taquicardia também foram reduzidas no grupo de pacientes tratados⁽²⁾. Além disso, a infusão de carnitina antes do teste de esforço está associada com melhora na tolerância ao exercício e aumento no tempo de exercício antes do aparecimento de angina^(2,4). Quando a carnitina é administrada por 30 dias a capacidade física, o tempo de exaustão, a carga máxima, e o tempo de isquemia e angina são todos aumentados, enquanto diminuem o grau de depressão do segmento ST, os números de extrassístoles ventriculares e os episódios de angina^(4,5).

Deste modo, existem fortes evidências que sugerem que a suplementação de carnitina (imediate e a curto prazo) pode ser benéfica nos pacientes com DAC.

4. Efeitos a longo prazo

Efeitos a longo prazo (mais de 30 dias) foram analisados em ensaios clínicos mostrando resultados semelhantes aos estudos de suplementação a curto prazo^(2,9). Existem dados que sugerem ser benéfica a suplementação de carnitina a longo prazo em pacientes com DAC na evolução clínica dos pacientes isquêmicos. Melhora dos sintomas e na tolerância a exercícios bem como reduções na mortalidade tem sido observados, porém novos estudos são necessários antes que possamos ter conclusões definitivas^(2,4).

Fenômenos de intolerância e efeitos colaterais ocorrem em cerca de 0,3% dos pacientes tratados, sendo abolidos quando a carnitina é suspensa. Os efeitos colaterais mais importantes são: epigastralgia (6%), náusea (5%), vômitos, diarreia (2%), insônia, mudanças no apetite, poliúria, constipação, manifestações cutâneas, astenia, hipotensão, vertigem, tinnitus, cefaléia e tremores⁽⁴⁾.

USO DA CARNITINA NO IAM

Sabe-se que durante a isquemia e a anoxia ocorre uma perda da carnitina livre no miocárdio. Observou-se que após a oclusão coronária (15 a 20 min) ocorre diminuição nos níveis de carnitina livre nas áreas infartadas e nas áreas não infartadas⁽⁴⁾.

Rizzon e col⁽⁵⁾ avaliaram o uso da carnitina em pacientes com infarto agudo do miocárdio entre 3 e 12 horas após o início da dor e que não foram submetidos à terapêutica com trombolíticos, observando aumento na concentração plasmática da carnitina nesses pacientes. Esse aumento na carnitina sérica livre pode ser explicado como consequência da esterificação entre a carnitina exógena e os grupos acila dentro das células. Essa esterificação é favorecida pelo aumento na disponibilidade de carnitina livre e permite uma "lavagem" dos compostos acila para a corrente sanguínea. Ao eliminar os compostos de acila em excesso, a carnitina previne os seus efeitos negativos e exerce uma função protetora durante a isquemia^(4,5).

Os efeitos da administração de carnitina durante a fase aguda do IAM estão sumarizados a seguir de acordo com Ferrari e col⁽⁴⁾:

- 1- Aumento dos níveis de carnitina livre em áreas infartadas e não-infartadas
- 2- Diminuição dos níveis de ACLL e AGLL
- 3- Aumento nos níveis de ATP nas áreas isquêmicas e infartadas
- 4- Diminuição na inibição da translocase adenina-nucleotídeo
- 5- Melhora dos parâmetros hemodinâmicos prejudicados pela hipoxia
- 6- Atividade antiarrítmica, prevenindo a fibrilação ventricular induzida por isquemia ou anóxia prolongada
- 7- Redução na elevação do segmento ST durante a injúria
- 8- Recuperação contrátil do miocárdio e diminuição da incidência de arritmias ventriculares durante a perfusão

Efeitos antiarrítmicos

A possibilidade de que a carnitina possa desempenhar um efeito antiarrítmico durante o IAM foi estabelecida por Rizzon e col⁽⁵⁾ em 56 pacientes que foram monitorados com Holter durante as primeiras 48 hs. após a admissão na Unidade Coronária. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos: um recebeu carnitina e o outro placebo. A análise dos registros de ECG mostraram que durante o 2º dia houve uma diferença significativa na redução do número de extrassístoles/hora, número de extrassístoles multiformes e acopladas/hora, e número de arritmias ventriculares não sustentadas totais e por hora em favor do grupo tratado. Esses efeitos podem ser explicados pela ação de "varredura" de radicais acil exercidos pela carnitina⁽⁴⁾.

Efeitos sobre a redução da área necrótica

A carnitina tem um efeito favorável na diminuição da extensão da área necrótica durante o IAM. O mecanismo envolvido provavelmente é devido à melhora da função mitocondrial, que por sua vez causa diminuição das concentrações de acil CoA nas células isquêmicas e não lesadas de modo irreversível^(4,6,7).

PAPEL DA CARNITINA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A falência miocárdica é uma das principais causas de morte nas sociedades ocidentais. A síndrome clínica de insuficiência cardíaca congestiva é caracterizada por diminuição do índice cardíaco, aumento das pressões de enchimento, e ativação dos mecanismos neuro-humorais de compensação.

A falência cardíaca altera o miocárdio de maneira similar em vários modelos animais e humanos. A lesão miocárdica inicial é seguida por um período de hiperfunção miocárdica que está associado com alterações qualitativas e quantitativas do metabolismo e na composição do miocárdio. Esse estado só pode ser tolerado por um tempo limitado e a progressão da disfunção miocárdica acaba por levar ao estado final de insuficiência cardíaca congestiva.

As hipóteses mais atraentes para explicar a disfunção miocárdica são os defeitos bioquímicos, mais do que as alterações nas condições de sobrecarga ou lesão isquêmica. Porém, essas possíveis causas bioquímicas de disfunção contrátil até agora não foram descritas de modo conclusivo. A hipótese de que a deficiência miocárdica de carnitina possa causar falência cardíaca tem sido confirmada em vários modelos humanos e animais^(4,9-12). Pesquisas em animais de experimentação, como os hamsters sírios que desenvolvem cardiomiopatia hipertrófica e dilatada espontaneamente, demonstraram que existe deficiência de carnitina durante o primeiro mês de vida. A suplementação de carnitina restaura a normalidade da concentração de ATP miocárdica em preparações isoladas⁽⁴⁾.

Defeitos no sistema de carreadores celulares (como ocorre na difteria), bem como nas lesões não específicas da membrana (como na isquemia), podem ser os possíveis mecanismos que causam a elevação da carnitina plasmática. Frequentemente, não existe correlação entre a perda miocárdica de carnitina e a etiologia da falência cardíaca em estágio final. Pacientes com cardiomiopatia dilatada, doença isquêmica ou valvar mostram perdas comparáveis de carnitina^(1,4).

Além disso, os níveis de carnitina não são determinados somente pela função miocárdica mas também por vários outros parâmetros independentes tais como hormônios, função hepática e renal. A relação entre a carnitina livre e a carnitina total no plasma e nos tecidos não é significativamente alterada na ICC e por isso pode ser difícil documentar alterações dos ésteres de carnitina nesta situação⁽⁴⁾.

Paralelamente à perda da carnitina miocárdica e ao aumento na concentração da carnitina plasmática, ocorrem alterações no metabolismo da glicose e/ou do lactato na insuficiência cardíaca. Pacientes com cardiomiopatia dilatada tem duas vezes mais atividade das enzimas lactato desidrogenase e

desidrogênase hidroxibutírica, indicando aumento na utilização da glicose ou do lactato para produção de energia (4,13).

EFEITO PROTETOR NAS CARDIOMIOPATIAS E HIPERTROFIAS

Nos modelos experimentais de hipertrofia cardíaca induzida por sobrecarga de pressão existe perda de carnitina miocárdica, e o conteúdo miocárdico correlaciona-se inversamente com o grau de hipertrofia cardíaca (2,4). A administração de derivados da carnitina (propionilcarnitina) restaura os níveis de carnitina intracelular e melhora a função de bomba, o relaxamento cardíaco e as pressões de enchimento ventricular (2).

O desenvolvimento de cardiotoxicidade tem limitado o uso a longo prazo da antraciclina devido ao aparecimento de taquicardia, espasmo coronário, elevação sérica da CK-MB, alterações eletrocardiográficas e falência cardíaca (13,14). Esses efeitos tóxicos parecem depender do acúmulo de ácidos graxos livres e ésteres de ACLL. A reposição de carnitina impede o aumento da CK-MB quando é administrada antes dos quimioterápicos (14,15).

A cardiomiopatia dos pacientes submetidos a hemodiálise parece ser causada pela perda de carnitina, que ocorre paralelamente à perda da função miocárdica, porém quando repõe-se carnitina as alterações na função cardíaca melhoram (16,17).

Ghidini e col (9), em estudo controlado envolvendo 58 pacientes com cardiomiopatia tratados com carnitina, mostrou melhora da classe funcional e dos parâmetros ecocardiográficos, assim como diminuição da incidência de arritmias e da necessidade do uso de digitálicos com o uso desta droga.

HIPERLIPIDEMIA

Estudos em pacientes com dislipidemia dos tipos II, IV e V, indicam que a reposição de carnitina diminui as concentrações de colesterol, triglicerídeos ou ambos e pode aumentar o HDL colesterol (4).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. REGITZ V, SHUG A, FLECK E. Defective myocardial carnitine metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 755 - 760.
2. PEPINE C, WELSCH M. Role of L-carnitine in cardiology: what has emerged in the last ten years?. In *Focus on L-carnitine treatment of cardiac disease. Presented in the Satellite Symposium of the XII Congress of the European Society of Cardiology, Berlin, 1990.*
3. SILIPRANDI N, DI LISA F, PIERALISI G. Metabolic changes induced by maximal exercise in human subjects

following L-carnitine administration. *Biochim Biophys Acta* 1990;42: 7-21.

4. FERRARI R, DIMAURO S, SHERWOOD G. L-carnitine and its role in medicine: from function to therapy. London: Academic press, 1992.

5. RIZZON P, BIASCO G, SILIPRANDI N. High dose of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *Eur Heart J* 1989;10: 502 - 508.

6. REBUZZI A, SCHIAVONNI G, AMICO C. Beneficial effects of L-carnitine in the reduction of the necrotic area in acute myocardial infarction. *Drugs Exptl Clin Res* 1984;10: 219 - 223

7. CHIARIELLO M, BREVETTI G, POLICICCHIO A. L-carnitine in acute infarction. In Borum PR. *Clinical aspects of human carnitine deficiency*; Pergamon press. p. 242 - 243, 1986.

8. RIZZON P, BIASCO G, BOSCIA F. Acute myocardial infarction increases L-carnitine concentration in serum and urine; *International Symposium on lipid metabolism in the normoxic and heart*, Erasmus University Rotterdam, September, 1986.

9. GHIDINI O, AZZURRO M, VITA G. Evaluation of the therapeutic efficacy of L-carnitine in congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol* 1988; 26: 217 - 220.

10. DUBOC D, SYRIOTA A, ROMERO N. Effect of L-carnitine on myocardial glucose utilization in mitochondrial heart disease. *Circulation* 1990; 82 (Suppl III): 2098

11. REGITZ V, FLECK E, STRASSER R. Metabolic alterations in end-stage and less severe heart failure - myocardial carnitine disease. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28: 611-617.

12. KOBAYASHI A, MASUMURA Y, YAMAZAKI N. L-carnitine treatment for congestive heart failure - experimental and clinical study. *Jpn Circ* 1992;56:86 - 94.

13. BURKHOFF D, WEISS R, SCHULMAN S. Influence of metabolic substrate on heart rate, function and metabolism at different coronary flows. *Am J Physiol* 1991;261:H741 - 750.

14. FURITANO G, PATERNA S, PERRICONE R. Polygraphic evaluation on effects of carnitine in patients on adriamycin treatment. *Drugs Exptl Clin Res* 1984;10:107 - 111.

15. DE LEONARDS V, DE SCALZI M, NERI B. Echocardiographic assessment of anthracycline cardiotoxicity during different therapeutic regimens. *Int J Clin Pharm Res* 1987;7:307 - 311.

16. BÖHMER T, BERGEM H. Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure. *Lancet* 1978; 1:126 - 128.

17. WANNER C, HÖRL W. Carnitine abnormalities in patients with renal insufficiency. *Nephron* 1988;50: 89 - 102.

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 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 chaves" (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 Discertação 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. Trabalhos 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, cruvas 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, indicado 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 determinados tema, experiência atual própria e da literatura atual, bibliografia de acordo com as normas.

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

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

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

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

7 - Noticiário - Notícias sucintas sobre Curso, 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 Biosintéticas e distribuída gratuitamente a todos os Cardiologistas do Brasil, sendo seu conteúdo literário científico propriedade da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro - SOCERJ.

(2agpco3)



ANGIPRESS

Atenolol

25 mg, 50 mg e 100 mg

Comprimidos

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 25 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

Comprimidos 50 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

Comprimidos 100 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

USO ADULTO - VIA ORAL

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de ANGI PRESS 25 mg contém:

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

Cada comprimido de ANGI PRESS 50 mg contém:

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

Cada comprimido de ANGI PRESS 100 mg contém:

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

Farmacocinética

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

SUPERDOSE

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

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

e/ou hipoglicemia.

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

O atenolol pode ser removido da circulação por hemodiálise.

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS-1213.0024

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



(2agdco3)



ANGIPRESS-CD

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

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido 25/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 50/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 100/25 mg contém:

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

O produto modifica a taquicardia da hipoglicemia.

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0188

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0011-88

Indústria Brasileira



(4cdrco1)



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

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÕES

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

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

USO PEDIÁTRICO

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

A dosagem deve ser ajustada segundo as necessidades do paciente.

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CORDAREX 2,5 mg Besilato de Amlodipina

Comprimidos

Biosintética

Contém 20 comprimidos.

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina3,47 mg

(equivalente a 2,5 mg de Amlodipina base)

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORDAREX 5 mg Besilato de Amlodipina

**Comprimidos
Biosintética**

Contém 10 ou 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina6,94 mg

(equivalente a 5 mg de Amlodipina base)

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

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

Contém 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina13,89 mg

(equivalente a 10 mg de Amlodipina base)

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS-1.1213.0010

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



(4crsco1)



CORUS
Losartam
25 mg e 50 mg
Comprimidos

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:

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

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

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

umentam a eliminação de sódio.

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

CORUS 25 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam25 mg

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORUS 50 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam50 mg

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

MS-1213.0179

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar longe do calor excessivo e da umidade.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS - 1213.0195

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - S.P.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2dsgca1)



DISGREN®
TRIFLUSAL

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Cápsulas. Embalagens com 20 cápsulas de 300 mg.

USO ADULTO

Composição

Cada cápsula contém:

Triflusal.....
300 mg

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**Gravidez**

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

Incompatibilidades

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

SUPERDOSE

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

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

Manter o equilíbrio eletrolítico. Instalar tratamento sintomático.

DISGREN®**Triflusal****USO ADULTO**

Contém: 20 cápsulas

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

Cada cápsula contém:

Triflusal.....300mg

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



Cuidados pela vida

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

interrupção do diurético.

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

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

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

O EUPRESSIN (maleato de enalapril) é geralmente bem tolerado, a freqüência de interrupção do tratamento como consequência dos efeitos colaterais está próximo de 16%. Os efeitos colaterais mais freqüentemente relatados incluem: tosse, cefaléia (dor de cabeça), tonturas e cansaço. Outros efeitos colaterais foram observados em menos de 2% dos casos e incluíam: hipotensão, hipotensão ortostática, síncope, náuseas, 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 do potássio). Através desta ação, o Enalapril pode também facilitar o trabalho do coração, tornando mais eficiente, o que é importante em casos de insuficiência cardíaca. O início da ação do Enalapril é suave e gradativo; inicia-se dentro de uma hora e seus efeitos geralmente continuam por 24 horas. O controle da pressão arterial é, em geral, obtido após alguns dias de tratamento.

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

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

Farmacodinâmica

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

PRECAUÇÕES

Hipotensão e desequilíbrio hidro-eletrolítico

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

Deterioração da Função Renal

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

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

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

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

Cirurgia/Anestesia

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

Efeitos Metabólicos e Endócrinos

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

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

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

Hipersensibilidade/Edema Angioneurótico

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

Uso na Gravidez

É contra-indicado o uso de EUPRESSIN H em grávidas

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

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

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

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

Lactação

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

Uso Pediátrico

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

Uso em Idosos

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potássio Sérico

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

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

Lítio

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

Outros Agentes Anti-hipertensivos

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

Álcool, Barbitúricos ou Narcóticos

Pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

Aminas Vasopressoras (por exemplo: adrenalina)

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

Antiinflamatórios Não Esteróides

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

Ainda menos comuns foram os seguintes eventos listados por sistema:

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

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

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

RESPIRATÓRIO: dispnéia - tosse.

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

Hipersensibilidade/Edema angioneurótico:

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

Efeitos Laboratoriais:

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

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

Hipertensão Arterial

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

Terapia Diurética Anterior

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

Posologia na Insuficiência Renal

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Laboratórios Biosintética Ltda

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira





MINOR 20 mg - Comprimidos

Lovastatina

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 20 mg. Embalagem com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de MINOR Lovastatina 20 mg contém:

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

|USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Opacidades Lenticulares

Número de pacientes: 431

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

USO PEDIÁTRICO

A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas.

USO EM IDOSOS

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

Em estudos clínicos controlados, os efeitos colaterais (considerados possíveis, prováveis ou definitivamente ligados à droga) que ocorreram com frequência maior do que 1% foram: flatulência, diarreia, constipação, náuseas, dispepsia, tonturas, visão embaçada, cefaléia, câibras e mialgias, erupções cutâneas e dor abdominal. Os pacientes que receberam medicamentos controle ativos tiveram incidência igual ou maior de queixas 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 tireóide, informe seu médico.
- . Conservar o medicamento bem fechado, protegido do calor, luz e umidade.

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

. Use este medicamento sempre sob prescrição médica.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

INDICAÇÕES

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

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

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

PRECAUÇÕES

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

Microdepósitos de córnea; alterações de visão:

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

Fotossensibilidade

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

Anormalidades Tireoideanas

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

Distúrbios Eletrolíticos

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

ADVERTÊNCIA

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

Exacerbação de Arritmias

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

Alterações Hepáticas

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Digitálicos

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

Anticoagulantes

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

EFEITOS COLATERAIS

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

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

POSOLOGIA

Comprimidos

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

Ampolas

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(cod. Nifelat)

**NIFELAT**

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

USO ADULTO**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Cápsulas 10/25 mg - Caixas com 28 unidades.

Cápsulas 20/50 mg - Caixas com 28 unidades.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 10/25 mg contém:

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

Cada cápsula de 20/50 mg contém:

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

USO ADULTO**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS**MODO DE AÇÃO**

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

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

A associação do Atenolol e Nifedipina produz efeitos antianginosos superiores aos

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

INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial e/ou insuficiência coronariana.

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

USO NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0047

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira (made in Brazil)



NITRENCORD

NITRENCORD 10 e 20 mg - comprimidos

NITRENDIPINA

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 10 mg: caixas com 30 comprimidos.

Comprimidos 20 mg: caixas com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido **NITRENCORD** 10 mg contém:

Nitrendipina 10 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido **NITRENCORD** 20 mg contém:

Nitrendipina 20 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

Manifesta efeito máximo dentro de quatro horas.

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

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

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

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

Depuração 81 a 87 l/h.

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

Não se recomenda o uso pediátrico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

A interrupção abrupta do tratamento pode causar o efeito rebote.

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

SUPERDOSAGEM

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICAS

MS-1213.0043

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06|

Indústria Brasileira



Cuidados pela vida

(20xrco1)

OXCORD - R

OXCORD RETARD

Nifedipina
20 mg
Comprimidos revestidos
Uso adulto

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de OXCORD Retard 20 mg contém:

Nifedipina 20 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

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

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

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

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

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

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

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

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

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

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

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

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Mecanismo de ação:

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÃO

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

SUPERDOSE

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0016

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mario Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



nicotinell TTS®

S(-)-nicotina

TERAPIA AUXILIAR NO ABANDONO DO TABAGISMO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

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

USO ADULTO

MODO DE AÇÃO

Farmacodinâmica: A S(-)-nicotina age primeiramente nos receptores colinérgicos do tipo nicotínico do sistema nervoso periférico e do central. Para muitos efeitos, baixas doses de S(-)-nicotina tem uma ação estimulante e elevadas doses, um efeito depressor. A administração intermitente de S(-)-nicotina afeta as vias neuro-hormonais e resulta na liberação de acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, vasopressina, beta-endorfinas, hormônio de crescimento, cortisol e ACTH. Esses neurorreguladores podem estar envolvidos em alguns comportamentos relatados e nos efeitos subjetivos do ato de fumar. O desempenho melhorado de alguns parâmetros, tais como tamborilar os dedos, foi demonstrado após administração de nicotina em fumantes abstinente durante a noite. As ações da nicotina no homem são complexas, dependem da dose, da taxa de liberação, do tônus autonômico prevalente, de variação individual e da exposição prévia (tolerância). Os efeitos cardiovasculares da S(-)-nicotina são devidos ao estímulo do sistema nervoso simpático, periférico e central. Por exemplo: concentrações de nicotina encontradas durante o ato de fumar causam aumento da frequência cardíaca, da pressão sistólica e diastólica e causam também vasoconstrição cutânea. A tolerância parcial ou total a alguns efeitos da nicotina é desenvolvida rapidamente: uma segunda infusão, após 60 ou 120 minutos, resulta em menor aceleração da frequência cardíaca e em menores efeitos subjetivos do que a infusão inicial, apesar das elevadas concentrações venosas de nicotina. Ao se administrar a segunda infusão, após 120 minutos, a resposta é a mesma do que aquela obtida após a infusão inicial. A aplicação de Nicotinell TTS (20 cm²) a fumantes abstinente durante a noite, resultou em pequenos aumentos na média da frequência cardíaca (até 6 batimentos/minuto), pequenos aumentos na pressão sanguínea sistólica e diminuição no volume de ejeção. As alterações na frequência cardíaca e no volume de ejeção estiveram presentes até 10 dias após a aplicação repetida, tendo sugerido que não houve desenvolvimento de tolerância completa aos efeitos da nicotina. Os efeitos foram menores em magnitude do que os produzidos pela fumaça do cigarro, enquanto que não se observaram alterações na temperatura da pele ou no fluxo sanguíneo, quando comparados com o controle de placebo. Durante a retirada do fumo, foram observados sintomas tais como ansia, irritabilidade, frustração, agressividade, agitação, tensão, ansiedade, sensação de fome, aumento de peso, dificuldade de concentração e distúrbios do sono. Durante ensaios clínicos controlados duplo-cegos contra placebo, a reposição de nicotina com Nicotinell TTS nas primeiras semanas ou meses após se parar de fumar aumentou as chances de êxito na abstinência, com ou sem técnicas de suporte. Há também uma forte tendência na redução dos sintomas de abstinência.

Farmacocinética: A nicotina é rapidamente absorvida através da pele e passa para a circulação sistêmica. O perfil de absorção, após uma aplicação única de Nicotinell TTS em fumantes saudáveis abstinente (pessoas submetidas a terapia para parar de fumar com o sistema), mostra um retardo inicial de 1 a 2 horas, seguido de um aumento progressivo nas concentrações plasmáticas, sendo o platô atingido cerca de 8 a 10 horas após a aplicação. Depois da remoção do sistema, as concentrações plasmáticas declinam mais lentamente do que poderia ser previsto pela meia-vida de eliminação de 2 horas para este fármaco, pós infusão intravenosa. Cerca de 10% da quantidade total de nicotina que atinge a circulação é liberada da pele após remoção do sistema de 30 cm². A área sob a curva (AUC 0 a 24 h) variou na proporção de liberada por Nicotinell TTS, que por sua vez, depende do tamanho do sistema. Em comparação com a infusão I.V., 76,8% da nicotina liberada tornam-se sistematicamente disponíveis. Com a aplicação repetida de Nicotinell TTS 20 e 30 cm², as médias mínimas e máximas das concentrações plasmáticas no "steady state" foram 7,1 ng/ml e 12,0 ng/ml para o sistema de 20 cm² e 10,3 ng/ml e 17,7 ng/ml para o sistema de 30 cm². Estas concentrações plasmáticas estavam dentro do intervalo observado durante o ato de fumar moderado. Análises do conteúdo do fármaco residual no sistema usado por 24 horas indicam que a liberação total do fármaco na circulação varia individualmente. Entretanto, a variabilidade intra-individual na quantidade de nicotina liberada é pequena, indicando elevado nível de consistência no desempenho do sistema durante a aplicação diária de Nicotinell TTS. A S(-)-nicotina é amplamente distribuída pelo corpo, com um volume de distribuição de aproximadamente 180 litros. O fármaco atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta e é também encontrada no leite materno. A ligação da

carbono e alcatrão). Fumantes crônicos podem tolerar doses de nicotina que em não-fumantes poderiam ser mais tóxicas, graças ao desenvolvimento de tolerância. A aplicação de vários sistemas de Nicotinell TTS pode resultar em intoxicação grave. A absorção mais lenta, após uma exposição cutânea à nicotina, favorece o desenvolvimento da tolerância aos efeitos tóxicos. Não se pode esperar a liberação sistêmica rápida da nicotina de Nicotinell TTS, como na mastigação e na deglutição, em função da liberação lenta da nicotina do sistema e também por causa do metabolismo de "primeira-passage". 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.

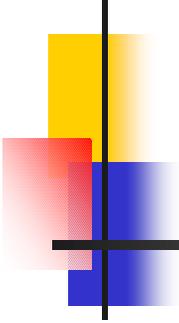
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

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





FEMADE TECNOLOGIA

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

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

Médica

Ensino

Financeira

Comercial



Qualquer dúvida na utilização
Deste produto favor contactar-nos

Telefone: 556-2149

556-3671

557-3815

E-mai: femaderj@iis.com.br

lborges@femade.com.br

Solicite uma visita para demonstração