

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
JACOBATIÉ
MARCO AURÉLIO SANTOS
MUNIR MURAD
ODILON NOGUEIRA BARBOSA
PAULO GINEFRA

SECRETÁRIA DE REDAÇÃO

Sueli Santos Santana

A **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (ISSN 0101-0758)** é editada trimestralmente pela SOCERJ, Rua Alcindo Guanabara, 24, Sala 1.601, Cinelândia, CEP. 20031-130, Rio de Janeiro, RJ, Tel.: (021) 262-6831, Fax: 220-7730 e distribuída à classe médica por **cortesia dos Laboratórios Biosintética Ltda.** As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e os trabalhos a serem publicados deverão ser dirigidos à sede da SOCERJ.

REVISTA DA SOCERJ

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.
SOCERJ

PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL/PUBLISHED QUARTERLY

DADOS DE CATALOGAÇÃO

REVISTA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
RJ, BRASIL V. 1 - 1988

1988, 1: 1, 2

1989, 2: 1, 2, 3, 4

1990, 3: 1, 2, 3, 4

1991, 4: 1, 2, 3, 4

1992, 5: 1, 2, 3, 4

1993, 6: 1, 2, 3, 4

1994, 7: 1, 2, 3, 4

1995, 8: 1, 2, 3

ISSN 0104-0758

INDEXADA NO INDEX MEDICUS LATINO AMERICANO

IMPRESSA NO BRASIL - PRINTED IN BRAZIL

TIRAGEM: 3.000 EXEMPLARES

REVISTA DA SOCERJ - (REV. SOCERJ)

ÍNDICE

MENSAGEM DO EDITOR, 70

ATUALIZAÇÃO

- ESTATÍSTICA EM MEDICINA: P-VARICAÇÃO, 73
Statistics in Medicine: p-value
Basílio Bragança Pereira

ARTIGO ORIGINAL - ORIGINAL ARTICLE

- VALVOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA POR BALÃO. RESULTADOS IMEDIATOS, COMPLICAÇÕES E EVOLUÇÃO HOSPITALAR, 79
Percutaneous balloon mitral valvuloplasty. Short-term results, complications and in-hospital outcome.
Edison C. Sandoval Peixoto, Paulo Sérgio de Oliveira, Mário Salles Netto, Ronaldo A. Villela, Pierre Labrunie, Ivana Picone Borges, Rodrigo T. Sandoval Peixoto, Ana Crisitna C. P. Neves, Marcelo L. Ribeiro

ARTIGO ORIGINAL - ORIGINAL ARTICLE

- O COMPORTAMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA DURANTE O TESTE CICLOERGOMÉTRICO NO PROLAPSO IDIOPÁTICO DA VALVA MITRAL, 87
Behavior of systemic blood pressure during exercise test in idiopathic mitral valve prolapse
José Rocha

RELATO DE CASO - CASE REPORT

- CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA DA PAREDE LATERAL DO VENTRÍCULO ESQUERDO. RELATO DE CASOS, 95
Hypertrophic cardiomyopathy of lateral wall of the left ventricle. Cases report
Francisco Manes Albanesi Filho, Nádia Tenório Aoun, Marcia Bueno Castier, Helena Oliveira Lima, Paulo Ginefra

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO, 99

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

MENSAGEM DO EDITOR

O presente número da Revista da SOCERJ traz aos seus leitores 4 trabalhos muito interessantes, de temas bem diversificados, que mostram o caráter eclético da pesquisa e do interesse dos nossos autores.

O primeiro manuscrito é um excelente artigo de Atualização de Basílio de Bragança Pereira, que é um estatístico e Professor Titular do Instituto de Matemática da **COPPE/UFRJ**, versando sobre o tão utilizado Valor-p em medicina e bio-estatística. Numa linguagem acessível ao médico - mas não necessariamente simplificada - o autor tenta dissimular o valor de significância estatística usado nos estudos comparativos e mostrar que o Valor-p deve ser encarado com cuidado ao se ler um trabalho científico.

O segundo trabalho, de Edison Sandoval Peixoto e colaboradores, é um Artigo Original que relata a experiência deste ativo grupo carioca de cardiologia intervencionista no tratamento da estenose mitral por valvoplastia percutânea por balão. Os excelentes resultados observados por estes autores colocam esta técnica na primeira linha do tratamento da estenose mitral reumática.

O terceiro manuscrito é outro Artigo Original de José Rocha, da Universidade de Campinas, que mostra o comportamento da pressão arterial sistêmica no esforço em pacientes com prolapso da válvula mitral. Este cuidadoso e metódico estudo traz à luz novas informações sobre uma possível disfunção autonômica observada freqüentemente nestes pacientes.

O último estudo, de Francisco Manes Albanesi Filho e colaboradores, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, é um Relato de 2 casos de Cardiomiopatia Hipertrófica localizada na parede lateral do ventrículo esquerdo. Forma incomum desta miocardiopatia, é preciso tê-la em mente quando nos defrontamos com pacientes com quadros de hipertrofia cardíaca mal definidos, sendo a ecocardiografia o método que faz o diagnóstico final. Outrossim, deve ser mencionado que este trabalho foi um dos premiados no XII Congresso da SOCERJ, o que nos leva a parabenizar os autores não só pela láurea como também por publicarem o seu estudo na íntegra.

Todos estes trabalhos mostram o alto grau de qualificação dos nossos autores, e o esforço e empenho que fazem para divulgar o conhecimento científico. A Revista da SOCERJ está aberta a todos, e se sentirá honrada em receber para análise e publicação o fruto deste grande esforço.

Roberto Bassan

Aconteceu:

1 - O Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro no período de 08 a 11 de maio de 1996 no Hotel Intercontinental no Rio de Janeiro. Com 1349 participantes inscritos, este foi certamente o melhor dos últimos Congressos da SOCERJ, tanto em qualidade científica como em organização. Foram apresentados 151 trabalhos científicos, sob a forma de temas-livres ou de mural, e os 8 melhores serão premiados com R\$ 600,00 (seiscentos reais) cada.

2 - Com a participação da SOCERJ, realizou-se no dia 28 de maio de 1996 no Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro, uma mesa redonda sobre "O estado atual da prevenção das doenças cardiovasculares na mulher". Coordenado pelo Dr. Salvador Serra, o evento teve como palestrantes as Dras. Graciema Porphirio, Suely Góes, Claudia Sabino, Bárbara Durdo e Ana Dias. Temas como doença coronária, hipertensão arterial, diabetes mellitus, atividade física, anticonceptivo oral e reposição hormonal foram abordados e amplamente discutidos com o elevado número de participantes.

3 - Em 14 de agosto de 1996, no Hotel Rio Atlântica, a posse da nova Diretoria da SOCERJ, biênio 1996/1998, eleita no último Congresso da SOCERJ, e composta pelos seguintes membros:

Presidente: Denilson Campos de Albuquerque
Vice-Presidente: Evandro Tinoco Mesquita
1º Secretário: Ademir Batista da Cunha
2º Secretário: Maria de Lourdes Tavares de Carvalho
1º Tesoureiro: Maria Eliane Campos Magalhães
2º Tesoureiro: Marcelo Vieira Gomes
Diretor Científico: Roberto Bassan
Diretor de Publicações: César Cardoso de Oliveira
Comissão Científica: Antonio Sérgio Cordeiro Rocha
Hélio Roque Figueira
José Guilherme de Faria Feres
Klerman V. Lopes
Luiz Antonio Campos
Roberto Esporcatte
Salvador Serra

Comissão de Ensino: Heraldo Victor
João Mansur
Paulo Dutra
Vinício Elia Soares
Wille Oigman

Comissão Eleitoral: Emilio César Zilli
Jorge Brandão
Ricardo Luiz Ribeiro

Comissão Fiscal: Carlos Alberto Toscano da Graga
Moises Gamarski
Roberto Pozzan

Suplentes: Jamil da Silva Soares
Paulo Roberto P. Sant'Ana
Sebastian Brotons De La Nuez

Vai Acontecer:

2 - Em 20 e 21 de setembro de 1996, às vésperas do Congresso Brasileiro de Cardiologia, no Bahia Othon Palace Hotel em Salvador, o 12º Curso Avançado de Atualização em Doença Coronária, sob a direção dos Drs. Roberto Bassan e José Geraldo Amino, e com o apoio da SOCERJ. Informações e pré-inscrições na SOCERJ, tel. (021) 262-6831 e telefax (021) 220-7730.

ERRATA

Em decorrência de erro na conformação gráfica do Editorial de Paulo A. G. Alves e Ivan G. Maia intitulado "Teste de Inclinação para o diagnóstico etiológico da síncope", publicado no número 2 do volume VIII (1995) da Revista da SOCERJ, a bibliografia deste Editorial não saiu publicada. Apresentando nossas desculpas aos autores e aos leitores pelo inconveniente, publicamos abaixo o texto da referida Bibliografia:

Bibliografia:

1- Raviele A, Gasparini G, Dipede F. *Usefulness of head-up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. Am J Cardiol 1990;65:1322*

2 - Kapoor W, Karpf M, Maher Y. *Syncope of unknown origin: the need for a more cost-effective approach to its diagnostic evaluation. JAMA 1982; 247: 2687*

3 - Strasberg B, Rechavia E, Sagie A. *the head-up tilt table test in patients with syncope of unknown origin. Am Heart J 1989; 118: 923*

Atualização

ESTATÍSTICA EM MEDICINA: P-VARICAÇÃO

Basílio de Bragança Pereira

Palavras Chave: Intervalos de confiança. Probabilidade. Sensibilidade. Especificidade. Teste diagnóstico. Valor-p.

STATISTICS IN MEDICINE: P-VALUE

Estatístico

Professor Titular, Instituto de Matemática - COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Recebido em: 19/07/95

Aceito em: 20/12/95

INTRODUÇÃO

A interação de trabalho entre o médico e o estatístico têm permitido a observação de que os testes de significância, o Valor-p e os intervalos de confiança são usados freqüentemente de forma errada. A razão parece ser: 1) falta de entendimento destes conceitos; 2) a resposta que o pesquisador procura não pode ser obtida utilizando esses conceitos. Por outro lado, existe atualmente uma grande cobrança na arena científica e nos jornais médico-científicos no sentido da obtenção de "significância" nos resultados dos estudos comparativos. Isto produz um efeito talvez mais nefasto. Diversas pesquisas e experimentos bem realizados não são publicados porque os resultados não foram "significantes" estatisticamente¹. Salsburg² compara esta situação a um fanatismo religioso, onde Salvação corresponde à publicação em um jornal de prestígio (que produz frutos: aumento de salário, convites, etc.). O ritual é a busca do Valor-p (outro nome para 0,05!). O milagre é a obtenção do Valor $p < 0,05$. O padre a quem se procura aconselhamento é o Estatístico que muitas vezes faz perguntas "irrelevantes" como: Porque e como você realizou este experimento? Não obtendo resposta convincente e não entendendo a necessidade urgente de salvação, começa uma discussão teológica com o seguidor.

O objetivo deste artigo é tentar esclarecer os conceitos estatísticos usando exemplos médicos da literatura, apresentar uma solução alternativa e fornecer sugestões para o pesquisador na área médica de como proceder ao analisar seu experimento utilizando a estatística.

INTERPRETAÇÃO INCORRETA DO VALOR-P

A verificação da falta de entendimento do significado do Valor-p, tem sido testado em turmas de pós-graduação de Medicina e Engenharia usando os seguintes questionários de Diamond e Forrester¹ e Freeman³ respectivamente.

Questionário 1 - (Diamond e Forrester)

O que você concluiria se um experimento clínico bem planejado, realizado para verificar o efeito de um certo tratamento, resultou em uma resposta benéfica ($p < 0,05$)?

- a) de acordo com este resultado, as chances são menos de 5% de que a terapia não tem efeito;
- b) as chances são menos de 5% em obter este resultado se a terapia não tem efeito;
- c) as chances são menos de 5% de não ter obtido esse resultado se a terapia tem efeito;
- d) nenhuma acima.

Questionário 2 - (Freeman)

Um experimento controlado, realizado para determinar a eficácia de um novo tratamento, conclui que o mesmo é significativamente melhor que placebo ($p < 0,05$). Qual das seguintes afirmações você prefere?

- a) foi provado que o tratamento é melhor que placebo;
- b) se o tratamento não tem efeito, há menos de 5% de chance de se obter tal resultado;
- c) o efeito observado do tratamento é tão grande que há menos de 5% de chance do tratamento não ser melhor que placebo;
- d) realmente não sei o que é Valor-p e não quero adivinhar.

A conclusão obtida com as aplicações destes questionários coincide com a dos autores. A resposta correta em ambos é b) mas em geral mais de 50% das pessoas respondem incorretamente e todos tem dificuldades de distinguir a diferença entre as escolhas.

TESTE DIAGNÓSTICO E TESTE DE HIPÓTESE

Em testes estatísticos, copiamos a estratégia matemática de provar por contradição. Começando com uma hipótese H_0 que se quer rejeitar, supomos que H_0 é verdadeiro. Desenvolvendo argumentos de forma correta, se chegamos a uma contradição, então, a hipótese H_0 deve ser falsa. Em estatística, copiamos este enfoque, mas em vez de atingir uma contradição, observamos um resultado improvável. Especificamente, começando com uma hipótese nula (por exemplo, que não existe diferença entre dois tratamentos), observamos o resultado de um experimento bem planejado. A seguir, verificamos quão provável é o resultado observado no estudo, supondo não haver diferença entre os tratamentos. Se calculamos através de um procedimento de teste estatístico que o resultado do estudo é improvável, temos então duas alternativas: 1) não há diferença entre os tratamentos, e o que ocorreu foi um resultado muito improvável; 2) há diferença entre os tratamentos (isto é, a premissa inicial era falsa) e o que ocorreu foi um evento muito provável. A decisão mais sensata é considerar a segunda alternativa como a verdadeira.

A distinção entre *teste de hipótese* e *teste de significância* é que no primeiro especificamos, além de uma hipótese nula, uma hipótese alternativa de interesse específico; no segundo, somente a hipótese nula é de interesse.

Para entender o que Valor-p realmente significa, seguimos Diamond e Forrester¹ e apresentamos o exemplo de teste diagnóstico e a relação com teste de hipótese.

Consideremos a Tabela 1 em que um grupo de pacientes é classificado de acordo com a presença ou ausência de uma doença e do resultado positivo ou negativo de um

teste diagnóstico. A partir daí podemos definir as seguintes quantidades:

Tabela 1 - Resultado do teste diagnóstico de acordo com a presença ou ausência de doença

Teste	DOENÇA		
	Presente	Ausente	Total
Positivo (T ⁺)	Correto Positivo a	Falso Positivo c	T ⁺ Positivo a + c
Negativo (T ⁻)	Falso Negativo b	Correto Negativo d	T ⁻ Negativo b + d
	D-Doentes a + b	A- Ausência c + d	N = a + b + c + d

Sensibilidade - S = $\frac{a}{a+b}$ é a probabilidade do teste ser positivo, quando o paciente é sabidamente doente. Onde $S = P(T^+ / D)$, sendo P (maiúsculo) = probabilidade

Especificidade - E = $\frac{d}{c+d}$ é a probabilidade do teste ser negativo, quando o paciente tem ausência da doença. Onde $E = P(T^- / A)$.

Prevalência da Doença = $\frac{a+b}{N}$ é a probabilidade de uma pessoa da população estudada ser doente. Denotado por P(D).

Positividade do teste = $\frac{a+c}{N}$ é a probabilidade do teste dar positivo. Denotado por P(T⁺).

Negatividade do Teste = $\frac{b+d}{N}$ é a probabilidade do teste dar negativo. Denotado por P(T⁻).

Valor de Previsão Positivo - VPP = $\frac{a}{a+c}$ é a probabilidade do teste ser correto quando ele é positivo. Denotado por P(D / T⁺).

Valor de Previsão Negativo - VPN = $\frac{d}{b+d}$ é a probabilidade do teste ser correto quando ele é negativo. Denotado por P(A / T⁻).

Para que o teste diagnóstico tenha algum valor é necessário que $S + E > 1$. Se esta soma se aproxima de 2 o teste é ideal. Se S está próximo de 1 significa que a doença pode praticamente ser excluída entre as pessoas com teste negativo, isto é $P(T^- / D) \approx 0$ (Já que praticamente não existem resultados falso-negativos do teste).

A situação anterior é análoga à situação de um teste de hipótese em que desejamos testar a hipótese H₀: D,

contra a alternativa H₁: A, com base no resultado amostral T⁺ (aceita H₀) ou T⁻ (rejeita H₀).

A Tabela 2 resume as decisões e erros de um teste de hipótese. Vemos, portanto, que ao realizarmos um teste estatístico podemos incorrer em dois tipos de erro: 1) o erro do tipo I, isto é, rejeitar a hipótese nula quando ela é verdadeira; 2) o erro do tipo II, isto é, aceitar a hipótese alternativa quando ela é falsa. A probabilidade do erro do tipo I é denotada por α e denominado nível de significância do teste. Seu valor é comparado em um teste ao Valor-p ou nível de significância observado da estatística de teste. Por outro lado podemos também tomar duas decisões corretas: 1) aceitar a hipótese nula quando verdadeira; 2) rejeitar a hipótese alternativa quando falsa. Suas probabilidades de ocorrência são $1 - \alpha$, denominado nível de confiança do teste, e $1 - \beta$, denominado potência do teste, respectivamente.

Tabela 2 - Decisões e erros de teste de hipótese

Decisão do Teste	REALIDADE	
	H ₀ : D - Verdadeiro	H ₁ : A - Verdadeiro
Aceita H ₀ (T ⁺)	Decisão Correta Probabilidade: $1 - \alpha$	Erro Tipo II Probabilidade: β
Aceita H ₁ (T ⁻) (Rejeita H ₀)	Erro Tipo I Probabilidade: α	Decisão Correta Probabilidade: $1 - \beta$

T⁺ = teste positivo; T⁻ = teste negativo

A Tabela 3 mostra as analogias entre teste diagnóstico e teste de hipóteses. Vemos, portanto, a correspondência entre as probabilidades associadas a um teste estatístico de hipótese e as taxas que ocorrem em um teste diagnóstico. A tabela apresenta também a correspondência entre as terminologias utilizadas pelo médico (em um teste diagnóstico) e pelo estatístico (em um teste de hipóteses).

Tabela 3 - Analogias: Teste Diagnóstico x Testes de Hipóteses

Taxa	Símbolo	Teste Diagnóstico	Teste Hipótese
Correto Positivo	$S = P(T^+ / D)$	Sensibilidade	$1 - \alpha$ Nível de confiança
Correto Negativo	$E = P(T^- / A)$	Especificidade	$1 - \beta$, Potência
Falso Positivo	$P(T^+ / A)$	1-Especificidade	β , Erro Tipo II
Falso Negativo	$P(T^- / D)$	1-Sensibilidade	α Erro Tipo I, Valor-p, Nível de significância observado

Portanto, pela Tabela 3 sabemos agora que o Valor-p nada mais é que o equivalente a 1-sensibilidade, ou seja, P(T⁻ / D).

É claro que para o médico esta informação não é muito nítida nem de muita utilidade. Na realidade o que o médico deseja (e na maioria das vezes pensa que o Valor-p significa) é a taxa $P(D/T)$, ou seja, $1 - P(A/T)$, ou ainda, $1 - VPN$. Esta é a probabilidade do paciente estar doente sabendo que o seu resultado no teste diagnóstico é negativo, ou seja, a probabilidade da hipótese $H_0 : D$ ser verdadeira quando a regra de decisão T manda rejeitar H_0 . Ao discutirmos mais adiante o Teorema de Bayes mostraremos um outro argumento estatístico que nos permite obter as taxas de interesse clínico.

VALOR-P E TAMANHO DA AMOSTRA

Podemos considerar que todo Valor-p, por exemplo 0,041, indica igual evidência contra a hipótese, independentemente da hipótese e do contexto dos dados?

Considere um experimento em que todos os pacientes recebem ambos os tratamentos A e B e são solicitados a explicar suas preferências. Os quatro conjuntos de dados são:

Dados I: 15 pacientes preferem A, 5 preferem B ($r = 15/20 = 0,75$);
Dados II: 114 pacientes preferem A, 86 preferem B ($r = 0,57$);
Dados III: 1046 pacientes preferem A, 954 preferem B ($r = 0,523$);
Dados IV: 1001445 pacientes preferem A, 998555 preferem B ($r = 0,5007$).

Estes conjuntos de dados produzem um Valor-p de 0,041, obtido de um teste de proporção para a hipótese nula $r = 1/2$ (que indica igual preferência por A e B) (r é o valor verdadeiro, r é o valor calculado dos dados), informando assim que o resultado obtido em cada conjunto (indicando maior preferência por A) é significativamente diferente da hipótese nula (que indica igual preferência por A e B).

Porém, estes dados não são igualmente convincentes sobre a maior preferência por A. Os dados I provavelmente serão rejeitados por ser a amostra muito pequena, embora indiquem uma preferência para A de 75%. Os dados IV indicam de forma quase conclusiva que as preferências são iguais, isto é, $r = 1/2$ (preferência por A de 50,07%). Portanto, o Valor-p de 0,041 não pode ser tomado como evidência independente do contexto e do tamanho da amostra.

Freeman³ mostra outro exemplo de um teste de média de uma distribuição normal, que um valor p de 0,01 em uma amostra de tamanho 100 apresenta menor evidência contra a hipótese do que um valor p de 0,05 em uma amostra do tamanho 10.

Por isso, o médico deve ter sempre em mente, ao analisar resultados de experimentos, que em medicina é preciso diferenciar significância estatística de significância biológica.

INTERVALOS DE CONFIANÇA: OUTRA FONTE DE MÁ INTERPRETAÇÃO

Não sabendo o que é Valor-p (ou nível de significância observado) também fica difícil interpretar corretamente

intervalos de confiança. No sentido estatístico clássico o intervalo de confiança significa que, hipoteticamente, se uma série de estudos idênticos fosse realizado repetidamente com diferentes amostras da mesma população, e um intervalo de 95% de confiança para as diferenças entre as médias fosse obtido em cada estudo, ao se aumentar o número de estudos hipotéticos se observaria que 95% desses intervalos incluiriam a verdadeira diferença entre as médias das populações.

Podemos agora relacionar intervalos de confiança com testes de hipótese. Um intervalo de confiança de nível $1 - p$ é um intervalo que contém os valores que seriam aceitos em um teste estatístico com probabilidade de erro do tipo I igual a p . Alternativamente, se quisermos testar uma hipótese especificada (por exemplo, diferença nula) basta calcular o intervalo de confiança $100(1 - p)\%$ e aceitar a hipótese (diferença = 0) se a mesma estiver contida no intervalo, e rejeitar caso contrário.

Para exemplificar, consideremos um estudo que comparou as pressões arteriais de 100 homens diabéticos com as de 100 homens não diabéticos, obtendo-se uma diferença de 6,0 mmHg entre as médias das pressões sistólicas dos dois grupos, sendo o erro padrão da diferença entre as médias de 2,5 mmHg. O intervalo de 95% de confiança para a diferença das médias das duas populações é obtido pela fórmula $x \pm 1,97 \sigma_x$, onde x = média e σ_x = erro padrão de x , isto é, $6,0 \pm 1,97 \times 2,5$ mmHg, isto é, o intervalo de 1,1 a 10,9. Este resultado não significa que a diferença entre as médias das populações de diabéticos e não diabéticos está entre 1,1 mmHg e 10,9 mmHg com 95% de chance, como em geral é interpretado erroneamente. Na realidade, significa que se realizarmos vários estudos sobre diabetes, e em cada estudo calcularmos um intervalo de confiança usando a fórmula $x \pm 1,97 \sigma_x$, em 95% desses estudos o intervalo calculado conterá a verdadeira diferença entre as médias. Portanto, neste particular estudo temos apenas uma confiança de 95% de que o intervalo contém a diferença, já que é apenas um experimento, e é razoável supor que o intervalo contém a diferença entre as médias.

UMA SOLUÇÃO: INFERÊNCIA BAYESIANA

Os índices resultantes da Tabela 3 (sensibilidade, especificidade, Valor-p) tem limitações sérias. Não ajudam, por exemplo, ao clínico quando este recebe um paciente com resultado positivo do teste diagnóstico e precisa decidir se o paciente está ou não doente, ou até mesmo se deve solicitar mais exames complementares para ter mais certeza na decisão. Ou seja, o que interessa mais ao médico conhecer para os testes diagnósticos são as seguintes taxas: Valor de Previsão Positivo (VPP), Valor de Previsão Negativo (VPN), $1 - VPP$ e $1 - VPN$. Estas probabilidades podem ser obtidas através do

Teorema de Bayes que na terminologia médica é escrito:

$$VPP = \frac{\text{sensibilidade} \times \text{prevalência}}{\text{sensibilidade} \times \text{prevalência} + (1 - \text{especificidade}) \times (1 - \text{prevalência})}$$

$$= \frac{\text{sensibilidade} \times \text{prevalência}}{\text{positividade}}$$

$$VPN = \frac{\text{especificidade} \times (1 - \text{prevalência})}{(1 - \text{sensibilidade}) \times \text{prevalência} + \text{especificidade} \times (1 - \text{prevalência})}$$

$$= \frac{\text{especificidade} \times (1 - \text{prevalência})}{\text{negatividade}}$$

Assim, $VPP = P(D / T^+)$ é a *probabilidade a posteriori* de doença após um diagnóstico positivo de um teste e $VPN = P(A / T^-)$ é a *probabilidade a posteriori* de ausência de doença após um diagnóstico negativo.

Observe que as taxas clinicamente úteis VPP e VPN, (que aferem a acurácia preditiva do teste) tem a desvantagem de depender fortemente da prevalência da doença ou probabilidade a priori, o que muitas vezes não é conhecida. É importante lembrar que uma prevalência obtida de um estudo não pode ser tomada universalmente. Por outro lado a sensibilidade e a especificidade, e portanto também $1 - \text{sensibilidade} = \text{Valor-p}$, embora não acessando a acurácia de um teste de forma clinicamente útil, tem a vantagem de não serem afetadas pela prevalência.

Para ilustrar, consideremos o seguinte exemplo de Soares⁵. Uma das mais difundidas tecnologias para detectar a presença do vírus HIV é o teste ELISA, comercializado por vários laboratórios. Um deles reportou em seus testes preliminares uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 99%. A Tabela 4 apresenta as probabilidades a posteriori de falso-positivo e falso-negativo para diferentes prioris (prevalência).

Tabela 4 - Teste ELISA

Piori	Posteriori	
	Prevalência	P(A/T ⁺) Falso Positivo % P(D/T ⁻) Falso Negativo
1/milhão	99.95	5.01×10^{-8}
1/100.00	99.53	5.01×10^{-7}
1/10.000	95.46	5.01×10^{-6}
1/1000	67.79	1×10^{-4}
1/500	51.23	1×10^{-4}
1/200	29.53	2.5×10^{-4}
1/100	17.25	5.1×10^{-4}
1/50	9.37	10.2×10^{-4}

Considerando que a prevalência da AIDS é pequena, os resultados mostram que no uso em larga escala do teste (mais de 500 indivíduos) grande parte dos indivíduos com

resultados positivos serão falsos positivos e por outro lado poucos doentes não serão detectados, isto é, poucos falsos negativos. Portanto, o clínico não se preocupará com o paciente se o teste der negativo, e indicará outro teste alternativo se o teste for positivo.

Estes dados são uma aplicação particular da Inferência Bayesiana, que fornece ao pesquisador a resposta que ele deseja. Suponhamos que estamos interessados na diferença de médias das duas populações de diabéticos discutidos na seção prévia. A inferência Bayesiana transforma a crença a priori que o médico tem sobre a diferença Θ , expressa pela probabilidade a priori $P(\Theta)$, usando a verossimilhança $L(t/\Theta)$ de um experimento que observa t relacionado a Θ . Usando o teorema de Bayes, obtém-se a probabilidade a posteriori $P(\Theta/t)$:

$$P(\Theta / t) \propto L(t / \Theta) P(\Theta) \quad (\propto = \text{proporcional a})$$

No exemplo da diabetes visto anteriormente, o clínico, com sua experiência, poderia especificar que acredita que a priori a diferença deve estar entre -5 e 20 mmHg no máximo. Isto pode ser expresso por uma probabilidade uniforme, pois ele não tem preferência por qualquer valor neste intervalo, isto é

$$P(\Theta) = \frac{1}{25} \quad -5 < \Theta < 20$$

Realizado o experimento verificou-se que a verossimilhança para a diferença das médias $L(t/\Theta)$ era da forma de uma distribuição normal com média 6 mmHg e erro padrão de 2,5 mmHg. Neste caso pode-se demonstrar que a diferença das média Θ tem distribuição a posteriori $P(\Theta/t)$ também normal com mesma média e erro padrão, isto é que a diferença das médias tem distribuição a posteriori normal. Obtida a distribuição a posteriori podemos utilizar suas características como a média, a moda e a mediana como estimadores Bayesianos, bem como construir intervalos Bayesianos e testes de hipóteses Bayesianos.

A diferença agora é que estes resultados informam ao médico exatamente a resposta que ele deseja:

1) no exemplo da diabetes, o intervalo Bayesiano de 95% de probabilidade é próximo de 1,1 a 10,9. Aqui, a interpretação é que a diferença entre médias está neste intervalo com probabilidade especificada de 95%. Não se recorre à realizações hipotéticas do experimento que não foram feitas e talvez nunca serão. Muitas vezes, intervalos Bayesianos e clássicos coincidem numericamente, mas a interpretação é diferente (compare com o intervalo do exemplo da diabetes);

2) testes de hipóteses Bayesianos para a hipótese $H_0: r = 1/2$ (igual preferência) no exemplo visto anteriormente, que concluíram que $r = 1/2$ com probabilidades: $P(r = 1/2, \text{Dados I: } n = 20 \text{ e } r = 0,75) = 0,382$

$P(r = 1/2, \text{Dados II: } n = 200 \text{ e } r = 0,57) = 0,637$
 $P(r = 1/2, \text{Dados III: } n = 2000 \text{ e } r = 0,523) = 0,846$
 $P(r = 1/2, \text{Dados IV: } n = 2000000 \text{ e } r = 0,5007) = 0,994$

Portanto, $H_0: r = 1/2$ (igual preferência) é bem plausível segundo os dados II, III e IV.

Estas probabilidades são obtidas da expressão

$$P(H_0 / \text{Dados}) = \left\{ 1 + \left[(1+n)^{1/2} \exp\left\{-\frac{n}{n+1} \times \frac{Z_{\alpha}}{2}\right\}^2 \right]^{-1} \right\}^{-1} \text{ (onde } Z_{\alpha} \text{ é o valor da}$$

tabela da distribuição normal correspondente ao valor α , no caso $\alpha = 0,041$, $Z_{\alpha} = 1,97$) e sua justificativa pode ser vista em Berge e Salke⁶. Observe que aqui a interpretação que o médico em geral tem de testes de hipótese é correta, isto é, a probabilidade da hipótese testada ser verdadeira é fornecida, ao contrário de obtermos uma "confiança" na veracidade da hipótese.

3) podemos também relacionar alguns testes de hipóteses Bayesianos com intervalos Bayesianos. No exemplo da diabetes, como $H_0: \Theta = 0$ (nenhuma diferença) está fora do intervalo Bayesiano de 95% de probabilidade (isto é, 1,1 a 10,9), rejeitaríamos esta hipótese pois ela está numa região com probabilidade menor que 0,05.

A inferência Bayesiana é também alvo de críticas e causa discussões acaloradas entre seus adeptos e os de outras escolas, principalmente os da estatística clássica. Um dos pontos de maior controvérsia é a especificação da priori. Entretanto o assunto está fora do alcance deste artigo. Para maiores detalhes das críticas de parte a parte existe uma extensa bibliografia na literatura estatística.

CONCLUSÕES E SUGESTÕES

1) em publicações científicas apresente sempre que possível não só o Valor-p mas também o intervalo de confiança;

2) o Valor-p e os intervalos de confiança devem ser considerados como mais uma estatística descritiva, assim como as médias, as variâncias, a sensibilidade, a especificidade, as tabelas, etc., a serem fornecidas no texto científico;

3) em experimentos com grandes amostras é aconselhável usar o nível de significância (ou Valor-p) de 0,01 (ou menor) ao invés do usual 0,05;

4) a comunidade médica deve utilizar mais o enfoque Bayesiano, que forneça respostas que o médico procura;

5) o problema da especificação da priori não deve servir de

obstáculo ao uso da inferência Bayesiana. Primeiro, o médico sempre tem algumas crenças a priori. Segundo, vale a pena tentar várias prioris (como no caso de prevalência de HIV) e verificar se as conclusões se alteram.

AGRADECIMENTOS

O autor é grato ao Professor Dr. Hélio Migon e ao Dr. Roberto Bassan por sugestões e correções que resultaram em melhora substancial do texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diamond GA, Forrester JS. *Clinical trials and statistical verdicts: probable grounds for appeal. Ann Intern Med* 1983; 98 : 385-394
2. Salsburg DS. *The religion of statistics as practiced in medical journals. Am Statist* 1985; 39 : 220-223.
3. Freeman PR. *The role of p-values in analysing trial results (with discussion). Stat Med* 1993; 12: 1443-1458
4. Gardner MJ, Altman DG. *Confidence intervals rather than p values: estimation rather than hypothesis testing. Br Med J* 1986; 292 : 746-750
5. Soares JF. *O teste de detecção do vírus da AIDS. Boletim da Associação Brasileira de Estatística* 1987; 8: 10-16
6. Berger JO, Selke T. *Testing a point null hypothesis: the irreconcilability of p values and evidence (with discussion). J Am Stat Assoc* 1987; 82 : 112-139.

VALVOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA POR BALÃO. RESULTADOS IMEDIATOS, COMPLICAÇÕES E EVOLUÇÃO HOSPITALAR.

Edison C. Sandoval Peixoto, Paulo Sérgio de Oliveira, Mário Salles Netto, Ronaldo A. Villela, Pierre Labrunie, Ivana Picone Borges, Rodrigo T. Sandoval Peixoto, Ana Cristina C. P. Neves, Marcelo L. Ribeiro.

RESUMO

OBJETIVO - Avaliar os resultados imediatos, complicações e evolução hospitalar obtidos com valvoplastia mitral percutânea por balão (VMPB) em pacientes com estenose mitral. **MÉTODOS** - No período de Junho/87 a Março/95 foram realizados 299 procedimentos de VMPB em 295 pacientes com estenose mitral. A idade do grupo foi $37,1 \pm 13,1$ anos e 240 eram mulheres. A classe funcional (NYHA) foi II em 44 procedimentos, III em 213 e IV em 42. Em 252 procedimentos os pacientes estavam em ritmo sinusal e nos demais em fibrilação atrial. O escore ecocardiográfico médio pré-VMPB era de $7,4 \pm 1,6$ pontos. **RESULTADOS** - Dados hemodinâmicos e angiográficos completos foram obtidos em 278 procedimentos. Sucesso, definido como área valvar mitral (AVM) $\geq 1,5$ cm² pós-VMPB, foi observado em 267 procedimentos (96%). Quando medida pela ecocardiografia a AVM pré-VMPB foi de $0,9 \pm 0,2$ cm² (semelhante à medida por métodos hemodinâmicos) e $2,0 \pm 0,4$ cm² pós-VMPB ($p < 0,00001$). A pressão média pulmonar caiu de 40 ± 15 mmHg para 28 ± 10 mmHg pós-VMPB ($p < 0,00001$) e o gradiente médio mitral caiu de 20 ± 7 mmHg para 5 ± 4 mmHg ($p < 0,00001$). Dos 278 procedimentos completos, em 233 a valva mitral (VM) era competente e em 45 havia regurgitação mitral de 1+ antes da VMPB. Após a VMPB a válvula mitral ficou competente em 177 dos 278 procedimentos, sendo que insuficiência mitral leve foi observada em 77, moderada em 17 e grave em sete. Complicações ocorreram em 17 procedimentos, sendo insuficiência mitral grave em 7, acidente vascular cerebral em 3 e tamponamento cardíaco em sete. Destes, 4 pacientes evoluíram para óbito. **CONCLUSÃO** - A VMPB com a técnica do balão único é um procedimento efetivo, com alto grau de sucesso e com baixo percentual de complicações.

Palavra-chave: valvoplastia mitral percutânea por balão.

SUMMARY - PERCUTANEOUS BALLOON MITRAL VALVULOPLASTY. SHORT-TERM RESULTS, COMPLICATIONS AND IN-HOSPITAL OUTCOME.

PURPOSE - To assess short-term results and complications of percutaneous mitral balloon valvuloplasty (PMBV) in patients with mitral stenosis. **METHODS** - From June/87 to March/95 we performed 299 PMBV procedures in 295 patients with mitral stenosis. Patient's age was 37.1 ± 13.1 years and 240 were female. Patients were in NYHA functional class II in 44 procedures, in class III in 213 and in class IV in 42. Most patients were in sinus rhythm (252 procedures), but in 47 they were in atrial fibrillation. Mean ecocardiographic score was 7.4 ± 1.6 points. **RESULTS** - Complete hemodynamic and angiographic data were available in 278 procedures, from which 267 (96%) were considered successful (mitral valve area - MVA - ≥ 1.5 cm²). When assessed by 2-D Echo, MVA before PMBV was 0.9 ± 0.2 cm² (similar to MVA measured by catheterization) and 2.0 ± 0.4 cm² after PMBV ($p < 0.00001$). Mean pulmonary artery pressure decreased from 40 ± 15 mmHg to 28 ± 10 mmHg ($p < 0.00001$) and mean transmitral gradient from 20 ± 7 mmHg to 5 ± 4 mmHg ($p < 0.00001$). In the 278 procedures the mitral valve was competent in 233 whereas mild mitral regurgitation was present in 45. After PMBV the mitral valve remained competent in 177 procedures whereas mild mitral regurgitation was seen in 77, moderate in 17 and severe in 7. Complications occurred in 17 procedures: severe mitral regurgitation in 7, cerebrovascular accident in 3 and cardiac tamponade in seven. **CONCLUSIONS** - PMBV with singleballoon technique is an effective procedure in increasing MV area and reducing transmitral gradient in patients with mitral stenosis and have a low complication rate.

Key-Words: percutaneous balloon mitral valvuloplasty.

Cinecor (Pró-Cardíaco e 40. Centenário), Rio de Janeiro, RJ e Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ.

Correspondência: Edison C. Sandoval Peixoto
Av. Eptácio Pessoa 4986 ap. 301
Rio de Janeiro, RJ, CEP 22.471-001

Recebido em: 05/02/96
Aceito em: 17/04/96

INTRODUÇÃO

Em 1982, Inoue⁽¹⁾ iniciou a técnica de dilatação percutânea da valva mitral estenótica por balão no Japão, publicando sua primeira experiência em 1984⁽²⁾. No ano seguinte, Lock e col.⁽³⁾ estenderam esta técnica às crianças. Na Arábia Saudita, Al Zaibag e col.⁽⁴⁾ em 1986, passaram a usar a técnica do duplo balão por via transeptal para obtenção de maior área valvar mitral após o procedimento. Enquanto isso, Reifart e col.⁽⁵⁾ mostraram a possibilidade de dilatar a valva mitral calcificada através de estudo experimental. Finalmente, em 1986, McKay e Col.⁽⁶⁾ e Palacios e col.⁽⁷⁾ colocaram esta técnica em prática nos Estados Unidos, em pacientes com estenose mitral calcificada.

A técnica de dilatação da valva mitral com introdução retrógrada do catéter pela aorta foi descrita por Babie e col.⁽⁸⁾ e, em nosso meio, por Mossmann e col.⁽⁹⁾ e Buchiler e col.⁽¹⁰⁾.

Entre nós, a valvoplastia mitral transeptal por balão foi relatada em 1987 e 1988 por Peixoto^(11, 12), utilizando inicialmente um único balão e, posteriormente, com a técnica do duplo balão. Logo a seguir, Peixoto e col.^(13, 14) voltam a relatar o progresso de sua experiência enquanto surgem os primeiros relatos de outros autores nacionais, entre eles Magione e col. relatando valvoplastia mitral por balão em mulheres grávidas^(15, 16) cujo primeiro caso havia sido descrito por Mossmann e col.⁽¹⁷⁾.

A técnica da introdução do balão por via transarterial ficou restrita aos relatos iniciais^(8, 9, 10, 17) enquanto a via transeptal passou a ser a mais comumente utilizada. Em 13 anos de existência, o método apresentou grande desenvolvimento técnico, demonstrando eficiência e persistência dos resultados obtidos, passando a anteceder a comissurotomia mitral cirúrgica em vários centros nacionais e internacionais nos pacientes com estenose mitral (EM) grave, sintomática, que não apresentam grande acometimento do aparelho subvalvar mitral ou grande calcificação dos folhetos valvares.

O presente trabalho tem como objetivo aglutinar os resultados obtidos por nosso grupo com a valvuloplastia mitral percutânea ao longo dos últimos 9 anos⁽¹⁸⁻³⁰⁾.

CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

No período de 6 de junho de 1987 a 31 de março de 1995, foram realizados 299 procedimentos de VMPB em 295 pacientes com estenose mitral (quatro pacientes foram redilatados), sendo 240 mulheres e 55 homens. A idade média da população foi de $37,1 \pm 13,1$ anos (10-75) ($37,5 \pm 12,8$ anos para as mulheres e $36,6 \pm 14,5$ para os homens, $p = NS$).

Antecedendo os 299 procedimentos os 295 pacientes apresentavam-se em classe funcional II (NYHA) em 44 procedimentos (14,8%), III em 213 (71,2%) e IV em 42

(14,0%). O ritmo cardíaco era sinusal em 252 procedimentos (84,3%) e fibrilação atrial em 47 (15,7%). Em todos os procedimentos realizou-se primeiramente o cateterismo cardíaco direito e esquerdo através da veia e artéria femorais esquerdas. A dilatação septal foi feita com balões de 6, 7 ou 8mm com exceção dos 13 procedimentos realizados com técnica de Inoue quando utilizou-se um dilatador 14F. Foi usado o balão Meditech de 20mm em 4 procedimentos, o balão de Inoue em 13 procedimentos, o duplo balão em 7 procedimentos (balões de 20mm + 15mm em 3 procedimentos e de 20mm + 18mm em 4 procedimentos) e o balão monofoil de baixo perfil em 263 procedimentos (o de 25mm em 9 procedimentos, o de 30mm em 247 e o de 25mm seguido do de 30mm em 7 procedimentos). Em 1 procedimento utilizou-se 1 balão bifoil (19mm + 19mm) mas a dilatação foi completada com 1 balão de baixo perfil de 30mm de diâmetro. Após a dilatação mitral foi sempre realizada uma ventriculografia esquerda em OAD além de novo cateterismo direito e nova medida do gradiente entre aurícula esquerda (AE) e ventrículo esquerdo (VE), e entre capilar pulmonar e VE.

Do total dos procedimentos, 4 deles foram redilações por reestenose pós-VMPB e 21 foram dilatações em pacientes que haviam feito comissurotomia mitral cirúrgica e reestenosaram, além de 8 mulheres grávidas.

Todos os pacientes foram submetidos a estudo ecocardiográfico antecedendo o procedimento da VMPB, tendo sido a área valvar medida pela planimetria e/ou pelo *doppler* ecocardiográfico pelo método do *half pressure time*. Alguns pacientes fizeram ecocardiografia transesofágica sempre quando havia história prévia de episódio embólico ou suspeita de possibilidade de presença de trombo em AE.

O estudo ecocardiográfico evidenciou escore de Block médio de $7,4 \pm 1,6$ pontos com uma variação de 4 a 14 pontos mas com a maioria situada entre 4 e 8 pontos (84,9% do grupo).

Durante a VMPB foi realizada a medida do gradiente entre AE e VE (simultâneo) imediatamente antes e imediatamente após a dilatação da valva mitral. Foram medidos os gradientes protodiastólico, mesodiastólico e telediastólico, sendo o gradiente médio obtido como a média aritmética das 3 medidas anteriores⁽³¹⁾.

O débito cardíaco foi obtido pelo método de Fick⁽³²⁾ e posteriormente por termo-diluição, sendo a área valvar mitral (AVM) determinada pela fórmula de Gorlin e Gorlin⁽³³⁾ antes e após a dilatação valvar.

A presença de insuficiência mitral (IM) foi graduada segundo o critério semi-quantitativo de Sellers e col.⁽³⁴⁾.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada com a utilização do programa "EPI-INFO"⁽³⁵⁾, tendo-se determinado a frequência das variáveis qualitativas

e numéricas. As variáveis foram também estudadas através a análise da variância.

RESULTADOS

Dos 299 procedimentos realizados, 20 não tiveram todas as informações disponíveis, restando assim 279 procedimentos nos quais se analisaram os dados hemodinâmicos e angiográficos. Como em 1 caso houve perfuração do VE após dilatação, seguida de cirurgia de emergência e óbito, restaram 278 procedimentos completos com medidas pré e pós-VMPB. Sucesso na VMPB (área valvar mitral pós dilatação $\geq 1,5 \text{ cm}^2$) foi observado em 267 procedimentos (96%). Em 11 procedimentos a área da VM não atingiu esse limite. A tabela I mostra os resultados imediatos da VMPB nos 278 procedimentos realizados. Nota-se uma significativa melhora da área valvar mitral com conseqüente queda da pressão média de artéria pulmonar e redução do gradiente trans-mitral.

TABELA I - RESULTADOS IMEDIATOS DA VALVULOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA POR BALÃO COMA TÉCNICA DO BALÃO ÚNICO DE 25 OU 30mm

	PRÉ-VMPB	PÓS-VMPB	P
Área valvar mitral (cm^2) (ecocardiograma)	$0,9 \pm 0,2$	-	-
Área valvar mitral (cm^2) (hemodinâmica)	$0,9 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,4$	$< 0,00001$
Pressão média pulmonar (mmHg)	40 ± 15	28 ± 10	$< 0,00001$
Gradiente médio AE-VE (mmHg)	20 ± 7	5 ± 4	$< 0,00001$

AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; VMPB = valvoplastia mitral percutânea por balão.

No estudo hemodinâmico pré-VMPB observou-se que em 233 dos 278 procedimentos (84%) a VM era competente e em 45 (16%) havia regurgitação de 1+. Dos 233 procedimentos com VM competente, 168 (72,1%) continuaram competentes, 50 (21,5%) apresentaram regurgitação mitral de 1+, 8 (3,4%) apresentaram 2+, 6 (2,6%) apresentaram 3+, e 1 (0,4%) apresentou 4+. Dos 45 procedimentos com regurgitação mitral pré-VMPB de 1+, nove (20%) tornaram-se competentes pós procedimento, 27 (60%) permaneceram inalterados e 9 (20%) passaram a regurgitação mitral de 2+. No total de procedimentos realizados observou-se que 177 (64%) ficaram com a VM competente, 77 (28%) com regurgitação mitral 1+, 17 (6%) com 2+, 6 (2%) com 3+ e 1 (0,4%) com 4+ (Figura 1).

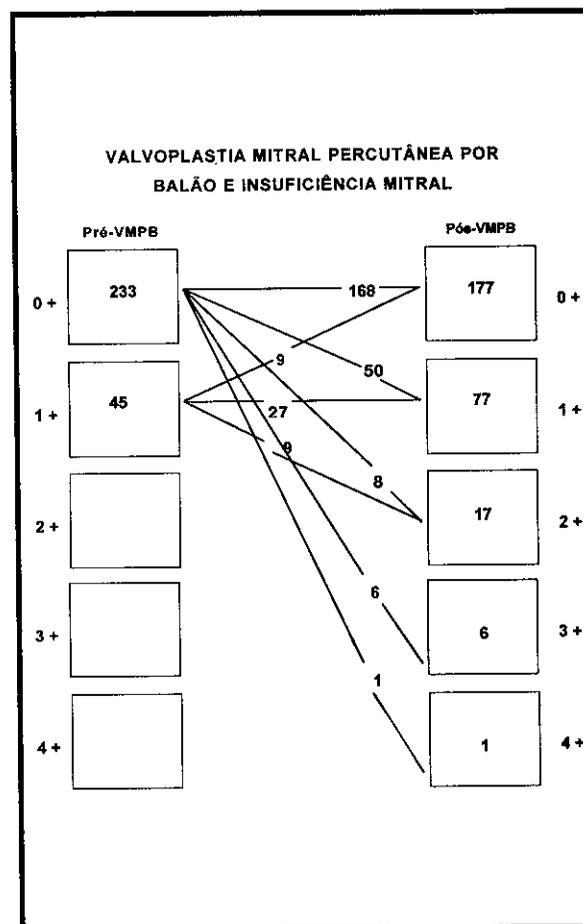


Figura 1. Competência da valva mitral pré e pós valvoplastia mitral percutânea por balão (VMPB) (classificada segundo Sellers e col. (34)).

Complicações imediatas ocorreram em 17 pacientes, sendo insuficiência mitral grave em 7, acidente vascular cerebral em 3 e tamponamento cardíaco em 7. Nos 7 pacientes em que ocorreu insuficiência mitral grave a mesma foi de 3+ em 6 pacientes e de 4+ em 1 paciente. Dos 3 episódios de acidente vascular cerebral, em 1 paciente houve parestesia de membro superior direito, no segundo ocorreu hemiplegia esquerda sem alteração de consciência e com recuperação parcial da parte motora, e o terceiro evoluiu com descerebração e óbito. Nos 7 episódios de tamponamento, 4 foram enviados à cirurgia de emergência, sendo em um reparado o AE que tinha sido perfurado, e nos 3 outros o VE foi suturado mas os 3 evoluíram para óbito. Um paciente faleceu 1 semana após a VMPB por acidente vascular cerebral provavelmente embólico. Assim, ocorreram 4 óbitos nos 299 procedimentos, com uma mortalidade de 4/295 (1,3%). A evolução hospitalar dos pacientes foi sem intercorrências exceto o paciente com acidente vascular cerebral com descerebração, que evoluiu para óbito, e um paciente com insuficiência mitral de 3+ pós-VMPB, que evoluiu com instabilidade hemodinâmica e veio a fazer edema agudo de pulmão no hospital de origem. Uma paciente com

regurgitação mitral de 4+ pós-VMPB veio a descompensar na semana subsequente ao procedimento. Os outros pacientes com insuficiência mitral não apresentaram descompensação durante a internação, mesmo os que vieram a descompensar mais tarde e serem operados. Os pacientes com acidente vascular cerebral e alteração motora evoluíram bem, com diminuição parcial dos sintomas.

DISCUSSÃO

Introduzida por Inoue^(1,2) a VMPB firmou-se rapidamente com um dos tratamentos da EM grave. Evidenciou-se de início que a área mitral pós-VMPB era maior quando utilizava-se a técnica do duplo balão em relação a do balão único convencional^(4,36,37). A seguir, mostrou-se que com balão bifoil e trifoil obtinha-se também uma AVM pós-VMPB semelhante à obtida com a técnica do duplo balão⁽³⁸⁾. Finalmente, alguns autores demonstraram também a eficiência e o baixo nível de complicações com o balão de Inoue^(39,40).

Hoje está comprovado que pode-se obter AVM pós VMPB semelhante com qualquer das técnicas em uso, ou seja com o duplo balão, com o balão de Inoue ou com o balão monofoil de baixo perfil, desde que as áreas efetivas de dilatação dos balões sejam comparáveis^(23,29,41).

Em relação à técnica do procedimento, a mais comumente realizada no momento é a por via transeptal, ficando a via arterial retrógrada restrita aos relatos iniciais e de uso alternativo excepcional.^(9,10,17,42)

O escore ecocardiográfico de Block foi em média de 7,4 pontos, com 85% dos pacientes com escore igual ou inferior a 8, que é o grupo com melhor resultado⁽⁴³⁾. Além disso, 92% dos procedimentos foram realizados em pacientes com escore ecocardiográfico igual ou inferior a nove. O bom resultado obtido em nosso material pode estar relacionado a este fato, já que pacientes com escore ecocardiográfico superior a 10 são maus candidatos à VMPB⁽⁴⁴⁾, apesar de hoje ser aceito que a VMPB seja realizada em pacientes com escore até onze. Diversos autores tem demonstrado o importante papel da ecocardiografia na seleção de pacientes para VMPB e para prever os resultados pós-procedimento⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

Do total de 299 procedimentos realizados, só 278 puderam ser efetivamente avaliados com os dados pré e pós-VMPB. Das 20 VMPB desconsideradas, 8 ocorreram entre os 20 primeiros procedimentos, o que se explica em função da curva de aprendizado do método e da melhora do material.

No nosso estudo, dos 278 procedimentos analisados, em 11 não se obteve sucesso, o que é definido como AVM pós dilatação $< 1,5 \text{ cm}^2$ ⁽⁴⁴⁾. Na maioria dos trabalhos iniciais publicados, a AVM aumentava de menos de 1 cm^2 para pelo menos 2 cm^2 ^(43, 49-51) embora trabalhos mais recentes⁽⁴¹⁾ tenham descrito áreas valvares após a VMPB

um pouco abaixo de 2 cm^2 , independente do uso de técnica do duplo balão ou do balão de Inoue^(41, 52, 53).

AAVM do nosso grupo, medida por método hemodinâmico, aumentou significativamente de $0,9 \pm 0,2 \text{ cm}^2$ para $2,1 \pm 0,4 \text{ cm}^2$. Estes resultados estão próximos daqueles descritos mais recentemente na literatura^(41, 51, 52).

Com o aumento da área valvar mitral, observou-se que o gradiente médio entre AE e VE caiu significativamente de $20 \pm 9 \text{ mmHg}$ para $5 \pm 4 \text{ mmHg}$ pós-VMPB. Conseqüentemente, também a pressão média pulmonar caiu de forma significativa pós procedimento, de $39 \pm 15 \text{ mmHg}$ para $28 \pm 11 \text{ mmHg}$, corroborando os resultados de Palácios e col⁽⁴³⁾.

Melhor prediz o resultado imediato e a longo prazo da VMPB as características morfológicas da VM. Uma pontuação ecocardiográfica até 8 de acordo com o escore de Block apresenta um elevado valor preditivo de bom prognóstico⁽⁴³⁾. A calcificação valvar mitral e o acometimento subvalvar mitral são fatores preditivos para resultados insatisfatórios^(48, 54). Existe também inter-relação inversa entre a idade e o aumento da área da VM após a VMPB. Entretanto, aqueles com mais de 70 anos submetidos à VMPB com sucesso têm a sobrevida e a manutenção dos resultados semelhantes aos mais jovens⁽⁵⁵⁾. O resultado imediato da VMPB é menos favorável nos pacientes submetidos à comissurotomia mitral cirúrgica prévia, mas a VMPB ainda pode proporcionar alívio na maioria desses pacientes^(43, 56). Outros autores relatam os mesmos resultados nos pacientes que apresentaram reestenose pós comissurotomia cirúrgica prévia, embora a melhora sintomática após 6 meses seja um pouco menor⁽⁵⁷⁾. Os pacientes que se encontram em ritmo sinusal apresentam melhores resultados imediatos com a VMPB, ao contrário daqueles com fibrilação atrial^(43, 48) e 84, % dos nossos pacientes estavam em ritmo sinusal. A AVM após a VMPB está diretamente relacionada ao tamanho dos balões de valvoplastia. Os balões de valvotomia devem ser suficientemente grandes para proporcionar um bom resultado mas não tão grandes a ponto de causar insuficiência mitral. A incidência de insuficiência mitral é menor quando se corrige a área efetiva da dilatação do balão para a área de superfície corporal, ficando menor ou igual a $4,0 \text{ cm}^2$ ⁽⁴⁴⁾.

O registro de valvoplastia mitral por balão do NHLBI identificou maior área valvar com a técnica do duplo balão que com a técnica do balão único sem que houvesse maior incidência de insuficiência mitral⁽⁵⁸⁾. Casele e col⁽⁵⁹⁾ também obtiveram bons resultados com a técnica do duplo balão. Utilizamos ao longo dos 8 últimos anos todas as técnicas de VMPB e fomos os primeiros a realizar a VMPB por via transeptal no nosso meio⁽¹¹⁾, dos primeiros a realizar a técnica do duplo balão⁽¹²⁾ e mais uma vez os primeiros a realizar a técnica de Inoue no nosso meio^(22, 60). Fomos ainda os primeiros a publicar a utilização do balão monofoil de baixo perfil no nosso meio⁽²³⁾ e que hoje é a técnica predominante na nossa experiência pessoal.

Salientamos que a literatura não evidencia diferença de resultados quando se utiliza o balão único ou o duplo balão se as áreas efetiva de dilatação forem similares⁽⁴¹⁾. Tanto o balão de Inoue quanto o balão de baixo perfil possibilitaram a utilização de áreas efetivas de dilatação similares às da técnicas de duplo balão com um único balão.

Quando analisamos os 278 procedimentos evidenciamos a manutenção de estado de competência ou regurgitação da VM em 195 pacientes (70%). Nove (3,2%) passaram de insuficiência mitral 1+ para VM competente e 74 (26,6%) tiveram aparecimento ou aumento de grau de regurgitação mitral. O aparecimento de insuficiência mitral ou seu aumento é relatado na literatura, podendo chegar até a metade dos casos^(2, 38, 43, 46, 49, 50, 61), sendo em geral discreto. Relato de insuficiência mitral importante (3 ou 4+) é menor ainda^(53, 54, 58, 61-64). Caselee e Col.⁽⁵⁹⁾ encontraram aumento de 1+ de regurgitação mitral em 31% dos seus procedimentos, de 2+ em 13% e de 4+ em apenas 0,9%, o que supera a nossa incidência. Insuficiência mitral importante na nossa casuística ocorreu em apenas 2,5% dos pacientes, sendo de 3+ em 6 (2,1%) e de 4+ em apenas 1 (0,4%).

A causa de insuficiência mitral importante pós-VMPB freqüentemente é o esgarçamento de um dos folhetos na área não comissural e raramente a ruptura da cordoalha tendinosa ou dos músculos papilares⁽⁶⁶⁾. A importância das características morfológicas da VM para prever a insuficiência mitral pós-VMPB é controversa^(49, 61, 66). No estudo de Aurora e col.⁽⁶⁷⁾ é concluído que o tamanho do balão, o grau de patologia do aparelho subvalvar ou a gravidade da EM não tem relação com o aparecimento de regurgitação mitral. Já para Roch e col.⁽⁶⁸⁾ só a relação da área efetiva de dilatação do balão com a superfície corporal foi capaz de prever a ocorrência de insuficiência mitral.

Tivemos ainda como complicações 3 episódios de acidente vascular cerebral (por provável tromboembolismo) (1,0% do total dos 299 procedimentos realizados). Interessante notar que todos estes 3 pacientes estavam em fibrilação atrial. Assim, se considerarmos apenas os 47 procedimentos em pacientes com fibrilação atrial, a incidência de tromboembolismo passa a ser de 6,4%. Os episódios de embolização são raros na literatura, estando abaixo de 1 a 5%^(1, 69). Lembramos que os pacientes devem ser estudados previamente através da ecocardiografia transtorácica ou transesofágica para afastar a presença de trombos no AE.

Ainda como complicações graves ocorreram 7 episódios de tamponamento cardíaco (2,3% dos 299 procedimentos realizados), o que é uma taxa relativamente baixa frente à literatura, que relata incidência entre 0 e 9%^(2, 49, 51, 67, 69-73). Dos nossos 7 casos de tamponamento cardíaco, 3 evoluíram para óbito por perfuração de VE (apesar dos mesmos terem sido submetidos à cirurgia de emergência), 1 estabilizou com sutura do AE, 1 estabilizou com a drenagem cirúrgica e 2 estabilizaram apenas com a

drenagem pericárdica.

No que se refere à mortalidade operatória, a literatura sugere que na VMPB seja de 1%, apesar de haver registros de mortalidade entre 0 e 6%^(2, 56, 69, 71, 72, 73). O óbito na maioria das vezes é devido a perfuração de VE ou insuficiência mitral aguda grave^(18, 38, 62, 67). O NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry⁽⁷⁴⁾ relata, num conjunto de 738 pacientes de vários centros, uma taxa de complicações graves de 12%, com uma mortalidade no laboratório de 1% e de óbitos relacionados com o procedimento de 1,6%. Na nossa casuística ocorreram 4 óbitos intra-hospitalares (1,3% dos 299 procedimentos realizados), sendo 3 (1,0%) por perfuração de VE e tamponamento cardíaco e 1 (0,3%) uma semana após o procedimento (por possível embolização).

Os resultados obtidos neste estudo de VMPB com a técnica do balão único de 25 e 30 mm permitiram as seguintes conclusões:

- 1) Houve um bom resultado hemodinâmico caracterizado por aumento significativo da área valvar mitral e diminuição também significativa do gradiente mitral médio e da pressão média pulmonar;
- 2) O alto grau de sucesso observado neste estudo pode se dever ao tipo predominante dos pacientes com escore ecocardiográfico bom ou aceitável para VMPB;
- 3) O aparecimento ou aumento da insuficiência mitral foi um achado raro, apesar de termos usado área efetiva de dilatação relativamente elevada;
- 4) Só ocorreu acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial;
- 5) A VMPB apresenta excelentes resultados imediatos em pacientes com EM grave com escore ecocardiográfico igual ou abaixo de 8, embora possa ser utilizada em pacientes com escore até 11, devendo-se porém excluir a presença de trombos no AE, principalmente naqueles em fibrilação atrial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INOUE K. *Comunicação pessoal*. 1990
2. INOUE K, OWKI T, KIKAMARA T, KITAMURA F, MIYAMOTO M. *Clinical Application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:394-402.
3. LOCK JE, KHALILULHAH M, SHRIVASTA S, BAHL V, KLANE JF. *Percutaneous catheter commissurotomy in rheumatic mitral valve stenosis*. *N Engl J Med* 1985; 313:1515-1518.
4. AL ZAIBAG M, KASAB JA, RIBEIRO PA, FAGIH MR. *Percutaneous double balloon mitral valvotomy for rheumatic mitral valve stenosis*. *Lancet* 1986; 1:757-761.
5. REIFART N, NOWARK B, BAYKUT D, BUSSMAN WD, KALTENBACH M. *Experimental mitral valvuloplasty*

- of fibrotic and calcified valves with balloon catheters. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:448-453.
6. MCKAY RG, LOCK JE, KLANE JF, SAFIAN RD, AROESTY JM. Percutaneous mitral valvoplasty in an adult patient with calcific rheumatic mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:1410-1415.
7. PALACIOS I, LOCK JE, KLANE JF, BLOCK PC. Percutaneous transvenous balloon valvotomy in a patient with severe calcified mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:1416-1419.
8. BABIC VV, PEJCIC P, DJURISIC Z, VICINIC M, GRUKOCOC SM. Percutaneous transarterial balloon valvoplasty for mitral valve stenosis. *Am J Cardiol* 1986; 57:1101-1104.
9. MOSSMANN R, ABREU FILHO P, GUARAGNA JC, GRILLO J, GOLDONI M, et al. Valvoplastia mitral com cateter balão. *Experiência inicial com uma nova técnica. Arq Bras Cardiol* 1987; 49 (Supl.1):101.
10. BUCHLER JR, BRAGA SLN, ASSIS SF, PIMENTEL FILHO WA, FONTES VF, et al. Valvoplastia por balão na estenose mitral reumática pela técnica transarterial. *Arq Bras Cardiol* 1987; 49 (Supl. 1):102.
11. PEIXOTO ECS. Valvoplastia mitral por via transeptal. Uma nova técnica de tratamento da estenose mitral. *ars Curandi Cardiologia* 1987; 9 (71):9-10.
12. PEIXOTO ECS. Valvoplastia mitral com duplo balão. Um avanço nesse método de tratamento da estenose mitral. *Arq. Bras. Cardiol.* 1988; 10 (74):3-4.
13. PEIXOTO ECS, BAPTISTA EM, VIEIRA WJM, MESQUITA LCS, MORGADO LC. Valvoplastia mitral por via transeptal. Estudo prospectivo. *Arq Bras Cardiol* 1988; 51 (Supl.1):133.
14. PEIXOTO ECS, BAPTISTA EM, VIEIRA WJM, MORGADO LC, SOUZA RJE, et al. Valvoplastia mitral por via transeptal. Um novo método de tratamento da estenose mitral severa. *Ars Curandi Cardiologia* 1988; 10 (77):51-62.
15. MANGIONE JA, NOGUEIRA E, SCHELINI FA, NASCIMENTO DJ, ARIE S. Valvoplastia mitral com cateter balão em pacientes grávidas. *Arq Bras Cardiol* 1988; 51 (Supl.1):134.
16. MANGIONE JA, ARIE S, OLIVEIRA SA, ALVAREZ GES, SAL-MAN AA, et al. Valvoplastia mitral por cateter balão em pacientes grávidas:Relato de 3 casos. *Arq Bras Cardiol* 1989; 52:99-101.
17. MOSSMANN RA, BLANCHER C, KOEHLER N, GUARAGNA JC, SUKIENIK B, et al. Valvoplastia mitral com cateter balão. *Experiência inicial com uma nova técnica. Arq Bras Cardiol* 1987; 49:333-337.
18. PEIXOTO ECS, BAPTISTA EM, VIEIRA WJM, MORGADO LC, ANDREA JCM, et al. Valvoplastia mitral por via transeptal. Resultados e experiência do primeiro ano. *Rev SOCERJ* 1988; 1:37-44.
19. PEIXOTO ECS, BAPTISTA EM, VIEIRA WJM, LABRUNIE P, MORGADO LC. Valvoplastia mitral por via transeptal como tratamento da estenose mitral grave. *Bras Radiol* 1989; 22:151-155.
20. PEIXOTO ECS, BAPTISTA EM, VIEIRA WJM, MORGADO LC, ANDREA JCM, et al. Valvoplastia mitral por via transeptal. Experiência dos primeiros 21 meses. *Arq Bras Cardiol* 1989; 53 (Supl.1):169.
21. PEIXOTO ECS, BAPTISTA EM, VIEIRA WJM, LABRUNIE P, VILLELA RA, et al. Valvoplastia mitral por via transeptal. Experiência e evolução dos primeiros 24 meses. *Rev SOCERJ* 1989; 2 (Supl.1):41-
22. PEIXOTO ECS, BAPTISTA EM, VIEIRA WJM, SALLES NETTO M, LABRUNIE P, et al. Valvoplastia mitral por via transeptal. Experiência e evolução de 34 meses. *Arq Bras Cardiol* 1990; 55 (Supl.B):200.
23. PEIXOTO ECS, SALLES NETTO M, OLIVEIRA PS, LABRUNIE P, VILLELA RA, et al. Valvoplastia mitral por via transeptal. Evolução de 43 meses. *Arq Bras Cardiol* 1991; 57 (Supl.C):109.
24. PEIXOTO ECS, SALLES NETTO M, OLIVEIRA PS, LABRUNIE P, VILLELA RA, et al. Valvoplastia mitral por via transeptal. Evolução de 56 meses e apresentação de uma nova técnica (balão monofoil de baixo perfil e diâmetro de 25 ou 30mm). *Arq Bras Cardiol* 1992; 59 (Supl.II):215.
25. PEIXOTO ECS, OLIVEIRA PS, SALES NETTO M, LABRUNIE P, VILLELA RA, et al. Valvoplastia mitral por via transeptal. Avaliação da técnica do balão monofoil de baixo perfil. *Rev. SOCERJ* 1993; 6 (Supl. A):31
26. BORGES IP, PEIXOTO ECS. Valvoplastia mitral percutânea por balão. *Rev SOCERJ* 1992; 5:101-110.
27. PEIXOTO ECS. Valvoplastia mitral percutânea por Balão. Resultados imediatos e complicações. Tese para concurso para professor titular de Cardiologia. UFF. Niterói. 1993.
28. PEIXOTO ECS, OLIVEIRA PS, SALLES NETTO M, VILLELA RA, LABRUNIE P, et al. Valvoplastia mitral percutânea por balão (VMPB) e a técnica do balão monofoil de baixo perfil (BMBP). *Rev Bras Cardiol Invasiva* 1994; 2:50.

29. PEIXOTO ECS, OLIVEIRA PS, SALLES NETTO M, VILLELA RA, LABRUNIE P, et al. Valvoplastia mitral percutânea por balão e a técnica do balão Monofoil de baixo perfil (BMBP). *Rev SOCERJ* 1994, 7 (Supl. A):22.
30. PEIXOTO ECS, OLIVEIRA PS, SALLES NETTO M, VILLELA RA, LABRUNIE P, et al. Valvoplastia mitral percutânea por balão. Resultados imediatos, complicações e evolução hospitalar. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64: 109-116.
31. YANG SS, BENTIVOGLIO L, MARANHAO V, GOLBERG H. From cardiac catheterization data to hemodynamic parameters. F A Davis Company, 2nd. Edition, Philadelphia, 1978, p.1-54.
32. FICK A. Über die Messung des Blutquantums in den Herzentrikeln *S B Physmed Ges Würzburg* 1870, 16.
33. GORLIN R, GORLIN SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac values and central circulatory shunts. *Am Heart J* 1951:1-29.
34. SELLERS RD, LEVY MJ, AMPLATZ K, LILLEHEI CW. Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease. Technique, indication and interpretations in 700 cases. *Am J Cardiol* 1964; 14:437-447.
35. DEAN AG, DEAN JA, DICKER RC. Epi-Info, version 5: a word processing, database and statistic program for epidemiology on micro-computers. UND, Incorporate, Stone Mountain, 1990.
36. CHEN CR, HUANG ZD, LO ZX, CHENG TO. Comparison of single rubber nylon balloon and double polyethylene balloon valvoplasty in 94 patients with rheumatic mitral stenosis. *Am Heart J* 1990; 119:102-111.
37. WALLER BF, VANTASSEL JW, MCKAY C. Anatomic basis for and morphologic results from catheter balloon valvoplasty of stenotic mitral valves. *Clin Cardiol* 1990; 13:655-661.
38. PATEL J, VYLHILINGUM S, MITHA AS. Balloon dilatation of the mitral valve by a single, bifoil (2 x 19mm) or trifoil (3 x 15mm) catheter. *Br Heart J* 1990; 64:342-346.
39. NISHIMURA RA, HOLMES Jr J, RUCLER GS. Efficacy of percutaneous mitral balloon valvuloplasty with the Inoue balloon. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:276-282.
40. FELDMAN T, CARROLL JD. Valve deformity and balloon mechanics in percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Am Heart J* 1991; 121:1628-1633.
41. RIBEIRO PA, FAWZY ME, ARAFAT MA, DUNN B, SRIRAM R, et al. Comparison of mitral valve area results of balloon mitral valvotomy using the Inoue and double balloon techniques. *Am J Cardiol* 1991; 68:687-688.
42. STEFANADIS C, KOUROVKLIS C, STRATOS C, PITSAVOS C, TENTOLOURIS C, et al. Percutaneous balloon mitral valvoplasty by retrograde left atrial catheterization. *Am J Cardiol* 1990; 65:650-654.
43. PALACIOS IF, BLOCK PC, WILKINS GT, WEYMAN AE. Follow-up of patients undergoing mitral balloon valvotomy: Analysis of factors determining restenosis. *Circulation* 1989; 79:573-579.
44. BLOCK PC, TUZCU ME, PALACIOS IP. Valvulotomia mitral percutânea por balão. *Clinicas Cardiológicas* 1991; 2:293-309.
45. LIN SL, CHANG MS, LU GW, MSU TL, PAN JP, et al. Usefulness of echocardiography in the prediction of early results of catheter balloon mitral valvoplasty. *Jpn Heart J* 1990; 31:161-174.
46. ABASCAL VW, WILKINS GT, CHOONG CY, BLOCK PC, PALACIOS IF, et al. Mitral regurgitation after percutaneous balloon mitral valvuloplasty in adults: Evaluation by pulsed doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:257-263.
47. WILKINS GT, WEYMAN AE, ABASCAL VM, BLOCK PC, PALACIOS IF. Percutaneous mitral valvotomy: An analysis of echocardiography variables related to outcome and the mechanisms of dilatation. *Br Heart J* 1988; 60:299-308.
48. ABASCAL VM, WILKINS GT, O'SHEA JP, CHOONG CY, PALACIOS IF, et al. Prediction of successful outcome in 130 patients undergoing percutaneous balloon mitral valvotomy. *Circulation* 1990; 82:448-456.
49. VAHANIAN A, MICHEL PL, CORMIER B, VITOUX B, MICHEL X, et al. Results of percutaneous mitral commissurotomy in 200 patients. *Am J Cardiol* 1989; 63:847-852.
50. PALACIOS I, BLOCK PC, BRANDI S, BLANCO P, CASAL H, et al. Percutaneous balloon valvotomy for patient with severe mitral stenosis. *Circulation* 1987; 75:778-784.
51. ROCHA P, BERLAND J, MECHMECHE R, GAMRA H, BOUSSADIA H, et al. Valvuloplastia percutânea mitral por balão. Resultados imediatos de 80 casos. *Arq Bras Cardiol* 1989; 52:253-258.
52. ORTIZ AF, MACAYA C, ALFONSO F, HERNADEZ R, IF41GUEZ A, et al. Mono versus double-balloon technique for commissural splitting after percutaneous mitral valvotomy. *Am J Cardiol* 1992; 69:1100-1101.

53. FELDMAN T, CARROL JD, ISNER JM, CHISHOLM RJ, HOLMES DR, et al. Effect of valve deformity on results and mitral regurgitation after Inoue balloon commissurotomy. *Circulation* 1992; 85:180-187.
54. HUNG JS, CHERN MS, WU JJ, FU M, YEH KH, et al. Short and long-term results of catheter balloon percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Am J Cardiol* 1991;67:854-862.
55. LE FEUVRE C, BONAN R, LACHURIE ML, LECLERC Y, PETITCLERC R. et al. Balloon mitral commissurotomy in patients aged \geq 70 years. *Am J Cardiol* 1993; 71:233-236.
56. REDIKER DE, BLOCK PC, ABASCAL VM, PALACIOS IF. Mitral balloon valvoplasty for mitral restenosis after surgical commissurotomy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:252-256.
57. DAVIDSON CJ, BA HORE TM, MICKEL M, DAVIS K. Balloon mitral commissurotomy after previous surgical commissurotomy. *Circulation* 1992; 86:91-99.
58. NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry: Multicenter experience with balloon mitral commissurotomy. *Circulation* 1992; 85:448-461.
59. CASELE P, BLOCK PC, OOSHEA JP, PALACIOS IF. Atrial septal defect after percutaneous mitral balloon valvoplasty: Immediate results and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1300-1304.
60. OLIVEIRA PS, PEIXOTO ECS, LABRUNIE P, SALLES NETTO M, VILLELA RA, et al. Valvoplastia mitral pela técnica de Inoue. Primeiros casos no Brasil. *Arq Bras Cardiol* 1990; 55 (Supl.B):202.
61. NOBUYUSHI M, HAMASAKI N, KUMURA T, NOSAKA H, YOKOI HI et al. Indications, complications and short-term clinical outcome of percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Circulation* 1989; 80:782-792.
62. TUZCU EM, BLOCK PC, PALACIOS IF. Comparison of early versus late experience with percutaneous mitral balloon valvoplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1121-1124
63. HERNANDEZ R, MACAYA C, BANUELLOS C, ALFONSO F, GOICOLEA J et al. Predictors, mechanisms and outcome of severe mitral regurgitation complicating percutaneous mitral valvotomy with the Inoue balloon. *Am J Cardiol* 1992; 70:1169-1174.
64. INOUE K, HUNG JS. Percutaneous transvenous mitral commissurotomy (PTMC): the far east experience in Topol EJ \dot{Y} Textbook of inter-ventional cardiology. Philadelphia, W B Saunders; 1990, p.887-899.
65. CASALE PN, STEWART WJ, WHITLOW PL. Percutaneous balloon valvotomy for patients with mitral stenosis. Initial and follow-up results. *Am Heart J* 1991; 212:476-479.
66. ESSOP MR, WISENBAUGH T, SKOULARIGIS J, MIDDLEMOST S, SARELI P. Mitral regurgitation following mitral balloon valvotomy. Differing mechanisms for severe versus mild - to - moderate lesions. *Circulation* 1991; 84:1669-1679.
67. AURORA R, NAIR M, KAHA GS, SETHI KK, MOHAN JC, et al. Non surgical mitral valvoplas-ty for rheumatic mitral stenosis. *Indian Heart J* 1990; 42:329-334.
68. ROTH RB, BLOCK PC, PALACIOS IF. Predictor of increased mitral regurgitation after mitral balloon valvotomy. *Cathet Cardiovas Diagn* 1990; 20:17-21.
69. PAN M, MEDINA A, LEZO JS, HERNANDEZ E, ROMERO M, et al. Cardiac tamponade complicating mitral balloon valvuloplasty. *Am J Cardiol* 1991; 68:802-805.
70. BLOCK PC. Early results of mitral balloon valvuloplasty for mitral stenosis. Report from NHLBI Registry. *Circulation* 1988; 78 (suppl 2): 489.
71. HERRMANN HC, KLEAVELAND JP, HILL JA, COWLEY NJ, MARGOLIS JR, NOCERO MA, ZALENWSKI A, PEPINE CJ. The MHeart percutaneous balloon mitral valvoplasty registry: initial results and early follow-up the M-Heart group. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1221-1226.
72. RUIZ CE, LAN FYK. Percutaneous double balloon valvoplasty (PDBV) in 41 adults with mitral stenosis. *Circulation* 1987; 76 (Supl.4):76.
73. PEIXOTO ECS, OLIVEIRA PS, SALLES NETTO M, VILLELA RA, LABRUNIE P, BORGES IP. Valvoplastia mitral por via transeptal. Estudo evolutivo e avaliação da técnica do balão Monofoil de baixo perfil. *Arq Bras Cardiol* 1993; 61 (Supl.I):149.
74. NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. Complications and mortality of percutaneous balloon mitral commissurotomy. *Circulation* 1992; 85:2014-2024.

“O COMPORTAMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA DURANTE O TESTE CICLOERGOMÉTRICO NO PROLAPSO IDIOPÁTICO DA VALVA MITRAL”

José Rocha

RESUMO

Foi estudado o comportamento da Pressão Arterial Sistêmica em 34 homens portadores de Prolapso Idiopático da Valva Mitral (grupo PIVM) (idade = 34 ± 8 anos) e 33 homens normais (Grupo Controle) (idade = 32 ± 8 anos). Todos os indivíduos de ambos os grupos passaram por avaliação clínica, eletrocardiográfica, ecocardiográfica bidimensional com doppler e teste cicloergométrico máximo, sintoma limitante, com finalidade de se firmar o diagnóstico de PIVM ou não, excluir outras doenças e estudar o comportamento da Pressão Arterial Sistêmica ao esforço. A fração de ejeção ao ecocardiograma foi $0,72 \pm 0,02$ para ambos os grupos. A carga máxima de esforço atingida foi 164 ± 40 watts para o grupo Controle e 197 ± 21 watts para o grupo PIVM ($p < 0,0001$). No pico do esforço a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e a frequência cardíaca (FC) foram respectivamente 188 ± 19 mmHg, 70 ± 27 mmHg e 165 ± 22 bpm para o Grupo Controle e 162 ± 23 mmHg ($p = 0,05$), 66 ± 18 mmHg ($p = \text{NS}$) e 158 ± 15 bpm ($p = \text{NS}$) para o Grupo PIVM, respectivamente. Houve diferença significativa entre ambos os grupos para as médias da PAS, PAD e FC nos 50w, 100w e 150w de carga de esforço. Conclui-se que a resposta pressórica sistólica e cronotrópica ao esforço ergométrico nos portadores de PIVM sintomáticos é atenuada em relação à dos controles, compatível com um déficit inotrópico e cronotópico. Este comportamento da PAS, PAD e FC nos portadores de PIVM pode ser resultado de disfunção autonômica.

Palavras-chave: Pressão arterial, teste de esforço, prolapso da valva mitral.

SUMMARY - “BEHAVIOR OF SYSTEMIC BLOOD PRESSURE DURING EXERCISE TEST IN IDIOPATHIC MITRAL VALVE PROLAPSE”

The behavior of systemic blood pressure was studied in 34 male patients with Idiopathic Mitral Valve Prolapse (IMVP Group) (age = 34 ± 8 years) and compared with 33 normal males (Control Group) (age = 32 ± 8). All individuals from both groups had complete clinical, electrocardiographic, echocardiographic and maximal symptom-limited stress testing evaluation to rule out the diagnosis of IMVP, to exclude other illnesses and to assess the behavior of the blood pressure. Ejection fraction measured by 2-D echocardiography was 0.72 ± 0.02 for both groups. The maximal mean load achieved was 164 ± 40 watts for the Control Group and 197 ± 21 watts for the IMVP Group ($p < 0.0001$). At maximum exercise, systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR) were 188 ± 19 mmHg, 70 ± 27 mmHg and 165 ± 22 bpm, respectively, in the Control Group, and 162 ± 23 mmHg ($p = 0.05$), 66 ± 18 mmHg ($p = \text{NS}$) and 158 ± 15 bpm ($p = \text{NS}$) in the IMVP Group, respectively. There was also a significant difference between both groups for SBP, DBP and HR at 50w, 100w and 150w work load. It is concluded that chronotropic and systolic blood pressure responses to exercise in patients with IMVP are significantly lower than in controls, being compatible with chronotropic and inotropic deficit. This abnormality of SBP, DBP and HR responses in symptomatic patients with IMVP may be the result of autonomic dysfunction.

Key-words: blood pressure, exercise test, mitral valve prolapse.

Setor de Ergometria e Reabilitação do Hospital das Clínicas - F.C.M - UNICAMP

Recebido em: 23/12/95

Aceito em: 28/2/96

INTRODUÇÃO

O Teste Ergométrico (TE) tem sido utilizado na avaliação cardiológica de uma série de patologias, tais como as miocardiopatias¹, as valvulopatias², as cardiopatias congênitas³, o diabetes⁴, a cardiopatia isquêmica aterosclerótica⁵, etc. Nesta última, têm sido valorizados, do ponto de vista diagnóstico e/ou prognóstico, vários parâmetros ergométricos tais como os desnivelamentos do segmento ST, a duração de esforço, o duplo produto, a variação da onda R e onda Q e o comportamento da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca ao esforço. Referem-se estes últimos como dois parâmetros ergométricos da maior importância dado que a pressão arterial sistólica representa avaliação indireta da função ventricular^{6,7} e a frequência cardíaca tem correlação linear com o consumo de O₂⁸ e, por conseguinte, com o débito cardíaco ao esforço^{9,10}. Da mesma forma, tem-se demonstrado correlação entre a resposta hipotensiva da pressão arterial sistólica e a disfunção miocárdica nas coronariopatias, principalmente quando envolve a coronária descendente anterior esquerda¹¹⁻¹³.

No Prolapso Idiopático da Valva Mitral (PIVM), o comportamento da pressão arterial sistêmica não tem sido bem estabelecido, uma vez que alguns autores demonstram resposta pressórica normal ao esforço¹⁴⁻¹⁶ e outros queda da pressão arterial^{17,18}. Observa-se, entretanto, que não foi levada em conta por estes autores a eventual relação entre resposta pressórica ao esforço e outros fatores, como sexo, associação com outras doenças, tipo e nível de esforço, etc.

O objetivo do presente trabalho foi o de estudar o comportamento da pressão arterial sistêmica em homens portadores de Prolapso Idiopático da Valva Mitral, através da cicloergometria, comparando-os com indivíduos controles normais.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliados 34 pacientes portadores de PIVM (grupo PIVM), diagnosticados por critérios clínicos e ecocardiográficos e 33 indivíduos controles normais (Grupo Controle). Eram todos do sexo masculino, sedentários, normotensos e com idades entre 18 e 45 anos. Os indivíduos do grupo PIVM eram todos sintomáticos enquanto os do grupo controle eram assintomáticos. Em todos eles foi feita uma avaliação clínico-cardiológica composta de entrevista, exame físico cardiológico detalhado, eletrocardiograma convencional (ECG), ecocardiograma modo M e Bidimensional (ECO) e cicloergometria, com o objetivo de confirmar ou não o diagnóstico de PIVM, excluir outras doenças, avaliar a função ventricular e estudar a resposta da pressão arterial ao esforço cicloergométrico. Excluíram-se pacientes com: hipertensão arterial sistêmica, miocardiopatia, valvulopatia, insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou hepática, síndrome de Wolff -

Parkinson - White, doença pulmonar obstrutiva crônica, cardiopatia isquêmica, doenças sistêmicas graves ou incapacitantes e aqueles em uso de drogas de ação cardiovascular nos últimos 15 dias.

Para o diagnóstico de PIVM considerou-se a presença na ausculta cardíaca de "click" mesotelessistólico seguido ou não de sopro meso ou telessistólico em posição mitral. Para o diagnóstico ecocardiográfico de PIVM, foram utilizadas pelo menos 2 evidências ecocardiográficas:

1- Deslocamento posterior meso-tele ou holossistólico do(s) folheto(s) da valva mitral, observado sobre o segmento C - D do ecocardiograma modo M desta valva, amplitude de pelo menos 2mm¹⁹⁻²⁰; 2- Projeção de 1 ou 2 folhetos valvares acima do plano da valva mitral durante a contração sistólica e para dentro do átrio esquerdo, no corte paraesternal ou quatro câmeras do ecocardiograma bidimensional²¹.

Todos os indivíduos de ambos os grupos foram submetidos ao teste cicloergométrico máximo, contínuo, sintoma-limitante, realizado em bicicleta eletromagnética com monitorização contínua e registro em 3 derivações: CM5, D2M e V2, conforme protocolo de Astrand modificado²². Em cada teste foi feito um eletrocardiograma pré e pós-esforço. O esforço físico iniciou-se com a carga de 50w, acrescida progressivamente de 50 watts a cada 4 minutos. Foi utilizada como critério de interrupção dos testes a exaustão física ou a frequência cardíaca máxima. A pressão arterial sistêmica e a frequência cardíaca foram medidas minuto a minuto, durante o esforço e no 1º, 3º, 5º e 10º minutos da recuperação. A pressão arterial sistêmica foi medida por esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, colocando o manguito no braço direito. A pressão arterial sistólica (PAS) foi caracterizada pelo aparecimento do 1º ruído de Korotkoff e a pressão arterial diastólica (PAD) pelo desaparecimento do 5º ruído. A frequência cardíaca foi medida pelo registro do eletrocardiograma.

A frequência cardíaca máxima (FCM) foi calculada pela fórmula de Andersen: $FCM = 210 - (0,65 \times \text{idade})$, enquanto que o VO₂ máximo foi calculado pelo normograma de Astrand²².

Analisaram-se ainda a variação da pressão arterial sistólica (Delta PAS), a variação da pressão diastólica (Delta PAD), a variação da frequência cardíaca (Delta FC), o Duplo Produto, a carga máxima atingida, a duração total de esforço, a porcentagem da frequência cardíaca máxima, o VO₂ máximo, o trabalho total e os valores médios da pressão arterial sistólica, diastólica e da frequência cardíaca ao esforço máximo.

Os testes ergométricos foram classificados como: Positivos, Negativos, com Respostas Intermediárias e Ineficazes⁶.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para o tratamento estatístico, foi utilizado um programa específico para análise de banco de dados chamado

MICROSTAT²³. Neste programa, utilizou-se o Teste t de Student, o Teste de correlação e o Teste do Chi-Quadrado.

RESULTADOS

A idade média (\pm desvio padrão) dos 34 indivíduos do grupo PIVM foi semelhante à dos 33 indivíduos controles (32 ± 8 e 34 ± 8 anos, respectivamente). Enquanto no grupo PIVM 70% dos pacientes tinham dor precordial e 53% tinham queixa de dispnéia, todos os do grupo controle eram assintomáticos. Além disso, 30 dos 34 pacientes com PIVM tinham "click" sistólico com ou sem sopro sistólico (4 pacientes tinham ausculta cardíaca normal). No ecocardiograma, todos os indivíduos do grupo PIVM tinham prolapso sistólico da válvula mitral, o que não foi encontrado em qualquer indivíduo do grupo

controle.

No teste ergométrico, a média (\pm desvio padrão) da carga máxima do grupo PIVM foi 197 ± 21 watts versus 164 ± 40 watts do grupo controle ($p < 0,0001$). O teste ergométrico foi considerado negativo, positivo ou com resposta intermediária em 24%, 6% e 70%, respectivamente, dos indivíduos do grupo PIVM, e em 57%, 0% e 43%, respectivamente, dos indivíduos do grupo controle.

O comportamento das pressões arteriais sistólica e diastólica e da frequência cardíaca com o esforço e na recuperação estão na tabela 1. Comparando-se os valores médios da PAS no esforço observa-se uma elevação mais acentuada no grupo controle, para todos os níveis de esforço. Já em relação à média da PAD observou-se uma queda progressiva no grupo PIVM enquanto no grupo controle isto só aconteceu aos 200 watts.

TABELA 1- Comportamento da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e da frequência cardíaca (FC) com o esforço e na recuperação nos 34 pacientes com prolapso idiopático da válvula mitral (PIVM) e nos 33 indivíduos controles.

		REPOUSO		ESFORÇO				RECUPERAÇÃO			
		DEITADO	SENTADO	50 Watts	100 Watts	150 Watts	200 Watts	1'	3'	5'	10'
P.A.S.	Controles	117 \pm 12	116 \pm 14	150 \pm 22	170 \pm 23	180 \pm 22	188 \pm 19	146 \pm 19	132 \pm 41	122 \pm 20	113 \pm 17
	N	33	33	33	32	28	15	33	33	33	33
	P.I.V.M.	116 \pm 14	115 \pm 19	138 \pm 18	151 \pm 18	162 \pm 20	162 \pm 23	144 \pm 18	129 \pm 23	121 \pm 16	108 \pm 15
	N	34	34	34	34	34	30	34	34	34	34
	P	NS	NS	< 0,02	< 0,01	< 0,01	< 0,05	NS	NS	NS	NS
P.A.D.	Controles	75 \pm 13	75 \pm 13	79 \pm 17	79 \pm 19	77 \pm 21	70 \pm 27	71 \pm 11	65 \pm 18	63 \pm 19	65 \pm 15
	N	33	33	33	32	28	15	33	33	33	33
	P.V.M.	75 \pm 11	72 \pm 14	71 \pm 14	71 \pm 15	68 \pm 17	66 \pm 18	63 \pm 20	61 \pm 19	60 \pm 16	63 \pm 15
	N	34	34	34	34	34	30	34	34	34	34
	P	NS	NS	< 0,031	< 0,035	< 0,04	NS	< 0,05	NS	NS	NS
F.C.	Controles	64 \pm 12	71 \pm 15	110 \pm 20	137 \pm 20	155 \pm 19	165 \pm 12	138 \pm 18	126 \pm 15	118 \pm 14	108 \pm 12
	N	33	33	33	32	28	15	33	33	33	33
	P.V.M.	68 \pm 8	76 \pm 11	101 \pm 11	122 \pm 11	144 \pm 13	158 \pm 15	148 \pm 16	132 \pm 14	122 \pm 13	110 \pm 12
	N	34	34	34	34	34	30	34	34	34	34
	P	NS	NS	< 0,02	< 0,01	< 0,01	NS	< 0,01	NS	NS	NS

Finalmente, a frequência cardíaca se elevou mais lentamente no grupo PIVM. As médias e desvio padrão de outras variáveis obtidas na carga máxima do TE como o delta PAS, delta PAD, delta FC, Trabalho Total, Duplo Produto, VO_2 Max e carga máxima obtida estão na tabela 2. Os valores médios (\pm desvio padrão) das variações da

PAS, PAD e FC em cada estágio do esforço e da recuperação nos 2 grupos estão na tabela 3. Nesta, observa-se que há diferença significativa quando se comparam os valores médios dos delta PAS e delta FC para todas as fases de esforço, não havendo diferença significativa para o delta PAD.

TABELA 2- Comportamento médio (\pm desvio padrão) no pico do esforço da variação da pressão arterial sistólica (Delta PAS), variação da pressão arterial diastólica (Delta PAD), variação da frequência cardíaca (Delta FC), percentagem da frequência cardíaca máxima (% FCM), duração total do esforço (DT), trabalho total (TT), duplo-produto (DP), carga máxima obtida no esforço (Carga Max), e consumo máximo de oxigênio (VO_2 max).

	N	Delta P.S.	Delta P.D.	Delta F.C.	% F.C.M.	D.T.	T.T.	D.P.	CARGA MAX	VO_2 max
P.V.M.	30	49 \pm 20	-6 \pm 15	83 \pm 17	85 \pm 9	15 \pm 1	11788 \pm 4532	26487 \pm 5852	197 \pm 21	3,46 \pm 0,55
CONTROLE	15	73 \pm 10	-1 \pm 20	96 \pm 18	88 \pm 10	13 \pm 3	8763 \pm 5567	30724 \pm 4567	164 \pm 40	2,79 \pm 0,78
P	-	< 0,0001	0,04	0,01	NS	< 0,001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,001

TABELA 3- Análise comparativa das médias das variações da pressão arterial sistólica (Delta PAS), da pressão arterial diastólica (Delta PAD) e da frequência cardíaca (Delta FC) no Grupo Controle e Grupo PIVM, nas respectivas fases de esforço e recuperação.

		Delta P.S.			Delta P.D.			Delta F.C.		
		Controle	PVM	P	Controle	PVM	P	Controle	PVM	P
E S F O R Ç O	50 Watts	33±19	23±12	< 0,0001	1±12	-1±10	NS	38±12	25±9	< 0,0001
	100 Watts	53±20	36±13	< 0,0001	2±15	-1±14	NS'	66±19	45±10	< 0,0001
	150 Watts	64±16	47±15	< 0,0001	0,5±19	-4±13	NS	85±18	68±14	< 0,0001
	200 Watts	73±10	49±20	< 0,0001	-1±20	-6±15	NS	96±18	83±17	0,01
RECU- PE- RA- ÇÃO	1'	30±17	29±16	NS	-6±15	-9±19	NS	66±21	72±17	NS
	3'	15±21	16±15	NS	-12±17	-12±20	NS	55±19	56±15	NS
	5'	6±19	6±13	NS	-14±18	-13±17	NS	46±17	46±14	NS
	10'	-2±19	-6±14	NS	-11±13	-10±16	NS	36±15	35±13	NS

A comparação da variação das médias da PAS, PAD e FC fase a fase (isto é, entre uma fase e a seguinte) para cada grupo estão nas tabelas 4, 5 e 6. Em relação à PAS, observamos no grupo PIVM que houve diferença significativa entre todos os níveis de esforço e recuperação (exceto na fase 150 - 200w). No Grupo Controle, houve diferença significativa entre todas as fases do esforço e recuperação. Em relação à PAD, observamos que a variação da PAD, entre fases consecutivas, foram muito pequenas em ambos os grupos. As figuras 1 e 2 demonstram graficamente o comportamento da PAS e PAD com o

esforço e na recuperação. Já a comparação da variação da FC entre uma fase e a seguinte mostrou diferença significativa para todas as fases do esforço e recuperação em ambos os grupos, em acordo com a tabela 7. Os dados observados acima indicam que: 1) Pacientes com PIVM apresentam déficit inotrópico (menor elevação da PAS) e cronotrópico (menor elevação da FC) para o mesmo nível de esforço quando comparados com indivíduos controles; 2) Pacientes com PIVM apresentam maior queda da PAD com o esforço em relação aos indivíduos controles.

TABELA 4 - Comparação do comportamento da diferença da pressão arterial sistólica (P.A.S.) entre 2 fases consecutivas do esforço e recuperação entre pacientes com prolapso idiopático da válvula mitral (PIVM) e indivíduos controles.

	N	GRUPO PIVM		N	GRUPO CONTROLE	
			(P)			(P)
PAS-sentado-50 w	34	23±12mmHg	<0,0001	33	33±19mmHg	<0,0001
50 w - 100 w	34	13±7mmHg	<0,0001	32	21±11mmHg	<0,0001
100 w - 150 w	34	10±8mmHg	<0,0001	28	12±10mmHg	<0,0001
150 w - 200 w	30	1±8mmHg	NS	15	12±14mmHg	<0,003
200 w - 1 min	30	-17±14mmHg	<0,0001	15	-49±14mmHg	<0,0001
1 min - 3 min	34	-12±10mmHg	<0,0001	33	-14±14mmHg	<0,0001
3 min - 5 min	34	-10±10mmHg	<0,0001	33	-10±10mmHg	<0,0001
5 min - 10 min	34	-12±7mmHg	<0,0001	33	-8±0mmHg	<0,0001

TABELA 5 - Comparação do comportamento da diferença da pressão arterial sistólica (P.A.D.) entre 2 fases consecutivas do esforço e recuperação entre pacientes com prolapso idiopático da válvula mitral (PIVM) e indivíduos controles.

	N	GRUPO PIVM		N	GRUPO CONTROLE	
			(p)			(p)
PAD-sentado-50w	34	-1+10mmHg	NS	33	-1+12mmHg	NS
50 w - 100 w	34	-0,4+7mmHg	NS	32	-1+9mmHg	NS
100 w - 150 w	34	-2+8mmHg	0,03	28	-1+7mmHg	NS
150 w - 200 w	30	-1+6mmHg	NS	15	-1+10mmHg	NS
200 w - 1 min	30	-2+16mmHg	0,03	15	-3+23mmHg	NS
1 min - 3 min	34	-2+10mmHg	NS	33	-6+15mmHg	0,01
3 min - 5 min	34	-1+7mmHg	NS	33	-1+6mmHg	NS
5 min - 10 min	34	-2+9mmHg	0,05	33	-2+11mmHg	NS

TABELA 6 - Comparação do comportamento da diferença da frequência cardíaca (F.C.) entre 2 fases consecutivas do esforço e recuperação entre pacientes com prolapso idiopático da válvula mitral (PIVM) e indivíduos controles.

	N	GRUPO PIVM		N	GRUPO CONTROLE	
			(p)			(p)
FC-sentado-50w	34	25+9b.p.m	<0,0001	33	39+12b.p.m	<0,0001
50 w - 100 w	34	20+5b.p.m	<0,0001	32	29+14b.p.m	<0,0001
100 w - 150 w	34	22+ 7b.p.m	<0,0001	38	22+ 7b.p.m	<0,0001
150 w - 200 w	30	16+ 6b.p.m	<0,0001	15	15+ 7b.p.m	<0,0001
200 w - 1 min	30	-10+9b.p.m	<0,0001	15	-28+19b.p.m	<0,0001
1min - 3 min	34	-16+8b.p.m	<0,0001	33	-11+8b.p.m	<0,0001
3 min - 5 min	34	-10+4b.p.m	<0,0001	33	-9+8b.p.m	<0,0001
5 min - 10 min	34	-11+7b.p.m	<0,0001	33	-10+7b.p.m	<0,0001

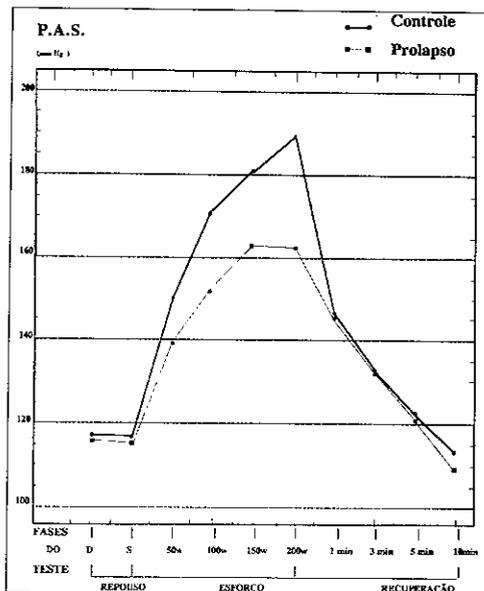


Figura 1- Comportamento das médias das pressões arteriais sistólicas (P.A.S.), obtidas no repouso, durante as fases de esforço e recuperação nos grupos controle e prolapso idiopático da válvula mitral (PIVM).

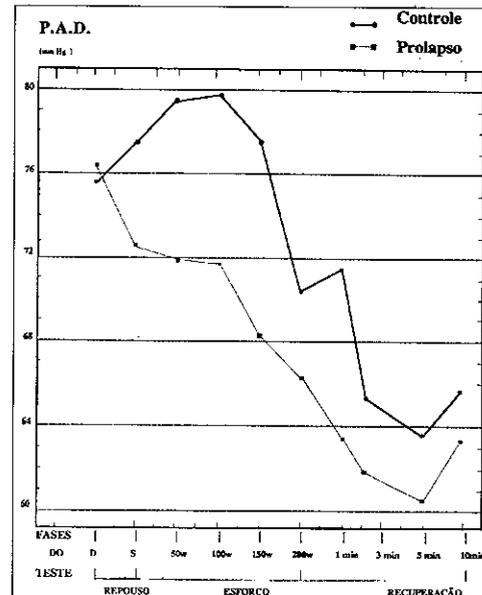


Figura 2- Comportamento das médias das pressões arteriais diastólicas (P.A.D.), obtidas no repouso, durante as fases de esforço e recuperação nos grupos controle e prolapso idiopático da válvula mitral (PIVM).

DISCUSSÃO

A Síndrome do Prolapso Idiopático da Valva Mitral parece ser a mais comum anormalidade cardiovascular herdada de forma autossômica dominante²⁴. A prevalência na população adulta varia de 6 a 10%, na dependência da metodologia diagnóstica empregada, faixa etária e sexo. Em relação ao sexo, vários estudos mostram uma maior incidência no sexo feminino^{25,26}. O quadro clínico no paciente sintomático é constituído por uma gama de manifestações, onde se destacam a dor torácica, a palpitação, a dispnéia, a lipotímia, a síncope e a ansiedade. Entre os vários mecanismos etiopatogênicos para se explicarem os sinais e sintomas clínicos dos pacientes com PIVM são referidos: 1 - A isquemia miocárdica regional induzida pela tração exagerada dos músculos papilares ligados à valva prolapsada durante a sístole²⁷; 2- A hipotensão ortostática²⁸; 3- Alguma forma de miocardiopatia²⁹⁻³²; 4- Elevação do tônus adrenérgico^{29,33,34} ou hipersensibilidade dos receptores³⁵; 5- Disfunção autonômica³⁶⁻⁴¹.

A disfunção autonômica ou neuro-vegetativa tem sido apontada mais recentemente como o principal mecanismo responsável pelos sintomas no PIVM^{36,40,41}. Geralmente se manifesta por uma atividade simpática aumentada, relacionada a uma exagerada liberação de catecolaminas^{29,33} ou a um aumento da sensibilidade ou do número dos receptores destas aminas^{35,42}.

Segundo Boudoulas e col²⁹ a dosagem plasmática de catecolaminas e a excreção urinária de 24 horas de adrenalina e noradrenalina estão aumentadas nos portadores de PIVM sintomáticos e sem tireotoxicose, comparados a controles normais, o que aponta para um tônus adrenérgico aumentado. Isto é confirmado por Pasternace e col³³ que compararam os níveis plasmáticos de noradrenalina, catecolaminas plasmáticas total, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica em 15 pacientes portadores de PIVM e 19 controles normais. Segundo estes autores, existiria na maioria dos pacientes um elevado tonus simpático em repouso e em pé, caracterizados pelos altos níveis de catecolaminas, enquanto que em outros haveria uma hipertonía vagal, caracterizando assim uma disfunção autonômica. Davies e col³⁵ estudaram a sensibilidade dos receptores adrenérgicos "in vivo" e "in vitro" à infusão de isoproterenol em 7 mulheres portadoras de PIVM sintomático e 9 mulheres controles normais, concluindo que, do ponto de vista fisiológico, farmacológico e bioquímico, há uma anormalidade primária de receptores, levando a um estado de hipersensibilidade.

Considerando-se todos estes aspectos, lembramos que durante o exercício isotônico em indivíduo normal há um aumento de atividade nervosa simpática e diminuição da resistência vascular, manifesto por aumento da força contrátil do coração, da frequência cardíaca e do retorno venoso, culminado com aumento do débito cardíaco no

esforço. Assim, temos que a relação PAS ao esforço, carga e tempo podem ser representados de forma ascendente e progressiva, de forma paralela ao débito cardíaco e da frequência cardíaca. Assim, as respostas da PAS e da FC são consideradas à ergometria como parâmetros de avaliação indireta da função ventricular^{6,7}. No cardiopata, entretanto, tem-se observado uma queda da PAS relacionada com incompetência inotrópica¹¹⁻¹³ ou disfunção diastólica.

No nosso trabalho, observamos que não houve diferença significativa nos valores das PAS, PAD e FC nas situações de repouso deitado e sentado, para ambos os grupos, o que está de acordo com a literatura, embora Devereux e col²⁴ refiram menores níveis de pressão arterial no repouso em indivíduos com Prolapso da Valva Mitral comparados aos controles, relacionando isto ao baixo peso corporal nos indivíduos com Prolapso da Valva Mitral.

Entretanto, chamou-nos a atenção e foi objetivo deste trabalho, a demonstração de diferença significativa para os valores das PAS, PAD e FC nas situações de esforço e recuperação, entre ambos os grupos. Assim, atentando para a tabela I e o gráfico 1, veremos que a pressão arterial sistólica em ambos os grupos apresentava o mesmo tipo de comportamento crescente ao esforço e decrescente na recuperação, atingindo um platô entre 150 e 200w no grupo de estudo. No período de recuperação há diferença significativa entre ambos os grupos apenas no 1º minuto do pós-esforço, devido a uma variação negativa significativamente maior no grupo controle do que no grupo de estudo. Nas fases seguintes da recuperação, verificam-se o mesmo padrão e intensidade de diminuição progressiva da pressão arterial sistólica, tomando assim sua diferença significativa comparando-se cada fase entre ambos os grupos.

Da análise da tabela 4, que mostra a variação da PAS entre uma fase e a seguinte para cada grupo, vemos que as variações da PAS durante o esforço e num mesmo grupo, é progressivamente menor, sendo mais acentuado no Grupo PIVM, o que explica a forma do Gráfico 1.

Observando agora a FC durante o esforço, vemos que apresentou comportamento semelhante à PAS, com aumento crescente e progressivo ao esforço. Analisando a tabela 6, veremos que houve diferença significativa no estágio FC-sentado/FC-50w, com maiores valores para o grupo controle e, a seguir, variações progressivamente menores durante o esforço, mantendo uma média muito semelhante no 3º e 4º estágios, fazendo com que a FC nos 200w não apresentasse diferença significativa quando comparados ambos os grupos, conforme a tabela 1. No período de recuperação, a variação da FC-200w/FC-1min., no grupo controle, mostrou uma alteração mais acentuada, provocando uma diferença significativa entre as médias de ambos os grupos, conforme a tabela 6. Chama a atenção que se a variação fase a fase dentro do mesmo grupo mostra diferença significativa, definindo

assim o padrão de comportamento da FC, a comparação das médias mostra diferença significativa apenas para as fases 50w, 100w, 150w e 1º minuto da recuperação.

Analisando o comportamento da PAD ao esforço, observamos que esta apresentou menores valores de médias para o grupo PIVM e para as cargas 50w, 100w, 150w e 1º minuto da recuperação, conforme tabela 1 e gráfico 2. No entanto, analisando as variações da PAD fase a fase, veremos que houve diferença significativa no grupo PIVM apenas nos intervalos 100w-150w, 200-1min, 1 min-5min. e 5min.-10min., enquanto no grupo controle a variação fase a fase apresentou diferença significativa apenas entre 1min.-3min., conforme a tabela 5. Isto demonstra que, de forma geral, a PAD não teve um comportamento semelhante e uniforme em ambos os grupos, como o que ocorreu em relação à PAS e FC, onde notamos um padrão uniforme de menores valores durante todo o esforço.

Assim, na proposição deste trabalho, a exaustão foi uma meta a ser atingida e provavelmente ambos os grupos tiveram semelhante intensidade de esforço, já que, conforme a tabela 2, não houve diferença significativa entre as porcentagens de FCM atingida, podendo mesmo supor que os indivíduos do grupo PIVM tiveram maior esforço biológico, uma vez que atingiram maior carga de trabalho e maior duração de esforço, por conseguinte maior trabalho total. Apesar disto, observaram-se níveis de PAS e FC significativamente inferiores ao esforço ergométrico quando comparados aos controles, para a mesma carga de trabalho e partindo de valores semelhantes no repouso pré-teste. Desconhecemos os motivos de tais fatos, mas entre as várias possibilidades, citamos:

1- Possível redução da pré-carga, em consequência de maior vasodilatação arterial e venosa nos indivíduos com PIVM. 2- Diminuição do Débito Cardíaco, associado ou não à presença de arritmias, isquemia esforço-induzida, regurgitação mitral esforço-induzida. Esta possibilidade é pouco provável, já que todos os indivíduos tinham boa função ventricular ao ecocardiograma e não houve arritmias ou sinais de isquemia miocárdica ao esforço. 3- Disfunção Autonômica - Esta hipótese, embora potencialmente provável já que pode ocorrer na Síndrome de PIVM, não pode passar de especulação, uma vez que o presente trabalho não foi feito com a intenção de avaliar este aspecto. Coghlan e col³⁶ já levantaram a hipótese de uma modulação central alterada com resposta normal de baroreceptores em indivíduos com Prolapso da Valva Mitral. Por sua vez, Gafney e col^{37,38}, utilizando a infusão endovenosa de fenilefrina, observaram uma resposta atenuada da frequência cardíaca acompanhada de aumento da atividade vasoconstritora arterial e venosa indicando heterogeneidade na resposta dos receptores.

O presente estudo permite sugerir que indivíduos com PIVM apresentam resposta ao esforço compatível com um déficit inotrópico e cronotrópico, provavelmente relacionado a uma disfunção autonômica. Outros estudos são necessários para melhor elucidação deste problema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Nemanich JW. *Effects of metoprolol on rest and exercise cardiac function and plasma catecholamines in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic cardiomyopathy.* Am J Cardiol 1990; 66: 843-848.

2- Hsu TS. *Endpoints of treadmill exercise testing for functional evaluation of patients with mitral stenosis.* Int J Cardiol 1991; 31: 81-87.

3- Gurses HN. *Exercise testing in children with congenital heart disease before and after surgical treatment.* Pediatr Cardiol 1991; 12: 20-23.

4- Langer A, Freeman MR, Josse RG, Sfeiner G and Armstrong PW. *Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus.* Am J Cardiol 1991- 67: 1073-1078.

5- Cheitchin MD, Davia JE, De Castro CM, Barrow EA, Anderson WT. *Correlation of "Critical" left coronary artery lesions with positive submaximal exercise tests in patients with chest pain.* Am Heart J 1975 89:305-310.

6- Duarte Marcondes G. *Ergometria: Bases da Reabilitação Cardiovascular - 1ª Edição - Rio de Janeiro - Editora Cultural Médica 1986; II: 38-129.*

7- Ellestad NM. *Prova de Esforço - Princípios e Aplicações Práticas - 2ª Edição - Rio de Janeiro - Editora Cultura Médica 1984; VIII 78-85.*

8- Astrand PO, Saitin B. *Maximal oxygen uptake and heart rate in various types of muscular activity.* J Appl Physiol 196 1; 16: 977-98 1.

9- Hermansen K, Ekblom B, Saltin B. *Cardiac output during submaximal and maximal treadmill and bicycle exercise.* J Appl Physiol 1970- 29: 82-86.

10- Mitchell JH, Sproule BJ, Chapman CB. *The physiological meaning of the maximal oxygen intake test.* J Clin Invest 1958; 37: 538.

11- Morris SN, Phillips JF, Jordan JW, McHenry AL. *Incidence and significance of decrease in systolic blood pressure during graded treadmill exercise testing.* Am J Cardiol 1978; 41: 221-226.

12- Thomson PD and Kelemen MH. *Hypotension accompanying the onset of Exertional Angina. A sign of severe compromise of left ventricular blood supply.* Circulation 1975-52: 28-32.

13- Weiner DA, McCabe CH, Cutler SS, Ryan TJ. *Decrease in systolic blood pressure during exercise testing: reproducibility, response to coronary bypass surgery and prognostic significance.* Am J Cardiol 1982- 49: 1627-163 1.

14- Moraes AG, Souza JEMR, Thom AF, Martins LRF,

- Meneghello RS, et al: Cintigrafia do miocardio com Talio 201 em pacientes com prolapso da valva mitral, com e sem coronariopatia. *Arq Bras Cardiol* 1981- 36: 377-386.
- 15- Newman GE, Gibbons RJ, Jones RH. Cardiac function during rest and exercise in patients with mitral valve prolapse. Role of radionuclear angiocardiology. *Am J Cardiol* 198 1; 47: 14-19.
- 16- Tebbe V, Schicha H, Newmann P, Voth E, Emrich D, et al. Mitral valve prolapse in the ventriculogram: scintigraphic, electrocardiographic and hemodynamic abnormalities. *Clin Cardiol* 1985; 8: 341-347.
- 17- Aron L, Hertzeanu H, Fisman EZ, George Frank A, Kellermann JJ. Correlation between arrhythmias and abnormal systolic blood pressure response to exercise in mitral valve prolapse patients. *G Ital Cardiol* 1986- 16: 15-21.
- 18- Gottdiener JS, Borer JS, Bacharach SL, Green MV, Epstein SE. Left ventricular function in mitral valve prolapse. Assessment with radionuclide cineangiography. *Am J Cardiol* 198 1; 47: 7-13.
- 19- De Maria AN, King JF, Bogren, HG, Lies JE, Mason DT. The variable spectrum of echocardiographic manifestation of mitral valve prolapse syndrome. *Circulation* 1974- 50: 33-41.
- 20- Dillon JC, Haine CL, Chang S, Fiegenbaum H. Use of echocardiography in patients with prolapsed mitral valve. *Circulation* 197 1; 43: 503-507.
- 21- Morganroth J, Jones RH, Chin CC, Naito M. Two dimensional echocardiography in mitral, aortic and tricuspid valve prolapse: the clinical problem, cardiac nuclear imaging considerations and a proposed standard for diagnosis. *Am J Cardiol* 1980; 46: 1164-1177.
- 22- Astrand PO, Rudahl K. *Textbook of work physiology*. McGraw-Hill, New York 1970.
- 23- Microstat - An Interactive General Purpose Statistics Package - 1984 - Developed by Ecasoft, Inc, 6413 N College Ave, Indianápolis, IN46220 USA.
- 24- Devereux RB, Brow WT, Kramer-Fox R, Sachs 1. Inheritance of mitral valve prolapse. Effect of age and sex on gene expression. *Ann Intern Med* 1982- 97: 826-832.
- 25- Jerasaty AM. *Mitral valve prolapse - New York*, Raven Press, 1979.
- 26- Levy D, Sovage D. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1987; 113: 1281-1290.
- 27- Chesler E, King RA, Edwards JE. The mixomatous mitral valve and sudden death. *Circulation* 1983; 67: 632-639.
- 28- Santos AD, Mathew PK, Hilal A. Orthostatic hypotension. A commonly unrecognized cause of symptoms in mitral valve prolapse. *Am J Med* 1981; 71: 746-750.
- 29- Boudoulas H, Reynoldes JC, Mazaferri E, Wooley CF. Metabolic studies in mitral valve prolapse syndrome. A neuroendocrine cardiovascular process. *Circulation* 1980; 61: 1200-1205.
- 30- Gulota SJ, Gulco L, Padmanabhan V, Miller S. The syndrome of systolic click: murmur, and mitral valve prolapse - a cardiomyopathy? *Circulation* 1974; 49: 717-728.
- 31- Haikal M, Alpert MA, Whiting RB, Kelly D. Increased left ventricular mass in idiopathic mitral valve prolapse. *Chest* 1982; 82: 329-333.
- 32- Scampardonis G, Yang SS, Maranhdo V, Goldberg H, Gooch AS. Ventricular abnormalities in prolapsed mitral leaflet syndrome. *Circulation* 1973; 48: 287-297.
- 33- Pasternac A, Tubau JF, Puddu PE, Krol RB, Champlain J. Increased plasma catecholamines levels in patients with symptomatic mitral valve prolapse. *Am J Med*. 1982- 73: 783-790.
- 34- Puddu PE, Pasternac A, Tubau JF, Krol RB, Farley L, et al. QT interval prolongation and increased plasma catecholamine levels in patients with mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1983; 105: 422-428.
- 35- Davies AO, Mares A, Pool JL, Taylor AA. Mitral valve prolapse with symptoms of betaadrenergic hypersensitivity. Beta-2-adrenergic receptor supercoupling with desensitization on isoproterenol exposure. *Am J Med* 1987- 82: 193-201.
- 36- Coghlan HC, Phares P, Cowley M, Copley D, James TN. Disautonomia in mitral valve prolapse. *Am J Med* 1979- 67: 236-244.
- 37- Gaffney FA, Basfian BC, Lane LB, Fred Taylor W, Horton J, et al. Abnormal cardiovascular regulation in the mitral valve prolapse syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 316-320.
- 38- Gaffney FA, Huxley RL, Nicod P. Abnormal cardiovascular regulation in mitral valve prolapse during exercise. *Circulation* 1981; 64 (Suppl IV): 248.
- 39- Gaffney FA, Karlsson ES, Campbell W, Schutte JE, Nixon JV, et al. Autonomic dysfunction in women with mitral valve prolapse syndrome. *Circulation* 1979; 59: 894-901.
- 40- Ibrahim MM, Tarazi RC, Dustan UP, Bravo EL. Idiopathic Orthostatic Hypotension. Circulatory dynamics in chronic autonomic insufficiency. *Am J Cardiol* 1974; 34: 288-295.
- 41- Montani E, Candotti C, Triulzi MO, Modesti R, Maggi GC. Valutazione funzionale della regolazione neuro-vegetativa nel prolapso valvolare mitralico. *G Ital Cardiol* 1986; 16- 934-940.
- 42- Boudoulas H, Reynolds JC, Mazzaferri E. Mitral valve prolapse syndrome. The effect of adrenergic stimulation. *J Am Coll Cardiol* 1983- 2: 638-644.

Relato de caso

CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA DA PAREDE LATERAL DO VENTRÍCULO ESQUERDO. RELATO DE CASOS

Francisco Manes Albanesi Filho, Nádia Tenório Aoun, Marcia Bueno Castier, Helena Oliveira Lima, Paulo Ginefra

RESUMO

Relato dos casos : entre 150 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH), acompanhados em nosso hospital, dois (1,3 %) apresentavam envolvimento restrito à parede lateral do ventrículo esquerdo, com dimensão normal do septo interventricular. Eram homens jovens (21 e 30 anos), da raça negra, tendo um deles história familiar de CMH da forma septal assimétrica obstrutiva no irmão. A manifestação clínica predominante foi de palpitações e dor precordial. Um paciente apresentava pressão arterial de 168/90 mmHg e tinha história familiar de hipertensão arterial. O eletrocardiograma mostrou hipertrofia ventricular esquerda em um deles e alterações de T em paredes anterolateral e inferior no outro. O ecocardiograma revelou dimensões cavitárias normais, porém o corte apical quatro câmaras identificou a hipertrofia acentuada da parede lateral do ventrículo esquerdo em ambos. Os pacientes foram tratados com propranolol, ficando assintomáticos, permanecendo bem 13 e 40 meses após a caracterização do diagnóstico.

Palavras Chave : cardiomiopatia hipertrófica, parede lateral, diagnóstico

SUMMARY - HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY OF LATERAL WALL OF THE LEFT VENTRICLE: CASES REPORT

Cases report - From a group of 150 patients with hypertrophic cardiomyopathy followed in our institution, two patients (1,3%) presented as an isolated involvement of the lateral wall of the left ventricle, with normal width of the interventricular septum. The two were two black young men (21 and 30 years old), and one of them had a brother with asymmetric hypertrophic cardiomyopathy. Main symptoms were atypical chest pain and palpitations. One patient had blood pressure of 168/90 and family history of arterial hypertension. The electrocardiogram disclosed left ventricular hypertrophy in one patient and T wave changes in anterolateral and inferior leads in the other. Echocardiogram revealed normal chambers dimensions, but the apical four-chamber view showed marked hypertrophy of the lateral wall of the left ventricle in both. The patients were treated with propranolol, remaining asymptomatic 13 and 40 months after the diagnosis.

Key words : Hypertrophic cardiomyopathy, lateral wall, diagnosis

Trabalho realizado na Disciplina / Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Recebido em: 03/1/96
Aceito em: 19/3/96

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença miocárdica primária caracterizada pela presença de hipertrofia ventricular, acometendo com maior frequência o ventrículo esquerdo, podendo ocasionar envolvimento simétrico (concêntrico) ou assimétrico (septal, medioventricular, apical, lateral e posterior) e que teve o seu diagnóstico sistematizado a partir da década de 50.¹⁻⁴ Antes era apenas descrita como achado de necropsia⁵⁻⁷. Com o advento da ecocardiografia na década de 70 foi possível obter uma melhor caracterização de suas formas, bem como determinar de modo mais objetivo e preciso a localização e distribuição da hipertrofia⁸⁻¹⁰. Com o emprego da Dopplercardiografia passamos a determinar os gradientes de pressão intraventricular nas formas obstrutiva (septal) e medioventricular, além de tornar dispensável o estudo angiográfico e hemodinâmico para a confirmação diagnóstica¹¹.

A CMH não apresenta incidência expressiva na população geral. Os dados existentes são referentes às avaliações realizadas em nível hospitalar e em instituições especializadas. No estudo da clínica Mayo feito no período de 1979-1984, sua incidência foi de 3,6 casos / 100.000 habitantes / ano¹². Maron e cols, analisando 4243 adultos jovens (23-35 anos) em Olmsted County, nos Estados Unidos, estabeleceram o diagnóstico de CMH em 0,12 % dos casos¹³, e em outro estudo, avaliando uma série consecutiva de 714 pacientes ambulatoriais submetidos a exame ecocardiográfico, observaram a ocorrência de CMH em 0,5% dos casos.¹⁴ Como a forma de envolvimento isolado da parede lateral do ventrículo esquerdo é rara e muito pouco referida na literatura, apresentamos dois casos vistos e estudados no nosso Serviço.

RELATO DOS CASOS

Caso nº 1: ASF, homem de 21 anos, preto, procurou o Hospital em 5/92 por apresentar palpitações e cansaço desde 2/92. Ao exame, apresentava pressão arterial de 120/74 mmHg, frequência cardíaca de 80 bpm com 6-8 extrassístoles/min, não apresentava alterações nos pulsos nem no precórdio e não foram auscultados bulhas adicionais nem sopros. Referia que seu irmão era portador de cardiomiopatia hipertrófica (septal)obstrutiva. O eletrocardiograma revelou ondas T invertidas nas paredes anterolateral e inferior e ausência de hipertrofia ventricular. O ecocardiograma demonstrou as seguintes dimensões: aorta (Ao) = 3,1 cm; átrio esquerdo (AE) 3,8 cm; ventrículo esquerdo em sístole (VES) = 2,0 cm; ventrículo esquerdo em diástole (VED)=4,2 cm; septo interventricular (SIV) =0,9 cm; parede posterior do ventrículo esquerdo (ppVE)= 1,0 cm, sendo observada acentuada hipertrofia da parede livre do ventrículo esquerdo (figura 1). Foi submetido a

tomografia computadorizada e a ressonância magnética nuclear que evidenciou a presença de massa de aspecto muscular na parede lateral do ventrículo esquerdo (figura 2). O estudo hemodinâmico não revelou gradiente de pressão intraventricular e a cinecoronariografia foi normal. Como apresentava palpitações foi tratado inicialmente com propranolol (160 mg /dia), permanecendo assintomático. Atualmente está bem, em uso de 80 mg/dia de propranolol (40 meses após o estabelecimento do diagnóstico).



Figura 1- Ecocardiograma bidimensional do paciente do caso nº 1, no corte apical quatro câmaras, demonstrando a presença de hipertrofia isolada da parede lateral do ventrículo esquerdo, com dimensões cavitárias normais.

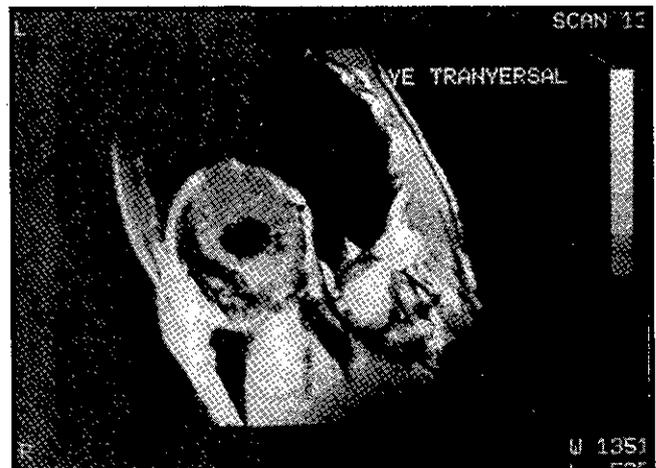


Figura 2- Ressonância magnética nuclear mostrando hipertrofia da parede lateral do ventrículo esquerdo do caso nº 1.

Caso nº2: CRS, homem de 30 anos, preto, foi admitido no HUPE-UERJ em 11/94 em virtude de dor precordial atípica. Ao exame físico foi observada pressão arterial de 168/90 mmHg, frequência cardíaca de 74 bpm, não sendo detectadas alterações nos pulsos, precórdio e ausculta cardíaca. Referia história familiar de hipertensão arterial (pai, mãe e irmãos). O eletrocardiograma revelou somente

hipertrofia ventricular esquerda. O ecocardiograma mostrou as seguintes dimensões: Ao=3,2 cm; AE=3,7 cm; VES=3,5 cm; VED= 5,3 cm; SIV= 1,0 cm; ppVE= 1,0 cm. O Doppler demonstrou diminuição da distensibilidade e o exame bidimensional revelou a presença de hipertrofia ventricular da parede lateral do ventrículo esquerdo (figura 3). O estudo hemodinâmico não demonstrou presença de gradiente intraventricular, e a cinecoronariografia foi normal. O paciente foi medicado com propranolol (120 mg/dia) e hidroclorotiazida (25 mg/dia), estando assintomático, com os níveis pressóricos controlados 13 meses após o diagnóstico.



Figura 3- Ecocardiograma bidimensional no corte transverso do ventrículo esquerdo do caso 2, revelando hipertrofia isolada da parede lateral do ventrículo esquerdo, vista durante todas as fases do ciclo cardíaco (sístole e diástole).

DISCUSSÃO

A CMH é uma cardiopatia que apresenta distribuição geográfica universal, acometendo todas as raças, sem preferência quanto a sexo, ocorrendo do recém nato ao idoso, porém tem o seu maior número de casos diagnosticados na faixa etária entre 20-30 anos¹⁵⁻¹⁶. Com o envelhecimento da população tem sido observado número crescente de indivíduos com esta cardiomiopatia com mais de 65 anos¹⁷.

É uma doença de caráter familiar, autossômica dominante¹⁶ relacionada a alterações nos cromossomos 14 (braço longo), 1, 15 e 11¹⁸⁻²⁰, alterando a codificação genética da miosina beta-cardíaca da cadeia pesada, modificando a troponina T e a alfatropomiosina.¹⁹

A incidência dos diversos tipos de CMH varia conforme a população analisada (porém a distribuição é similar), sendo a forma septal a mais freqüente (90 %) e a medioventricular e a lateral (1 %) as menos encontradas¹⁵. No período de 1964 a 1994 foram diagnosticados em nossa instituição (HUPE-UERJ) 150 pacientes com CMH, com a seguinte distribuição: septal 88,1%, apical 8,0%,

concêntrica 3,3%, medioventricular 1,3% e lateral 1,3%. O ecocardiograma é de grande utilidade em definir a extensão da área hipertrofiada. O corte apical quatro câmaras serve para delinear a extensão do septo, enquanto o corte transverso ao nível dos folhetos mitraes é utilizado para determinar a progressão do processo hipertrófico para a parede antero-lateral¹⁵. Wigle e cols¹⁵, usando o ecocardiograma em 100 pacientes com CMH, conseguiram obter um corte transverso adequado para análise em 92, tendo em 54% destes observado a extensão do envolvimento septal para a parede antero-lateral, principalmente nos casos onde o acometimento estava localizado nos 2/3 superiores do septo interventricular. O envolvimento lateral é melhor definido através da ecocardiografia, porém sempre deveremos afastar outras doenças cardíacas que possam ter esta localização na parede ventricular. O emprego associado da tomografia computadorizada ou da ressonância magnética nuclear poderá evidenciar outros tipos de tecidos com densidades diferentes, sendo útil na distinção dos casos de implantes metastáticos. Não podemos lançar mão do emprego da biópsia endomiocárdica, pois a localização da hipertrofia na parede lateral do ventrículo esquerdo torna inabordável a região, impossibilitando a obtenção de tecido para a caracterização da CMH.

Em um paciente tínhamos presente a história familiar da CMH em irmão com a forma septal obstrutiva, e no outro a associação com a hipertensão arterial sistêmica de grau leve. A presença da hipertensão arterial poderia ser o fator desencadeante ou acelerador da hipertrofia, porém devemos salientar que a elevação da pressão arterial causa hipertrofia ventricular do tipo concêntrico e não localizado, não tendo sido descrito até o momento nenhum caso de hipertrofia na parede lateral do ventrículo esquerdo, isoladamente, na hipertensão.

Na apresentação clínica os pacientes referiam quadro de palpitações, dor precordial e cansaço, não apresentavam síncope, não tinha sopro cardíaco nem obstrução intraventricular. Apesar das queixas de palpitações não foram detectadas arritmias cardíacas, tendo o ecocardiograma sido o exame mais sensível para demonstrar a hipertrofia ventricular localizada.

Os nossos pacientes eram homens jovens, da raça negra, que não teriam o seu diagnóstico firmado se não fossem submetidos ao estudo ecocardiográfico. Este método possibilitou a definição da doença, sua extensão e serviu para diferenciá-la de outras que apresentam hipertrofia ventricular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Brock RC. Functional obstruction of the left ventricle. *Guys Hosp Rep* 1957; 106:221-238
- 2 - Teare RD. Asymmetrical hypertrophy of heart in young

adults. **Br Heart J** 1958; 20:1-8

3 - Brachfeld N, Gorlin R. Subaortic stenosis: A revised concept of the disease. **Medicine** 1959 ; 38 : 415 - 433

4 - Goodwin JF , Hollman A, Cleland WP Teare RD. Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis. **Br Heart J** 1960 - 22 : 403 - 414

5 - Liouville H. Retrécissement cardiaque sous aortique. **Gaz Med Paris** 1869 - 24: 161- 163

6 - Hallopeau L. Retrécissement ventriculo-aortique. **Gaz Med Paris** 1869 ; 24: 683 - 684

7 - Schnfincke A. Ueber linkseitige muskulose conusstenosen. **Deut Med Woch** 1907; 33 : 2082-2083

8 - Shah PM, Gramiak R, Adelman AG. Role of echocardiography in diagnostic and hemodynamic assessment of hypertrophic subaortic stenosis. **Circulation** 1971 ; 44 : 891-898

9 - Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy . Recent observations regarding the specificity of three hallmarks of the disease : asymmetric septal hypertrophy , septal disorganisation and systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet. **Am J Cardiol** 1980 ; 45 : 141 -154

10 - St John Sutton MG, Tajik AJ, Gibson DG. Echocardiographic assessment of left ventricular filling and septal and posterior wall dynamics in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. **Circulation** 1978 ; 57 : 512 - 520

11 - Hatle L, Angelson B. Doppler ultrasound in cardiology. Philadelphia, Lea & Febinger, 1985 : 205-207

12 - Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton IJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation** 1989 ; 80: 564-572

13 - Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Bild DE. How common is hypertrophic cardiomyopathy? Echocardiographically identified prevalence in a general population of young adults (The Cardia Study). **Circulation** 1993 ; 88(suppl. 1):I-452

14 - Maron BJ, Peterson EE, Maron MS, Peterson JE. Prevalence of cardiomyopathy in an outpatient referred for echocardiographic study. **Am J Cardiol** 1994 ; 73 : 577-580

15 - Wigle D, Sasson Z, Henderson MA. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of the hypertrophy. A review. **Prog Cardiovasc Dis** 1985 ; 28: 1 -83

16 - Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology and therapy. **N Engl J Med** 1987 ; 316: 780-789

17 - Maron BJ. Evolution of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. In: Baroldi G, Camerini F, Godwin JF, eds. *Advances in cardiomyopathies*. Berlin: Springer-Verlag, 1990 : 7

18 - Jarcho JA, McKenna W. Pare AJP. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q. **N Engl J Med** 1989 ; 321 : 1372-1378

19 - Thierfelder L, Watkins H, McRae C. Alpha tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. **Cell** 1984 ; 77: 701-712

20 - Carrier L, Hengstenberg C, Beckmann JS. Mapping of a novel gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 11. **Nature Genet** 1993 - 4 : 311 - 317

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 Dissertação e grau obtido (Doutor, Mestre), Cidade, Universidade. Ano: Página específica para referência.

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

...

1.14 - Resumos de Congresso: igual ao item 1.8, acrescentando-se Supl. nº, após o ano.

1.15- Figuras e tabelas numeradas por ordem no texto em algarismos arábicos. 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 Biosintéticos 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 (pKa = 8,6) e sua interação cinética com os canais de cálcio é caracterizada por um índice gradual de associação e dissociação com o sítio de ligação do receptor, resultando em um início gradual de ação.

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

USO PEDIÁTRICO

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

A dosagem deve ser ajustada segundo as necessidades do paciente.

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CORDAREX 2,5 mg Besilato de Amlodipina

Comprimidos

Biosintética

Contém 20 comprimidos.

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina3,47 mg

(equivalente a 2,5 mg de Amlodipina base)

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORDAREX 5 mg Besilato de Amlodipina

**Comprimidos
Biosintética**

Contém 10 ou 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina6,94 mg

(equivalente a 5 mg de Amlodipina base)

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

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

Contém 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina13,89 mg

(equivalente a 10 mg de Amlodipina base)

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS-1.1213.0010

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



(4crsco1)



CORUS
Losartam
25 mg e 50 mg
Comprimidos

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:

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

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

aumentam a eliminação de sódio.

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

CORUS 25 mg

Losartam

Comprimidos revestidos

Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam25 mg

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORUS 50 mg

Losartam

Comprimidos revestidos

Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam50 mg

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

MS-1213.0179

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



horas, sem induzir à hipotensão nas primeiras horas da terapia. Isso permite que o produto seja administrado somente uma vez ao dia. Losartam e seu principal metabólito ativo bloqueiam os efeitos vasoconstritor e secretor de aldosterona da angiotensina II por bloqueio seletivo da ligação da angiotensina II aos receptores AT1 encontrados em vários tecidos. Estudos "in vitro" demonstram que Losartam é um inibidor competitivo do receptor AT1, efetuando uma ligação reversível. Losartam e seu metabólito principal não inibem a enzima conversora de angiotensina (ECA), nem ligam-se ou bloqueiam outros receptores hormonais ou canais iônicos conhecidos como importantes na regulação do sistema cardiovascular. A Hidroclorotiazida é um diurético tiazídico com ação nos mecanismos de reabsorção tubular renal de eletrólitos, aumentando diretamente a excreção de sódio e cloretos em quantidades aproximadamente equivalentes. Indiretamente, a ação diurética das tiazidas reduz o volume plasmático com aumento da atividade da renina plasmática, aumento na secreção de aldosterona, aumento das perdas urinárias de potássio e redução do potássio plasmático. Assim, a administração de um antagonista de angiotensina tende a reverter a perda de potássio associado com a diurese. O mecanismo do efeito anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos é desconhecido, embora a resposta à terapia pareça estar relacionada com alteração do balanço de sódio, pequena redução do volume de líquido extracelular e plasmático e, talvez, alguma alteração na resistência vascular periférica após poucos meses.

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar longe do calor excessivo e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS - 1213.0195

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - S.P.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2dsgca1)



DISGREN®
TRIFLUSAL

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Cápsulas. Embalagens com 20 cápsulas de 300 mg.

USO ADULTO

Composição

Cada cápsula contém:

Triflusal.....
300 mg

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**Gravidez**

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

Incompatibilidades

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

SUPERDOSE

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

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

Manter o equilíbrio eletrolítico. Instalar tratamento sintomático.

DISGREN®**Triflusal****USO ADULTO**

Contém: 20 cápsulas

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

Cada cápsula contém:

Triflusal.....300mg

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



Cuidados pela vida

(2eprco1)



EUPRESSIN

Maleato de Enalapril

2,5 mg , 5mg , 10mg e 20 mg

Comprimidos

USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 2,5mg, 5mg, 10mg e 20mg. Embalagens com 30 comprimidos

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de EUPRESSIN 2,5 mg contém:

Maleato de Enalapril 2,5 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

(Bicarbonato de sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Óxido de ferro amarelo, Estearato de magnésio)

Cada comprimido de EUPRESSIN 5 mg contém:

Maleato de Enalapril 5 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

(Bicarbonato de sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Estearato de magnésio)

Cada comprimido de EUPRESSIN 10 mg contém:

Maleato de Enalapril 10 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

(Bicarbonato de sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Estearato de magnésio)

Cada comprimido de EUPRESSIN 20 mg contém:

Maleato de Enalapril 20 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

(Bicarbonato de sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Estearato de magnésio)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: O EUPRESSIN (maleato de enalapril) tem sido efetivo no tratamento da hipertensão arterial e na insuficiência cardíaca crônica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

interrupção do diurético.

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

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

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

(cód. 2ephco1)

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

10/25mg e 20/12,5mg

Comprimidos

Uso Adulto

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

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

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 10/25 mg contém:

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

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

Cada comprimido de 20/12,5 mg contém:

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

Farmacodinâmica

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

PRECAUÇÕES

Hipotensão e desequilíbrio hidro-eletrolítico

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

Deterioração da Função Renal

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

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

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

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

Cirurgia/Anestesia

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

Efeitos Metabólicos e Endócrinos

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

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

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

Hipersensibilidade/Edema Angioneurótico

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

Uso na Gravidez

É contra-indicado o uso de EUPRESSIN H em grávidas

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

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

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

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

Lactação

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

Uso Pediátrico

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

Uso em Idosos

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potássio Sérico

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

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

Lítio

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

Outros Agentes Anti-hipertensivos

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

Álcool, Barbitúricos ou Narcóticos

Pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

Aminas Vasopressoras (por exemplo: adrenalina)

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

Antiinflamatórios Não Esteróides

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

Ainda menos comuns foram os seguintes eventos listados por sistema:

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

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

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

RESPIRATÓRIO: dispnéia - tosse.

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

Hipersensibilidade/Edema angioneurótico:

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

Efeitos Laboratoriais:

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

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

Hipertensão Arterial

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

Terapia Diurética Anterior

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

Posologia na Insuficiência Renal

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Laboratórios Biosintética Ltda

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira





MINOR 20 mg - Comprimidos

Lovastatina

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 20 mg. Embalagem com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de MINOR Lovastatina 20 mg contém:

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

|USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 rbdomiólise.

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

PRECAUÇÕES

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

Microdepósitos de córnea; alterações de visão:

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

Fotossensibilidade

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

Anormalidades Tireoideanas

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

Distúrbios Eletrolíticos

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

ADVERTÊNCIA

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

Exacerbação de Arritmias

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

Alterações Hepáticas

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



(cod. Nifelat)

**NIFELAT**

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

USO ADULTO**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Cápsulas 10/25 mg - Caixas com 28 unidades.

Cápsulas 20/50 mg - Caixas com 28 unidades.

COMPOSIÇÃO

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

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

USO ADULTO**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS**MODO DE AÇÃO**

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

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

A associação do Atenolol e Nifedipina produz efeitos antianginosos superiores aos

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

INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial e/ou insuficiência coronariana.

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

USO NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0047

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira (made in Brazil)



NITRENCORD

NITRENCORD 10 e 20 mg - comprimidos

NITRENDIPINA

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 10 mg: caixas com 30 comprimidos.

Comprimidos 20 mg: caixas com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido **NITRENCORD** 10 mg contém:

Nitrendipina 10 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido **NITRENCORD** 20 mg contém:

Nitrendipina 20 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

Manifesta efeito máximo dentro de quatro horas.

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

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

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

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

Depuração 81 a 87 l/h.

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

Não se recomenda o uso pediátrico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

A interrupção abrupta do tratamento pode causar o efeito rebote.

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

SUPERDOSAGEM

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICAS

MS-1213.0043

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06|

Indústria Brasileira



Cuidados pela vida

(20xrco1)

OXCORD - R

OXCORD RETARD

Nifedipina
20 mg
Comprimidos revestidos
Uso adulto

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de OXCORD Retard 20 mg contém:

Nifedipina 20 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

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

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

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

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

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

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

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

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

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

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

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

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Mecanismo de ação:

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÃO

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

SUPERDOSE

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0016

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mario Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



nicotinell TTS®

S(-)-nicotina

TERAPIA AUXILIAR NO ABANDONO DO TABAGISMO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

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

USO ADULTO

MODO DE AÇÃO

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

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

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

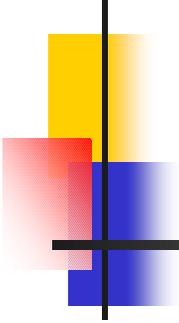
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

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





FEMADE TECNOLOGIA

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

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

Médica

Ensino

Financeira

Comercial



Qualquer dúvida na utilização
Deste produto favor contactar-nos

Telefone: 556-2149

556-3671

557-3815

E-mai: femaderj@iis.com.br

lborges@femade.com.br

Solicite uma visita para demonstração