

# REVISTA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



**SOCERJ**

## **EDITOR**

CÉSAR CARDOSO DE OLIVEIRA

## **CO-EDITOR**

PAULO GINEFRA

## **CONSELHO EDITORIAL**

ANTONIO ALVES DE COUTO  
AYRTON PIRES BRANDÃO  
CANTÍDIO DRUMOND NETO  
CLAUDIA C. ESCOSTEGUY  
CLAUDIO GIL SOARES DE ARAÚJO  
EDISON C. SANDOVAL PEIXOTO  
ELIZABETE VIANA DE FREITAS  
FRANCISCO MANES ALBANESI FILHO  
HENRIQUE MURAD  
IGOR BORGES DE ABRANTES JÚNIOR  
IVAN GONÇALVES MAIA  
JORGE NEVAL MOLL FILHO  
LUIS JOSÉ MARTINS ROMÃO FILHO  
MARCO AURÉLIO SANTOS  
NELSON SOUZA E SILVA  
SILVIA HELENA BOGHOSSIAN

## **SECRETÁRIA DE REDAÇÃO**

Sonia Marques de Freitas

**A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (ISSN 0101-0758) é editada** trimestralmente pela SOCERJ, Rua Voluntários da Pátria, 445 Sl. 218, Botafogo, CEP 22270-000, Rio de Janeiro, RJ, Telefax: (021) 266-3761 ou 286-3749 e distribuída à classe médica por **cortesia dos Laboratórios Biosintética Ltda.** As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e os trabalhos a serem publicados deverão ser dirigidos à sede da SOCERJ.

## REVISTA DA SOCERJ

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

PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL/PUBLISHED QUARTELY

DADOS DE CATALOGAÇÃO

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

1988, 1: 1, 2

1989, 2: 1, 2, 3, 4

1990, 3: 1, 2, 3, 4

1991, 4: 1, 2, 3, 4

1992, 5: 1, 2, 3, 4

1993, 6: 1, 2, 3, 4

1994, 7: 1, 2, 3, 4

1995, 8: 1, 2, 3, 4

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, 72

. TROMBÓLISE CORONÁRIA EM HOSPITAL GERAL - DESAFIOS E PERSPECTIVAS, 73  
Heraldo Victor\*, Cláudio Catharina\*\*, Evandro Tinoco\*, Eduardo Nani\*, e Luís José Martins Romêo\*

. EFEITO DA IDADE SOBRE A MODULAÇÃO AUTONÔMICA DO CORAÇÃO, 79  
**Effects of age on the autonomic modulation of the heart**  
*Paulo Roberto Barbosa, José Barbosa Filho, Carlos Alberto Moraes de Sá*

. O SIGNIFICADO DA REMODELAÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA NA LESÃO APICAL DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA, 85  
**Significancy of left ventricular remodelling in apical lesion of chronic chagas heart disease.**  
*Francisco Manes Albanesi Filho, Marcia Bueno Castier, Silvia Helena Cardoso Boghossian, Tatiana Tavares da Silva, Adriano Fonseca de Moraes, Paulo Ginefra*

. LEITURA CRÍTICA DE ARTIGOS CIENTÍFICOS, 94  
**Critical reading of scientific articles**  
Antonio Claudio Lucas da Nóbrega

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO, 98

# SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

## DIRETORIA

**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

**Editor da Revista da SOCERJ:** César Cardoso de Oliveira

**Co-Editor:** Paulo Ginefra

**Conselho Editorial:** Antonio Alves de Couto  
Ayrton Pires Brandão  
Cláudia C. Escosteguy  
Cláudio Gil Soares de Araújo  
Cantídio Drumond Neto  
Edison Sandoval Peixoto  
Elizabeth Viana de Freitas  
Francisco M. Albanesi Filho  
Henrique Murad  
Igor Borges de Abrantes Júnior  
Ivan Gonçalves Maia  
Luiz José Martins Romêo Filho  
Marco Aurélio Santos  
Nelson Souza e Silva  
Sílvia Helena Boghossian

**Conselho Fiscal:** Carlos Alberto Toscano da Graça  
Moisés Gamarski  
Roberto Pozzan

**Suplentes:** Jamil da Silva Soares  
Paulo Roberto Pereira de Sant'Anna  
Sebastian Brotons de La Nuez

**Comissão Científica:** Antonio Sérgio C. da Rocha  
Hélio Roque Figueira  
José Guilherme de F. Féres  
Klerman Wanderley Lopes  
Luiz Antonio Campos  
Roberto Esporcatte  
Salvador Serra

**Comissão de Ensino:** Heraldo Victer  
João Mansur Filho  
Paulo Roberto Dutra da Silva  
Vinício Elia Soares  
Wille Oigman

**Comissão Med. Preventiva e Social:** Jorge Gomes da Silva (presidente)  
Antonio Alves do Couto  
Dany David Kruczan  
Edyo José Freitas Cardoso  
João Bosco de F. Santos  
Oswaldo Luiz Cergidanes  
Paulo Wesley F. Bragança

**Comissão de Informática:** Antonio Luiz da Silva Brasileiro  
Pedro Di Marco da Cruz  
Sérgio Kaiser

**Comissão Eleitoral:** Emílio César Zilli  
Jorge Luiz Ferreira Brandão  
Ricardo Luiz Ribeiro

**Representante do FUNCOR no Rio de Janeiro:** Lillian Soares da Costa

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

**Presidente:** Washington Maciel  
**Vice-Presidente:** Silvia Boghossian  
**Secretário:** Jayme de Barros Freitasigon  
**Tesoureiro:** Marco Aurélio Pierobon  
**Diretor Científico:** Francisco José Nascimento

**Departamento de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista**

**Presidente:** Leslie de Albuquerque Aloan  
**Vice-Presidente:** Hélio Roque Figueira  
**Secretário:** Francisco Cabral Cardoso  
**Tesoureiro:** Cyro Vargues Rodrigues  
**Diretor Científico:** Pierre Labrunie

**Departamento de Valvulopatias**

**Presidente:** Eduardo L. Argüelles de Souza  
**Vice-Presidente:** José Barbosa  
**Secretário:** Alberto Siqueira Lopes  
**Tesoureiro:** Adailton Batista  
**Diretor Científico:** Roberto Hugo da Costa Lins

**Departamento de Doença Coronária**

**Presidente:** José Geraldo C. Amino  
**Vice-Presidente:** Luiz Maurino Abreu  
**Secretário:** Lillian Carestiato  
**Tesoureiro:** Eduardo Nagib Gauí

**Diretor Científico:** Carlos Scherr

**Departamento de Insuficiência Cardíaca e Miocardiopatia**

**Presidente:** Marcelo Westerlund Montera  
**Vice-Presidente:** Edson Saad  
**Secretário:** Francisco Manes Albanesi Filho  
**Tesoureiro:** Cantídio Drumond Neto  
**Diretor Científico:** Evandro Tinoco Mesquita

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

**Presidente:** Sônia Regina Reis Zímbaro  
**Vice-Presidente:** Paulo Roberto Pereira de Sant'Anna  
**Secretário:** Cláudia Sessin M. Tavares  
**Tesoureiro:** Álvaro de O. Morgado Filho  
**Diretor Científico:** Marcelo Alves Nogueira

**Seção Regional do Leste Fluminense da SOCERJ**

**Presidente:** Heraldo Victor  
**Vice-Presidente:** Carlos Alberto Mussel Barrozo  
**Secretário:** Jorge Abunahman  
**Tesoureiro:** Mario Luiz Ribeiro  
**Diretor Científico:** Luiz Augusto de Freitas Pinheiro

## MENSAGEM DO EDITOR

Neste número da Revista da SOCERJ, selecionamos três artigos originais e um artigo de revisão, que temos certeza trará conhecimentos de ordem prática aos nossos leitores.

O primeiro artigo original, de Victor e colaboradores, da Universidade Federal Fluminense, relata a experiência do grupo no tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com agentes trombolíticos.

O segundo artigo original, de Barbosa e colaboradores, da Universidade do Rio de Janeiro - UniRio, analisa a variabilidade da frequência cardíaca de indivíduos normais, de acordo com a faixa etária. Este estudo mostra a importância da variabilidade da frequência cardíaca como meio de avaliação dos sistemas simpáticos e parassimpáticos sobre a modulação do coração.

O terceiro artigo original, de Albanesi e colaboradores, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, traz à baila a Doença de Chagas, um dos flagelos do nosso país. Devido a grande migração interna, a Cardiopatia Chagásica tornou-se um problema também no nosso Estado, para o qual devemos estar atentos, tanto para diagnosticá-la, quanto para conhecer as suas complicações e variações.

O quarto artigo, de revisão, de Nóbrega, é de suma importância para o cardiologista interessado em se manter atualizado, pois, nos ensina a ler e tecer críticas aos artigos da literatura médica. Este, com certeza, é o primeiro de uma série sobre bioestatística médica que lançaremos nos próximos números, de fácil entendimento e rápida aplicação.

O Editor

# TROMBÓLISE CORONÁRIA EM HOSPITAL GERAL - DESAFIOS E PERSPECTIVAS

Heraldo Victor\*, Cláudio Catharina\*\*, Evandro Tinoco\*, Eduardo Nani\*, e Luís José Martins Romêo\*

## RESUMO

Durante o primeiro ano de funcionamento (1995) da Unidade Coronária do Hospital Universitário Antônio Pedro, da Universidade Federal Fluminense - Niterói/RJ, foram admitidos 90 (noventa) pacientes acometidos de infarto agudo do miocárdio, que constituíram 50% das internações.

Receberam tratamento trombolítico o total de 34 pacientes (37,8%) com infusão venosa de 1.500.000 unidades de estreptoquinase. Os outros 56 pacientes (62,2%) tiveram tratamento convencional, principalmente por terem chegado ao hospital com um tempo de infarto prolongado, perdendo a oportunidade para o uso do trombolítico.

Os resultados obtidos com o grupo trombólise foram considerados satisfatórios, com um índice de reperfusão de 73,5%, e com mínimas complicações clínicas. A taxa de mortalidade é de 5,8%, considerada baixa.

Conclui-se que mesmo em hospital público geral existem perspectivas favoráveis no tratamento do IAM à população carente.

Palavras-chave: trombólise, infarto agudo do miocárdio, estreptoquinase, doença coronária

## SUMMARY:

During 1995 the initial experience, of the coronary care unit from Hospital Universitário Antonio Pedro, have been admitted 90 (ninety) patients with acute myocardial infarction (AMI) and they are 50% of all admissions.

About 34 (37,8%) of them received thrombolytic therapy through venous infusion of streptokinase (SK).

The others (62,2%) 56 pts, have had a conventional treatment, because they arrived at the hospital too late, beyond 12 hours.

The clinical outcome observed in the thrombolytic group were very good, with 73,5% of reperfusion index and a low mortality ratio (5,8%). We can conclude that in Public General Hospital, there are conditions to treat AMI in poor people, with good results.

Key Words: *thrombolysis, acute myocardial infarction, streptokinase, coronary artery disease*

---

\* Professor de Cardiologia da Faculdade de Medicina da UFF

\*\* Médico Cardiologista da UCO-HUAP

Trabalho realizado na Unidade Coronária (Uco) do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal

Fluminense (UFF), sob orientação e apoio do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia da UFF (Mestrado)

### Endereço para correspondência

Dr. Heraldo Victor - Chefe da Unidade Coronária - Serviço de Cardiologia do HUAP

Rua Marquês do Paraná, 303 - Centro - Niterói - RJ - CEP.: 24033-900

Tel.: (021) 620-2828 Ramal:183

Fax: (021) 717-4459

Recebido:

Aceito:

## I - OBJETIVO

O presente trabalho objetiva analisar a mortalidade hospitalar dos pacientes acometidos de infarto agudo do miocárdio (IAM), admitidos e tratados na Unidade Coronária (UCo) do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), considerando os aspectos peculiares de um hospital geral público, com características emergenciais e de atendimento de massa à população carente, com respaldo do Ensino Médico.

## II - INTRODUÇÃO E CONSIDERAÇÕES GERAIS

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é conseqüente à oclusão coronária aguda, pela formação de um trombo<sup>(1-2-3)</sup> que se assenta sobre uma placa aterosclerótica pré-existente. Concomitantemente, o componente vasoespástico acompanha o fenômeno oclusivo coronário e a interação destes três elementos patológicos (placa + trombo + espasmo)<sup>(4)</sup> mantém o processo de infarto em evolução. Quando da destruição do trombo, quer por lise química ou mecânica, o processo interrompe, e não se completa o infarto, ou pelo menos é limitado. A mortalidade do IAM, há 03 décadas ultrapassava os 30% e com o advento da unidade coronária esta taxa declinou para 15% na era trombolítica diminuiu para 7%<sup>(5)</sup>. O emprego de trombolítico venoso na fase aguda do infarto do miocárdio reduz de forma significativa a mortalidade hospitalar e certamente a tardia; conforme já evidenciaram os mais importantes mega-ensaios clínicos multicêntricos: Gissi I<sup>(6)</sup>, Timi I<sup>(7)</sup>, Isis II<sup>(8)</sup>, Gissi II<sup>(9)</sup>, Isis III<sup>(10)</sup> e Gusto I<sup>(11)</sup>.

Outros benefícios decorrentes da terapia trombolítica se refletem na melhoria da morbidade do infarto do miocárdio, tanto na fase precoce, quanto na fase tardia (pós-infarto)<sup>(12-13-14)</sup>. Ao promover a trombólise, o agente trombolítico reabre a artéria coronária ocluída ("artéria culpada"), permitindo restabelecer o fluxo sangüíneo, reperfundindo o miocárdio afetado e diminuindo o grau de disfunção ventricular<sup>(15)</sup>. Conseqüentemente decorrerão menos complicações e existirá menor risco de ocorrerem eventos cardiológicos. Os tratamentos adicionais e adjuvantes a serem instituídos, em seguida, deverão ser mais efetivos e os resultados a serem observados, a longo prazo<sup>(16)</sup>, serão mais favoráveis, com menor possibilidade de dilatação ventricular, menor remodelagem do VE, e menos arritmia, com maior capacidade funcional. Isto leva à uma melhor qualidade de vida.

É importante ressaltar que quanto mais precoce for o início da terapia trombolítica (início da infusão venosa), mais expressivos serão os resultados alcançados. O trombolítico é uma droga tempo-dependente; quanto menor o delta T (tempo decorrido entre o início dos

sintomas até o início da infusão) maior é o sucesso, principalmente antes das 6 horas<sup>(6-12)</sup>.

Dois outros estudos clínicos multicêntricos realizados, o EMERAS<sup>(17)</sup>, usando o estreptoquinase (EQ) e o Late<sup>(18)</sup>, usando ativador da plasmina tissular recombinado (rt-PA), vieram demonstrar a validade do emprego trombolítico até 12 horas decorridos do início dos sintomas do infarto, apenas se a dor precordial persistir.

No estudo Isis III<sup>(10)</sup> houve comprovação de que os três principais agentes trombolíticos possuíam a mesma eficácia, com resultados idênticos. Por esta razão e por questões financeiras, os países menos desenvolvidos, como o Brasil, tem a preferência pela EQ.

No estudo Gusto I<sup>(11)</sup> observa-se uma ligeira vantagem do rt-PA sobre a EQ, com a possibilidade de salvar uma vida em cada 100 pacientes tratados.

Obrigatoriamente se faz a administração de aspirina (AAS) na dose de 200 mg oral, em associação à terapia trombolítica, pois proporciona uma ainda redução maior da mortalidade, conforme Isis II<sup>(8)</sup>.

## III - MÉTODOS E CASUÍSTICA

Os pacientes são atendidos no serviço de emergência, com o devido suporte técnico para o diagnóstico da dor precordial. Esta, com duração maior de 30 min e menos de 12 hs, com duas ou mais derivações do ECG com supra-desnível de ST, ou na presença de Bloqueio de ramo, leva a possibilidade de IAM. Se não houver melhora da dor e/ou normalização do segmento ST pelo uso de nitrato sublingual, o diagnóstico de infarto é confirmado, iniciando-se então a terapia trombolítica. Obviamente através da história clínica do exame físico e demais informações obtidas, afastam-se as possíveis contra-indicações\* ao trombolítico.

É feita a infusão venosa de estreptoquinase (EQ), na dose de 1.500.000 em bomba infusora por 30 a 60 min, na Unidade coronária, sendo em alguns casos no setor de emergência. Existe uma maca adequada especificamente para os casos de IAM, a fim de se iniciar o procedimento da trombólise coronária prontamente, mesmo durante o deslocamento do paciente de um setor para o outro,

A casuística observada nestes primeiros 12 meses (ano de 1995) de funcionamento foi de 90 (noventa) pacientes acometidos de IAM, que constituíram 50% de todas as internações, no setor da Unidade Coronária. Estes pacientes foram divididos em dois grupos distintos:

**GRUPO A** - Tratamento convencional - 56 (cinquenta e seis) pacientes

**GRUPO B** - Tratamento trombolítico (EQ) - 34 (trinta e quatro) pacientes

A conduta médica de tratamento foi seguida de acordo com as normas e recomendações do "AHA" e "ACC"<sup>(19)</sup>. Ecocardiograma transtorácico foi realizado na admissão

e na alta do Uco, objetivando principalmente a análise da função ventricular. A monitorização hemodinâmica, à beira do leito, com a colocação do catéter de Swan-Ganz, foi procedida quando das indicações exigidas. A cinecoronariografia foi feita na presença de angina, insuficiência ventricular esquerda, arritmia persistente, indicativa de isquemia miocárdica, distúrbio mecânico; e na maioria dos casos do grupo B (trombolisados). Como regra de definição anatômica da localização do infarto foi considerado infarto anterior, aquele de parede anterior, septal, lateral, antero-lateral; e infarto inferior aquele de parede diafragmática, dorsal e infero-dorsal.

**\* Principais contra-indicações ao uso do EQ:**

- *Discrasias sangüíneas, suspeita de dissecação aórtica, pericardite, cirurgia e/ou biópsia recente, história de sangramento recente, úlcera péptica, AVC recente, gravidez, manobras de reanimação cardiovascular, hipertensão arterial grave, doença terminal e outras.*
- *A idade cronológica avançada não mais vem se constituindo uma contra-indicação, e sim, as condições biológicas e tróficas do paciente.*

Aqueles pacientes com quadro clínico de IAM, cuja evolução eletrocardiográfica não demonstrou aparecimento de onda Q patológica, com curva enzimática característica de necrose miocárdica, foram considerados "infarto não Q".

**IV - RESULTADOS**

**a) GRUPO A - Tratamento convencional**

Este grupo apresenta 56 pacientes tratados de forma convencional<sup>(19)</sup>. Representa 62,2% de todos os casos de infarto do miocárdio, cujo visão geral se encontra abaixo:

**GRUPO A - convencional = 56 pacientes (62,2%)**

<b>Sexo:</b>		<b>Idade:</b>	
masculino = 41 (73%)	máxima = 86 anos		
feminino = 15 (27%)	mínima = 30 anos		
	média = 66 anos		

**Classificação Clínica Admissão:**

	Anterior	Inferior	Não Q	Óbitos
Killip I = 33 pacientes	10	22	01	00
Killip II = 08 pacientes	04	03	01	02
Killip III = 03 pacientes	03	00	00	01
Killip IV = 12 pacientes	07	03	02	10
Mortalidade Total = 13 (23%)				

**Localização Anatômica:**

- Anterior = 24 (43%)
- Inferior = 28 (50%)
- Não Q = 04 (07%)

O total de 46 (quarenta e seis) pacientes do grupo A não teve oportunidade de receber a terapia trombolítica por ter chegado ao hospital com tempo de infarto bastante prolongado.

Oito pacientes tiveram contra-indicação ao uso da EQ e em dois casos não se completou o diagnóstico de infarto. Os pacientes vieram, em sua grande maioria, encaminhados de outros hospitais\* ou Postos de Saúde\*\* da periferia.

Muitos destes chegaram em condições clínicas pouco favoráveis, com insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, arritmia persistente, desidratação, etc.

Certamente, por esta razão, estes pacientes, são prioritariamente destinados à Uco, em detrimento de outros pacientes menos graves, o que passa a constituir desta forma uma população estatisticamente viciada e, por conseguinte, com um curso clínico pior.

A mortalidade observada de 23% (constituída de 13 pacientes), está distribuída pela classe clínica da seguinte maneira:

10 pacientes = Killip IV	(07 Inf. ant.)
	(02 Inf. inf.)
	(01 Inf. não Q)
02 pacientes = Killip II	(01 Inf. ant.)
	(01 Inf. inf.)
01 paciente = Killip III	(01 Inf. ant.)

Não se constatou óbito entre os 33 pacientes da classe I de Killip, que tiveram alta para enfermaria sem incidente. Destes, havia 10 casos de infarto anterior, 22 de infarto inferior e 01 de não Q.

\* *Huap é o Hospital de referência de vários hospitais de pequeno porte de Municípios vizinhos.*

\*\* *A Secretaria de Saúde da Prefeitura Municipal de Niterói mantém uma extensa rede de postos de saúde e de médicos de família.*

**b) GRUPO B - Tratamento trombolítico (EQ)**

Este grupo é composto de 34 (trinta e quatro) pacientes que foram submetidos à terapia trombolítica, correspondente a 37,8% de todos os casos de infarto agudo do miocárdio.

Este grupo constitui o principal objeto do presente estudo, pois foi a partir do funcionamento da UCo do HUAP, que os pacientes infartados agudos começaram a receber estreptoquinase de forma sistematizada, com uma rotina estabelecida e com registro no serviço de Cardiologia.

**GRUPO B - convencional = 34 pacientes (37,8%)**

<b>Sexo:</b>		<b>Idade:</b>	
masculino = 24 (70%)	máxima = 72 anos		
feminino = 10 (30%)	mínima = 39 anos		
	média = 57 anos		

### Classificação Clínica Admissão:

	Anterior	Inferior	Óbitos
Killip I = 25 pacientes	10	15	01
Killip II = 08 pacientes	05	03	00
Killip III = 00 paciente	00	00	00
Killip IV = 01 paciente	01	00	01
Mortalidade Total = 02 (519%)			

### Localização Anatômica:

- Anterior = 16 (47%)
- Inferior = 18 (53%)

O intervalo entre o início dos sintomas e a infusão da estreptoquinase (delta I) foi o seguinte:

< 1 h	=	02 pacientes
< 2 h	=	03 pacientes
< 4 h	=	04 pacientes
< 6 h	=	15 pacientes
< 12 h	=	10 pacientes

Reperusão obtida

SIM = 25 pacientes (63,5%)

NÃO = 09 pacientes (26,5%)

RE-OCCLUSÃO = 01 paciente (2,9%)

23 casos de reperusão, sendo

12 casos de infarto anterior = (K = 08 casos em 10)  
(K = 03 casos em 4)  
(K<sub>3</sub><sup>2</sup> = 01 caso em 2)

13 casos de infarto inferior = (K = 12 casos em 15)  
(K<sub>2</sub><sup>1</sup> = 01 caso em 3)

O índice de reperusão miocárdica obtida neste grupo foi de 73,5%, semelhante ou próximo aos encontrados nos principais serviços de cardiologia<sup>(20)</sup>. Houve ocorrência de um caso de reinfarto (2,9%).

Os critérios utilizados para definir a reperusão miocárdica, compreendendo, deste modo, a provável ocorrência de trombólise coronária e conseqüente reabertura da artéria culpada, foram os seguintes:

**1. Clínicos** = redução ou desaparecimento da dor = 25 vezes

**2. Eletrocardiográficos** =

- a) Redução ou normalização de ST = 23 vezes
- b) Surgimento de arritmias de reperusão (ritmo idioventricular acelerado-RIVA) = 9 vezes
- c) Desaparecimento do bloqueio de ramo = 1 vez

**3. Queda precoce do pico enzimático de CK - MB = 19 vezes**

A evolução clínica deste grupo B foi extremamente favorável, obtendo alta da UCo o total de 32 pacientes, que corresponde a 94%.

Não foi observada complicação maior com o uso da EQ. Em 3 pacientes ocorreram equimoses e pequenos hematomas nos locais de punção, um caso de gengivor-

ragia e um caso de leve hematúria.

Constatou-se hipotensão arterial em 9 casos durante o período de infusão venosa da droga, obtendo-se a normalização da pressão arterial ao ser reduzida a velocidade de administração.

### MORTALIDADE

Ocorreram dois óbitos (taxa de mortalidade de 5,9%), correspondendo aos seguintes casos:

1- Homem de 72 anos, IAM anterior, BRD, Killip IV, sem critérios de reperusão, óbito no 3º dia em choque cardiogênico. A necropsia mostrou necrose das paredes anterior, lateral e septal, com aumento das cavidades ventriculares. Oclusão total da artéria descendente anterior em sua origem; lesões obstrutivas severas e calcificadas na CD.

2- Mulher de 64 anos, IAM ínfero-dorsal, Killip I, com sinais clínicos e eletrocardiográficos de reperusão miocárdica, óbito no 1º dia por ruptura ventricular.

### V - DISCUSSÃO

Foram internados 180 pacientes com uma mortalidade global de 11% (20 pacientes). As causas das internações foram:

IAM	= 90	Arritmia	= 13
Angina	= 36	BAVT	= 09
ICC	= 18	Outros	= 14

Nesta experiência inicial do funcionamento da Unidade Coronária do HUAP, demonstrou-se a importância da avaliação da dor precordial na Emergência, com a atenção voltada à síndrome isquêmica coronariana aguda, cuja incidência é prevalente, com 50% de IAM e 36 casos de angina instável (20%).

A maioria dos casos de óbitos se deve a pacientes graves, que não receberam terapia trombolítica, em estado de choque cardiogênico ou em insuficiência cardíaca aguda, que certamente exigiriam um tratamento com maiores recursos técnicos de suporte hemodinâmico, tais como: balão intra-aórtico, angioplastia primária e/ou de salvamento da cardiologia intervencionista e cirurgia cardíaca disponível de emergência.

Uma situação a ser considerada, é o alto percentual de pacientes infartados que chegou ao hospital com um tempo acima de 12 horas, não permitindo a utilização da EQ. Isto ocorreu não obstante o trabalho de divulgação acerca de terapia trombolítica na comunidade médica local, principalmente médicos que tem contato direto e primário com os pacientes agudos.

Esta problemática, inclusive, ainda persiste, mesmo em países desenvolvidos, pois é do conhecimento geral que na maioria dos serviços de cardiologia, a seguinte

estatística é encontrada:

30% = recebem trombolítico

30% = chegam com delta T longo

15% = idade avançada

15% = contra-indicação

10% = sem diagnóstico

Nossa experiência, com os 90 pacientes infartados, foi a seguinte:

37,8% (34 pts) = receberam EQ

51% (46 pts) = chegaram além das 12 horas

9% (8 pts) = contra-indicação

2,2% (2pts) = sem diagnóstico

Os motivos por nós pesquisados, que levaram 51% dos pacientes a chegarem tardiamente ao hospital foram os seguintes:

1) **Fator Paciente:** pouca valorização dos sintomas, automedicação e conseqüentemente demora na decisão de procurar socorro médico.

2) **Fator Translado:** dificuldade de deslocamento até o hospital, desde a falta de condução própria até a demora na chegada da ambulância, trânsito difícil, tráfego congestionado, difícil acesso geográfico; piora do quadro clínico e tentativa de socorro inadequado.

3) **Fator Hospital:** tempo necessário no registro da identificação do paciente e do acompanhante, retardo burocrático do procedimento administrativo, absolutamente indispensável ao cadastro geral.

4) **Fator Atendimento:** tempo decorrido entre o exame médico e a realização dos exames complementares e necessários ao diagnóstico etiológico da dor precordial; tempo da definição diagnóstica.

5) **Fator Preparo:** lapso de tempo que decorre entre a decisão terapêutica à agulha na veia.

Estes fatores, somados, levam os pacientes a perderem a grande oportunidade de se beneficiar com a terapia trombolítica.

Um dado importante a ressaltar é o número elevado de pacientes submetidos à trombólise com percentual acima do encontrado na literatura, ou seja, índice de 37,8%.

O índice de reperfusão miocárdica no grupo trombolítico foi de 73,5%, podendo ser considerado um bom resultado, como índice de sucesso de trombólise coronária pela EQ.

A confirmação visual e anatômica da reabertura da artéria, foi possível naqueles casos que se submeteram a cateterismo cardíaco, cujos critérios angiográficos utilizados foram os descritos pelo estudo TIMI<sup>(21)</sup>. Houve uma excelente correlação clínica-coronariográfica.

Se considerarmos um índice de reperfusão espontânea em torno de 15%, em todos os casos de IAM, e se somarmos 2,9% referente ao caso de reoclusão ocorrido no presente estudo, e subtraírmos do índice de reperfusão de 73,5%, poderemos inferir que a nossa experiência com EQ no IAM pode ser considerada efetiva em 55,6% dos casos do grupo B.

A taxa de mortalidade de 5,9% do grupo trombolizado, em contraste com grupo convencional de 23%, mostra a

extraordinária vantagem da utilização de EQ no IAM, vindo ratificar um fato absolutamente comprovado por todos os serviços, sendo portanto uma conclusão óbvia.

## VI - CONCLUSÃO

Embora o número de casos estudados, seja pequeno, e sem significância estatística, a conclusão final é a de que os resultados clínicos obtidos são semelhantes aos observados em outros serviços. Demonstra também, a real possibilidade de se conseguir um trabalho produtivo mesmo diante das condições limitadas, do serviço público. Isto estimula a prosseguir, num trabalho maior, cujo objetivo imediato é produzir um atendimento médico-hospitalar com maior presteza e rapidez, reduzindo o tempo de chegada ao hospital, com um número crescente de pacientes elegíveis à terapia trombolítica. Permitindo a população carente ter um maior acesso a este tipo de tratamento cardiológico.

### QUADRO GERAL CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS A e B (90 pts)

Grupo A - Convencional 56 pts (62,2%)				Grupo B - Trombolítico 34 pts (37,8%)				
Sexo	Masc. 41 (73%)	Fem. 15 (27%)		Masc. 24 (70%)	Fem. 10 (30%)			
Idade	Min. 30	Máx. 86	Méd. 66	Min. 39	Máx. 72	Méd. 57		
Localização Anatômica do Infarto	Anterior 28* (50%) * 4 = NQ		Inferior 28 (50%)	Anterior 16 (47%)	Inferior 18 (53%)			
Quadro Clínico na Admissão	Killip				Killip			
	I	II	III	VI	I	II	III	VI
	33	08	03	12	25	08	00	01
Mortalidade	13 (23 %)			2 (5,8%)				

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1) Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912; 59: 2015-2020

2) Davies MJ and Thomas AC. Plaque fissure - the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*, 1985; 53: 563-573.

3) DeWood MA; Spores J; Notske R; Mouser LT; Borroughs R; Golden Ms; Lang HT. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 1980; 303: 897-902.

- 4) Fuster V; Chesebro JH. *Coronary Atherosclerotic Disease: pathogenesis and Antithrombolytic Therapy. Learning Center Highligts. J Am Coll Cardiol, 1986; 1(3): 10-13.*
- 5) Topol EJ. *Thrombolytic Intervention. In: Topol EJ. Textbook of Interventional Cardiology. Philadelphia. W B Saunders, 1990; 954 p.*
- 6) Gissi I - Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardio. *Effectiveness of Intravenous Thrombolytic Treatment in Acute Myocardial Infarction. Lancet, 1986; 1: 871-874.*
- 7) Timi I - Special Report: the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med, 1985; 312: 932-936.*
- 8) Isis 2 - Second International Study of Infarct Survival. *Lancet, 1988; 2: 349-360.*
- 9) Gissi 2 - Gruppo Italiano per lo estudio della Sopravvivenza nell'infarto miocardio. *Lancet, 1990; 336: 65-71.*
- 10) Isis 3 - Third International Study of Infarct Survival. *Lancet, 1992; 339: 753-770.*
- 11) Gusto 1 - Global Utilization of SK and rt-PA for Occluded Coronary Arteries. *N Engl J Med, 1993; 329: 673-682.*
- 12) Julian DG and Braunwald E. *Management of Acute Myocardial Infarction. London W B Saunders, 1994.*
- 13) Nicolau JC; Lorga AM; Bellini AJ; Garzon SAC; Jacob JLB; Greco OT; Machado NCS; Massari CN; Ribeiro RA; Ardito RV; Baile DM. *Estreptoquinase Intra-venosa no Infarto Agudo do Miocárdio. Arq Bras Cardiol, 1988; 50: 87-91.*
- 14) Silva LA; Duprat Filho R; Ribeiro E; Matsouka S; Moraes A; Salvadori RA; Buffolo E; Puig LB; Carneiro R; Duprat R. *O Uso da Estreptoquinase por Via Venosa no Infarto Agudo do Miocárdio. Arq Bras Cardiol, 1987; 48(5): 275-279.*
- 15) White HD; Norris RM; Brown MA; Brandt PWT; Widock RM; Wild CJ. *Left Ventricular End-Systolic Volume as the Major Determinant of Survival after Recovery from Myocardial Infarction Circulation, 1987; 76: 44-51.*
- 16) Simoons ML; Vos J; Tijssen JG; Vermeer F; Verheugt FW; Krauss XH; Cats Vm. *Long-term Benefit of Early Thrombolytic Therapy in Patients with Acute Myocardial Infarction: 5 years Follow-up of a Trial conducted by the Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands. J Am Coll Cardiol, 1989; 14: 1609-1615.*
- 17) Emeras - Estudio Multicentrico de la Estreptoquinasa en las Republicas de America del Sur. *Lancet, 1993; 342: 767-772.*
- 18) Late - Late Assessment of Thrombolytic Efficacy. *Lancet, 1993; 342: 759-766.*
- 19) Guidelines for the Early Management of Patient with Acute Myocardial Infarction. *A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. ACC/AHA Task Force Report. J Am Coll Cardiol, 1990; 16(2): 249-292.*
- 20) Heart Disease. *A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eugene Braunwald. Fouth Edition. Philadelphia 1992.*
- 21) Timi - Thrombolysis in Miocardial Infarction Trial, Phase 1. *Circulation, 1987; 76: 142-154.*

# EFEITO DA IDADE SOBRE A MODULAÇÃO AUTÔNOMICA DO CORAÇÃO.

Paulo Roberto Barbosa, José Barbosa Filho, Carlos Alberto Morais de Sá

## RESUMO

**OBJETIVO-** O presente trabalho teve como objetivo verificar a influência da idade sobre a variabilidade da frequência cardíaca (V-RR).

**MÉTODOS-** Foram estudados 85 pacientes comprovadamente normais. Destes, 48 pertenciam ao sexo masculino e a idade variou de 12 a 83 anos com média de  $61,8 \pm 19,3$  e mediana 61,4 anos. Os pacientes foram divididos em três grupos: faziam parte do grupo I os pacientes com idade até 39 anos, do grupo II, os com idade que variava de 40 à 70 anos e do grupo III, os com mais de 70 anos. A média das idades foi de  $26,5 \pm 11$  e mediana 23 anos para o grupo I,  $60,7 \pm 8,6$  e mediana 63 anos para o grupo II e  $77,5 \pm 3,5$  e mediana 77 anos para o grupo III. Os sinais de ECG foram captados em um período de 300 segundos, com o paciente em decúbito dorsal respirando tranquilamente. Foram empregados para análise o desvio-padrão de todos os intervalos RR normais, no domínio do tempo, e as bandas de alta, baixa e muito baixa frequência do espectro de potência, no domínio da frequência. Para todas as variáveis analisadas, foi dado um tratamento estatístico e o nível de significância foi fixado em 0,05.

**RESULTADOS-** Quer no domínio do tempo (DT), quer no da frequência (DF), os valores da V-RR tiveram a sua distribuição desviada para a esquerda e este desvio era tanto mais intenso quanto mais avançada fosse a idade. A comparação das médias das variáveis do DF log-transformadas (LnTs) e do DT entre os grupos I, II, e III evidenciou diferenças estatisticamente significativas. A função densidade de probabilidade Gaussiana (DPG) das variáveis do espectro de potência (EP) LnTs, mostrou que as distribuições amostrais, nos três grupos, se sobrepunham na parte superior da cauda e se separavam na parte inferior, indicando redução da média das distribuições com a idade. A distribuição das médias das variáveis do EP nos diferentes grupos mostrou um padrão de distribuição específico e estaticamente significativo para cada grupo. Na análise do comportamento das três variáveis do DF LnTs, em função da idade, em cada grupo, observamos diminuição, estatisticamente significativa, dos seus valores com o incremento da idade. A análise dos três grupos reunidos, mostrou que, para cada 10 anos, os valores da AF LnT, BF LnT e a MBF LnT, sofriam quedas de 46,3% para a AF LnT, 53,1% para a BF LnT e 31,1% para a MBF LnT. O DP LnT apresentou redução de 18%.

**CONCLUSÕES-** A V-RR mostrou-se como importante meio de avaliação da influência dos sistemas simpático e parassimpático sobre a modulação do coração e evidenciou que estes sistemas sofrem importantes alterações com o avançar da idade.

Palavras-chave: variabilidade da frequência cardíaca, idade, análise espectral

## SUMMARY: EFFECTS OF AGE ON THE AUTONOMIC MODULATION OF THE HEART

**PURPOSE-** The purpose of this paper was to establish the influence of age upon heart rate variability

**METHODS-** Heart rate variability was studied in 85 normal individuals. Forty eight were male and age ranged from 12 to 83 years old, with an average of  $61,8 \pm 19,3$  and median of 61,4 years old. Based on the age individuals were distributed into three groups. In group I individuals were under 39 years old, in group II age ranged from 40 to 69 years old and in group III age was above 70 years old. The EKGs were recorded during 300 seconds with individuals resting in supine position and breathing at their spontaneous rate. Standard deviation of all normal RR intervals for time domain and high, low and very low frequency bands of power spectrum for frequency domain were taken for comparison. A statistical analysis was performed and a value of  $p < 0,05$  indicated statistical significance. Frequency domain variables were natural logarithmically-transformed prior statistical analysis.

**RESULTS-** Either in time and frequency domain heart rate variability variables had their distribution deviated to the left in frequency histogram. Deviation was as intense as age advanced. Each time and frequency domain variable held difference statistically significant among groups I, II and III and mean values calculated were lower as age increased. In Frequency domain, variables showed an specific relative distribution for each group. The pattern of the distribution of high, low and very low frequency energies bands was statistically different among the groups. High frequency components had a statistically more intense contribution on total heart rate variability in group 1, as compared to other frequency bands. On the other hand, low frequency components were statistically more intense in group II and very low components were statistically more intense in group III. As function of age, variables showed a drop as age increased. For 10 years, components reduced 46,3 % for high, 53,1 % for low and 31,1 % for very low frequency components. Log-transformed standard deviation presented a reduction of 18% for 10 years.

**CONCLUSION-** Heart rate variability is an important diagnostic tool for evaluating the influence of sympathetic and parasympathetic systems on heart's modulation and shows that autonomic influences on the heart decrease as age increase.

Key words: heart rate variability, age, spectral analysis

---

HUGG - UniRIO

### Endereço para correspondência:

Paulo Roberto B. Barbosa  
Rua Visconde Silva, 276/401 - Humaitá - CEP: 22271-090  
Rio de Janeiro, RJ  
e-mail: pbbbarbo@ibm.net

Recebido:

Aceito:

## INTRODUÇÃO

A determinação dos valores normais da variabilidade da frequência cardíaca (V-RR), tanto no domínio do tempo (DT) quanto no da frequência (DF), representa importante área de estudos<sup>1</sup>, uma vez que diversas doenças, as quais direta ou indiretamente afetam o coração podem alterar significativamente a V-RR<sup>2-9</sup>. Esses estudos reconhecem a importância de se cotejar os dados obtidos com determinadas variáveis fisiológicas, em especial a idade, tendo em vista que esta exerce importante influência sobre controle autônomo do coração.

Em trabalho anterior<sup>10</sup>, tivemos a oportunidade de analisar o comportamento da V-RR em indivíduos normais e em portadores de insuficiência coronária crônica (IC). Evidenciamos, então, que, ao compararmos os valores encontrados nos normais com os observados nos pacientes com IC, havia significativa diferença da V-RR, tanto no DT quanto no DF, diferença esta que ficava mais evidente quando empregávamos as técnicas de fixação da modulação autônoma, a qual denominamos de respiração controlada. Com esta técnica pudemos verificar que a sensibilidade, especificidade e acurácia total apresentavam valores de 100%, na separação entre os normais e os com IC. Neste estudo, comparamos também os índices de V-RR entre indivíduos de sexos diferentes, para a mesma faixa de idade, e não encontramos diferenças estatisticamente significativas. Entretanto, indivíduos do mesmo sexo apresentaram uma relação inversa entre os valores desses índices e a idade.

O presente estudo tem por objetivo analisar a V-RR em indivíduos normais, separados em grupos etários, e estabelecer limites de normalidade para os grupos estudados, tanto para os parâmetros do DT quanto para os do DF.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 85 indivíduos comprovadamente normais, sendo que 48 pertenciam ao sexo masculino. A idade variou de 12 a 83 anos, com média de 61,8±9,3 anos e mediana 61,4 anos. Os casos que fizeram parte do estudo foram divididos em três grupos (tabela I). O grupo I foi composto de 15 casos com idade até 39 anos (média 26,5 ±11,0 anos e mediana 23 anos), o grupo II, de 36 casos com idade que variou de 40 a 69 anos (média 60,7±8,6 anos e mediana 63 anos) e o grupo III, de 35 casos com idade acima de 70 anos (média 77,5±3,5 anos e mediana 77 anos). A história clínica, exame físico, radiografia do tórax, eletrocardiograma (ECG) de repouso e exames laboratoriais de rotina não apresentavam alterações e nenhum estava em uso de medicamentos que pudessem alterar a modulação autônoma do coração.

O ECG foi captado com equipamento Amplificador para ECG Lynx (Lynx Tecnologia Eletrônica Ltda.), analisado através do "software" ECGAR (Tecso - Tecnologia de Software Ltda.) na derivação CM5 e utilizados eletrodos convencionais de sucção. Os sinais foram digitalizados à frequência de 240 Hz e armazenado em disco rígido, para análise posterior.

TABELA 1 - Distribuição dos indivíduos por faixa de idade e por grupo

FAIXA DE IDADE (ANOS)	FREQÜÊNCIA	
0 - < 10	2	GRUPO I
10 - < 20	4	
20 - < 30	2	
30 - < 40	8	GRUPO II
40 - < 50	6	
50 - < 60	7	
60 - < 70	22	GRUPO III
70 - < 80	28	
80 - < 90	6	
90 - < 100	0	

FREQÜÊNCIA = Número de indivíduos

Os sinais do ECG, correspondentes ao complexo QRS, foram captados durante 300 segundos, com o paciente em decúbito dorsal e respirando na sua frequência natural.

A análise da V-RR foi dividida em duas etapas: análise no DT e no DF.

Para a análise DF, os intervalos RR normais foram interpolados linearmente e reamostrados. O espectro de potência (EP) foi então gerado, utilizando a transformada rápida de Fourier (FFT), sendo a média da série retirada previamente. Empregou-se a janela de compensação de Hanning com o objetivo de amenizar as discontinuidades dos extremos da série e evitar a geração de artefatos em frequências altas<sup>11</sup>. Os componentes de V-RR foram calculados nas faixas de 0,01 Hz a 0,05 Hz ou muito baixa frequência (NMF), de 0,05 Hz a 0,15 Hz ou baixa frequência (BF) e de 0,15 Hz a 0,40 Hz ou alta frequência (AF).

Para a análise DT, foi calculado o desvio-padrão (DP) dos intervalos RR normais. A escolha deste parâmetro recaiu sobre o fato de que, enquanto cada variável DF representa a energia de uma determinada faixa de frequência sobre V-RR, o desvio-padrão, por outro lado, representa a energia total.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

A média e o desvio-padrão foram calculados para cada

parâmetro DF e DT, nos grupos I, II e III, sendo os valores DF previamente transformados em seus logaritmos naturais (LnT). Todas as variáveis DF tiveram os histogramas de freqüência calculados antes e após a transformação logarítmica, a fim de evidenciar as propriedades de assimetria de distribuição. Foi utilizado o índice de assimetria de Pearson (A), para destacar a assimetria das distribuições. Os valores do módulo de A maiores de 0, 1 5 foram tomados como indicadores de assimetria.

Cada variável DF LnT teve sua distribuição de probabilidade comparada à distribuição normal, através do teste Kolmogorov-Smirnov (K-S). As curvas de função de densidade de probabilidade Gaussiana (DPG) das variáveis DF LnT dos grupos I, II e III foram calculadas e sobrepostas, empregando-se, em seguida, análise "one-way" da variância para comparar as médias amostrais entre cada grupo. A comparação das variâncias das distribuições amostrais dos parâmetros DF LnT foi realizada através do teste de Bartlett, a fim de avaliar a homocedasticidade dos grupos entre si.

A distribuição relativa das bandas AF, BF e MBF sobre a energia total do EP foi comparada entre os grupos I, II, e III através do teste Qui-quadrado. O teste foi empregado comparando a distribuição no conjunto dos três grupos e entre os grupos 2 a 2.

Para a análise do comportamento dos parâmetros DF LnT e DT, em função da idade, para cada grupo, foi utilizado o processo de ajustamento de uma função linear empírica (regressão linear) sobre a curva de variação de cada parâmetro com a idade. O ajustamento dos dados na reta de regressão foi calculado através do coeficiente de correlação linear de Pearson r, utilizando o teste de análise da variância para descartar a ausência de correlação. Exclusivamente para a análise do comportamento em função da idade, a variável DP foi analisada LnT.

A determinação do limite inferior da normalidade de cada variável DF LnT e DT, para cada grupo etário, foi estabelecida ao nível de 5% do percentil de cada grupo. O nível de significância foi fixado em 0,05 para todos os testes.

## RESULTADOS

Os valores da V-RR, nos grupos I, II e III, quer no DT quer no DF, tiveram a sua distribuição, no histograma de freqüência, desviados para a esquerda. Tanto no DF quanto no DT, os desvios para a esquerda foram mais intensos quanto mais avançada a idade. A análise estatística através do índice A revelou que todos os parâmetros do DF e do DT nos três grupos tiveram valores acima de 0,15, atingindo o maior grau de assimetria no grupo III. A análise do ajustamento normal das distribuições amostrais de cada variável do DF

LnTs, realizada nos grupos I, II e III, através do teste K-S, evidenciou aceitação da distribuição normal para todos os grupos, com valores de  $p \approx 1$ . Os valores dos índices A e das variáveis K-S com seus respectivos níveis de probabilidade são apresentados na tabela II.

TABELA II - Funções de distribuição de probabilidade das variáveis DF e DT nos grupos I, II e III.

	Índice de Assimetria (A)			Ajustamento Normal (LnT)		
	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo I	Grupo II	Grupo III
AF	0,7	0,4	0,7	0,16 (p ~1)	0,12 (p ~1)	0,08 (p ~1)
BF	0,3	0,16	0,9	0,15 (p ~1)	0,08 (p ~1)	0,13 (p ~1)
MBF	0,7	0,9	1,1	0,16 (p ~1)	0,11 (p ~1)	0,13 (p ~1)

LnT = log - transformada, AF = alta freqüência, BF = baixa freqüência, MBF = muito baixa freqüência. A = índice de assimetria de Pearson. K-S = valor da variável K-S. P = probabilidade da variável K-S.

Para o grupo I, os valores da região de AF ficaram entre 299 e 1422 ms<sup>2</sup> (751,4±311 ms<sup>2</sup>), para o grupo II entre 30 e 693 ms<sup>2</sup> (222,4±169,9 ms<sup>2</sup>) e para o grupo III entre 13 e 392 ms<sup>2</sup> (97,7±99,7 ms<sup>2</sup>). Para a região de BF, os valores para o grupo I variaram de 399 a 4159 ms<sup>2</sup> (1518,8± 1264,5 ms<sup>2</sup>), para o grupo II de 18 a 2393 ms<sup>2</sup> (461,0±556,8 ms<sup>2</sup>) e para o grupo III de 8 a 432 ms<sup>2</sup> (123,1±115,3 ms<sup>2</sup>). Os valores da região de MBF para o grupo I variaram de 199 a 2470 ms<sup>2</sup> (967,8±781,2 ms<sup>2</sup>), para o grupo II de 43 a 3191 ms<sup>2</sup> (676,8±799 ms<sup>2</sup>) e para o grupo III de 23 a 791 ms<sup>2</sup> (237,5±248,7 ms<sup>2</sup>). No DT, os valores do DP para o grupo I variaram de 41,1 a 97,5 ms (61,6±18,2 ms), para o grupo II de 13,9 a 64,7 ms (35,1±13,6 ms) e para o grupo III de 14,2 a 44,5 ms (25,1±9,9 ms).

A comparação das médias das variáveis do DF LnTs e do DT entre os grupos I, II e III evidenciou diferença estatisticamente significativa,  $p < 0,05$  (tabela III). Pôde-se observar que a média foi maior no grupo I e reduzia, para cada variável, em direção aos grupos com idade mais avançada. As variâncias de AF LnT, BF LnT e MBF LnT, comparados os grupos I, II e III, não apresentaram diferença estatisticamente significativa ( $p = NS$ ).

A distribuição relativa das variáveis AF, BF e MBF, como frações da energia média total do EP nos grupos I, II e III, mostrou um padrão específico de distribuição para cada grupo. No grupo I, as frações AF, BF e MBF representaram, respectivamente, 23,2%, 46,9% e 29,9%, no grupo II, 16,4%, 33,9%, e 49,8% e, no grupo III, 21,3%, 26,9%, 51,8%, da energia total média do EP (Fig. 1). A comparação da distribuição de energia do EP entre os grupos I, II e III apresentou um  $\chi^2 = 218$  com  $p < 0,05$ . A

análise dos grupos 2 a 2 mostrou que a distribuição de energia era estatisticamente não-proporcional entre os grupos I e II ( $\chi^2 = 165$  e  $p < 0,05$ ), II e III ( $\chi^2 = 11$  e  $p < 0,05$ ) e I e III ( $\chi^2 = 97^1$  e  $p < 0,05$ ).

TABELA III - Comparação de médias e desvios - Padrões entre os grupos I, II e III.

	Grupo I (n = 15)	Grupo II (n = 36)	Grupo III (n = 36)	ANOVA p
Ln (AF)	6, 6±0, 5	5, 1±0, 8	4, 2±0, 9	< 0,05
Ln (BF)	7, 0±0, 8	5, 5±1, 2	4, 3±1, 1	< 0,05
Ln (MBF)	6, 6±0, 9	6, 0±1, 0	5, 0±1, 0	< 0,05
DP	61, 7±18, 2	35, 1±13, 7	25, 3±10, 0	< 0,05

Ln = logaritmo natural, AF = alta frequência, BF = baixa frequência, MBF = muito baixa frequência, DP = desvio padrão da duração dos RR. Valor de p para a comparação da média.

Analisando o comportamento das três variáveis do DF LnT em função da idade e em cada grupo (tabela IV), pudemos observar diminuição dos valores com o aumento da idade. No grupo I, os valores de r para AF LnT, BF LnT e MBF LnT foram de -0,52, -0,55 e -0,33 ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $p = NS$ ), respectivamente; no grupo II, foram de -0,48, -0,37 e -0,16 ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $p = NS$ ) e, no grupo III, foram de -0,32, -0,46 e -0,34 ( $p = NS$ ,  $p = NS$ ,  $p = 0,05$ ). No DT, o DP LnT teve valores de r nos grupos I, II e III de -0,54, -0,32 e -0,50 ( $p = 0,05$ ,  $p = NS$ ,  $p < 0,05$ ), respectivamente. Os coeficientes angulares das retas de regressão da variável BF LnT, nos grupos I, II e III, apresentaram valores  $-0,04 \pm 0,02$ ,  $-0,05 \pm 0,02$  e  $-0,14 \pm 0,05$ , respectivamente. Comparando os coeficientes entre os grupos dois a dois, verificamos que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos I e III e entre os grupos II e III. ( $t(1e3) = 2,3$   $p < 0,05$  e  $t(2e3) = 27,6$   $p < 0,05$ ).

TABELA IV - Comportamento das variáveis DF LNT em função da idade nos grupos I, II e III.

	r (GI)	Razão de queda em 10 anos (GI)	r (GII)	Razão de queda em 10 anos (GII)	r (GIII)	Razão de queda em 10 anos (GIII)
Ln (AF)	- 0,52 ( $< 0,05$ )	- 0,021	- 0,48 ( $< 0,05$ )	- 0,041	- 0,32 (ns)	- 0,026
Ln (BF)	- 0,55 ( $< 0,05$ )	- 0,046	- 0,37 ( $< 0,05$ )	- 0,051	- 0,46 ( $< 0,05$ )	- 0,018
Ln (MBF)	- 0,33 (ns)	- 0,086	- 0,16 (ns)	- 0,142	- 0,34 (=0,05)	- 0,098

Ln = logaritmo natural, AF = alta frequência, BF = baixa frequência, MBF = muito baixa frequência, DP = desvio padrão da duração dos RR normais. DF = domínio da frequência. DT = domínio do tempo. r = coeficiente de correlação. ns = não significativo. Valores da probabilidade expressos abaixo dos r respectivos.

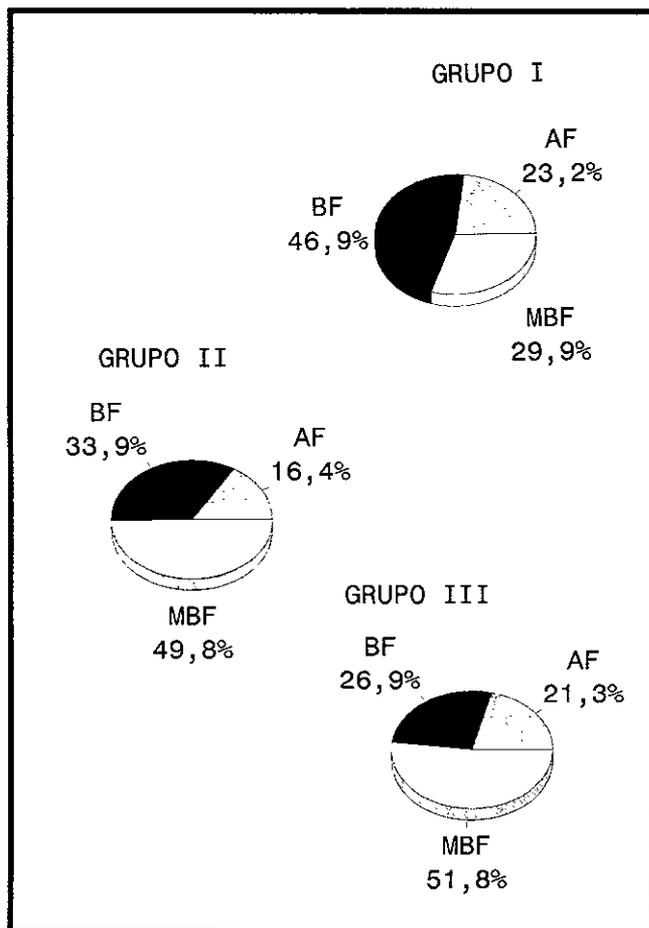


FIGURA 1 - Distribuição de energia spectral nos grupos I, II e III. Observar que a banda AF e BF tem maior influência sobre a V-RR no grupo I, reduzindo nos grupos II e III, onde se observa aumento significativo da banda MBF.

AF - Alta frequência, BF - Baixa frequência, MBF - muito baixa frequência.

Analisando os três grupos reunidos, as variáveis AF LnT, BF LnT e MBF LnT apresentavam r de -0,76 - 0,72 e -0,52, respectivamente (com  $p < 0,001$  para todas). A variável DP LnT apresentou r de -0,72 ( $p < 0,001$ ). Para cada 10 anos, nos três grupos, a variável AF LnT apresentou queda de 46,3%, a variável MBF LnT de 53,1%, a variável BF LnT de 31,1%. A variável DP LnT apresentou queda de 18,0%.

Os percentis calculados para as variáveis AF, BF, MBF, a nível de 5%, foram, respectivamente, 299 ms<sup>2</sup>, 401 ms<sup>2</sup>, 199 ms<sup>2</sup> no grupo I, 33 ms<sup>2</sup>, 41 ms<sup>2</sup>, 62 ms<sup>2</sup> no grupo II e 14 ms<sup>2</sup>, 8 ms<sup>2</sup>, 23 ms<sup>2</sup> no grupo III. No DT, os valores do DP de 41 ms, 18 ms e 14 ms limitaram os percentís a nível de 5% nos grupos I, II e III, respectivamente. (tabela V).

**TABELA V** - Distribuição dos valores normais das variáveis DF e DT nos grupos I, II e III, para o percentil de 5%.

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
AF	299	33	14
BF	401	41	8
MBF	199	62	23
DP	41	18	14

AF = alta frequência, BF = baixa frequência, MBF = muito baixa frequência, DP = desvio padrão dos intervalos RR normais. Valores expressos em ms<sup>2</sup> para AF, BF e MBF. Valores expressos em ms para DP.

## COMENTÁRIOS

Embora a quantificação da modulação autonômica do coração, através da V-RR, seja um teste relativamente novo, tem-se demonstrado<sup>12-18</sup> que é capaz de estratificar os pacientes com IC, em especial após IM, quanto ao risco de desenvolver arritmias fatais e não fatais.

A necessidade de se analisar a V-RR em função da idade, surgiu da observação de que esta variável, exerce importante influência sobre o controle autonômico do coração<sup>19</sup>.

Em trabalho prévio<sup>10</sup>, os autores comprovaram a influência das alterações cardíacas decorrentes da IC sobre sua modulação autonômica e demonstraram que pacientes com IC apresentavam redução estatisticamente significativa em todas as variáveis do DF e do DT, quando comparados ao grupo controle. Entretanto, em função da variação da faixa etária em cada grupo de pacientes daquele estudo, houve necessidade de se definir os limites de normalidade para diferentes faixas de idade.

Nesse estudo, os parâmetros analisados, tanto no DT quanto no DF, foram calculados através do registro do ECG de curta duração e optamos pelo tempo de 300s por acreditar, que esta duração seja bastante adequada, pois os registros realizados por Bigger e cols.<sup>20</sup> demonstraram que os resultados alcançados com os traçados de curta duração eram muito semelhantes aos obtidos com os de 24 horas de duração.

No presente trabalho, os autores focalizaram suas atenções sobre a análise dos parâmetros do DF e do DT em grupos de indivíduos normais, divididos em faixas etárias distintas, com a finalidade de estabelecer limites de normalidade e padrões de distribuição relativa de energia dos componentes espectrais para cada grupo estudado.

Constatamos que, para os grupos I, II e III, as distribuições de todas as variáveis DF apresentaram forte assimetria para a esquerda de seus valores LnT e as médias das variáveis DF LnT e DT demonstraram desigualdades estatisticamente significativas entre os grupos estudados. Assim, para todas as variáveis DF LnT e DT, as médias apresentaram quedas significativas com o aumento da idade.

A distribuição das variáveis DF em função da idade apresentou um aspecto significativo na comparação entre os grupos. A distribuição das energias apresentou diferença estatisticamente significativa entre os três grupos e entre os grupos 2 a 2. Por outro lado, a dominância dos componentes BF no grupo I, que representou 46,9% da energia total, não foi observada nos grupos II e III. Nestes grupos, houve dominância dos componentes MBF, representando 49,8% e 51,8%, respectivamente, da energia total do EP. Nos grupos II e III, a fração de AF foi menos representativa do que no grupo I. A redução dos componentes BF e o aumento dos MBF em função do aumento da idade representam, a nosso ver, um importante achado, uma vez que a influência do sistema nervoso vago-simpático sobre a modulação autonômica do coração, identificado nos componentes BF, se mostrou progressivamente menos intensa, com o avançar da idade. Assim, a redução da capacidade de resposta do coração às influências vagais torna-o vulnerável a arritmias associadas à perda da modulação autonômica vagal.

Quando comparada dentro de cada grupo estudado, as variáveis do DF LnT e do DT LnT mostraram valores pouco significativos quanto ao grau de correlação linear. Excetuando-se as variáveis BF LnT no grupo I, AF LnT e BF LnT no grupo II e BF LnT e DP LnT no grupo III, as demais regressões apresentaram pouco significado estatístico. Por outro lado, na união de todos os grupos, a análise de correlação mostrou redução significativa de todos os parâmetros da V-RR com o avançar da idade. Analisando o comportamento da variável BF LnT, observamos que a taxa de inclinação da reta de regressão se mantém estatisticamente a mesma entre os grupos I e II e apresenta um aumento da inclinação estatisticamente significativa no grupo III, demonstrando que a modulação vago-simpático da V-RR sofre diminuição mais acentuada neste grupo.

Não obstante, analisando a V-RR, tanto no DF quanto no DT, em todos os grupos reunidos, pudemos constatar que o aumento da idade determinou diminuição estatisticamente significativa de todas as bandas do EP. Assim, a cada 10 anos, observamos uma queda de 45,5% na faixa de AF, 53% na de BF e 32,2% na de MBF. No DT, a diminuição do DP LnT determinou uma que de 18,0 % de seu valor a cada 10 anos.

Podemos concluir que a V-RR sofre significativas alterações com a idade e apresenta diferentes padrões, não só de variação, mas também de dominância da modulação autonômica nos grupos estudados. Houve

redução significativa dos valores das variáveis do DF e do DT com o aumento da idade, encontrando no grupo III os valores mais baixos e uma velocidade de redução mais intensa. As influências vagais, vago-simpáticas e neuro-hormonais nos grupos estudados, que são expressas através das variáveis AF, BF e MBF, respectivamente, refletiram uma característica singular no comportamento da V-RR em função da idade. Em nossa casuística, constatamos que no grupo I a influência vagal, analisada pela HF do EP, era predominante. No grupo II, houve uma mudança do padrão de modulação, que passou por uma redução significativa das influências vagais e aumento das influências autonômicas vago-simpáticas (faixa BF do EP). No grupo III, os efeitos hormonais (faixa MBF do EP) tornaram-se predominantes em detrimento dos efeitos do sistema nervoso autonômico sobre a V-RR.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1) Binkley PF, Eaton GM, Nunziata E. et al: Heart Rate Alternans. *Ann Intern Med.* 1995;122: 115-117.

2) Kavacie L Sparrow D, Vokonas PS, et al: Decrease Heart Rate Variability in Men with Phobic Anxiety (Data from the Normative Aging Data). *Am J Cardiol.* 1995; 75: 882-885.

3) Ajiki K, Murakawa Y, Yanagisawa-Miwa, Usui M, et al: Autonomic Nervous System Activity in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy and in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1993; 71: 1316-1320.

4) Dougherty CM E Burr RL: Comparison of Heart Rate Variability in Survivors and Nonsurvivors of Sudden Cardiac Arrest. *Am J Cardiol* 1992; 70: 441-448.

5) Ryan Sm, Goldberger AL, Ruthazer R, et al: Spectral Analysis of Heart Rate Dynamics in Elderly Persons with Postprandial Hypotension. *Am J Cardiol.* 1992; 69: 201-205.

6) Andrews TC, Fenton T, Toyosaki N, et al. Subsets of Ambulatory Myocardial Ischemia Based on Heart Rate Activity. Circadian Distribution and Response to Anti-ischemic Medication.. *Circulation.* 1993; 88: 92- 100.

7) Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P. et al: Impaired Circadian Modulation of Sympathovagal Activity in Diabetes. A Possible Explanation for Altered Temporal Onset of Cardiovascular Disease. *Circulation.* 1992; 86: 1443-1452.

8) Saul JP, Arai Y, Berger RD, et al: Assessment of Autonomic Regulation in Chronic Congestive Heart Failure by Heart Rate Spectral Analysis. *Am J Cardiol.* 1988; 61: 1292-1299.

9) American College of Cardiology Cardiovascular Technology Assessment Committee. Heart Rate Variability for Risk Stratification of Life-threatening Arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 948-950.

10) Barbosa PR, Barbosa Filho J, Morais De Sá Ca: Análise Da Modulação Autonômica Do Coração Através Da Variabilidade Da Frequência Cardíaca. *Anais Acad. Nac. Med.. Aceito Para Publicação.*

11) Bendat JS E Piersol AG: *Randon Data. Analysis and Measurement Procedures. Second Edition. A Wiley-intercience Publication. John Wiley & Sons. New York-chicester-brisbane-toronto-singapore.* 1986.

12) Kleiger RE, Miller JP, Bigger Jt Jr, et al: the Multi-center Post-infarction Research Group. Decrease Heart Rate Variability and its Association with Increase Mortality after Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59: 256-262.

13) Odemuyiwa O, Malik M, Farrel T et al: Comparison of the Predictive Characteristics of Heart Rate Variability Index and Left Ventricular Ejection Fraction for All-cause Mortality, Arrhythmic Events and Sudden

14) Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al : Risk Stratification for Arrhythmic Events Based on Heart Rate Variability, Ambulatory Electrocardiograph Variables and the Signal-averaged Electrocardiogram.. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18: 687-697.

15) Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, et al: Heart Rate Variability 24-hour Electrocardiographic and the 2-year Risk for Sudden Death. *Circulation.* 1993;88:180-185.

16) Huikuri HV, Linnaluoto MK, Seppanen T, et al: Circadian Rhythm of Heart Rate Variability in Survivors of Cardiac Arrest. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 610-615. 17) bigger Jt Jr, Fleiss JL, Steiman Rc, et Al: Frequency Domain Measures of Heart Period Variability and Mortality after Myocardial Infarction. *Circulation.* 1992; 85: 164-171.

18) Bigger JT K Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al: Frequency Domain Measures of Heart Period Variability to Assess Risk Late after Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21: 729-736.

19) Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steiman RC, et al: Rr Variability in Healthy, Middle-aged Persons Compared with Individuals with Chronic Coronary Heart Disease or Recent Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 1995;91: 1936-1943.

20) Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al: the Ability of Several Short-term Measures O Rr Variability to Predict Mortality after Myocardial Infarction. *Circulation.* 1993; 88:927-934. The ability of several short-term measures o RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation.* 1993; 88:927-934.

# O SIGNIFICADO DA REMODELAÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA NA LESÃO APICAL DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

Francisco Manes Albanesi Filho, Marcia Bueno Castier, Silvia Helena Cardoso Boghossian, Tatiana Tavares da Silva, Adriano Fonseca de Moraes, Paulo Ginefra

## RESUMO

Com o objetivo de avaliar o significado da remodelação ventricular pós lesão apical (LA), na gênese da insuficiência cardíaca (IC), em pacientes com cardiopatia chagásica crônica, foram estudados 69 pacientes com este acometimento, com reações sorológicas positivas e com sintomas cardiovasculares. Deste total 40 eram mulheres (57,97%) e 29 homens (42,03%), com idades entre 22 e 74 anos ( $x = 52,2$ ), divididos em dois grupos, de acordo com a presença (G-I) ou ausência (G-II) de IC, na época do diagnóstico da LA, e seguidos por prazo de tempo compreendido entre 19 e 248 meses ( $x = 128$ ). O G-I era formado por 25 pacientes, tendo ocorrido no período 14 óbitos (56%), sendo 12 (48%) diretamente relacionados à IC. Entre os 11 (44%) sobreviventes, 5 (20%) estão em IC de difícil controle (ICDC) e 6 (24%) estão compensados com terapia anticongestiva. O G-II era composto de 44 pacientes, foram observados 6 óbitos (13,64%), sendo 4 (9,1%) devidos à IC. Entre os 38 (86,36%) sobreviventes apenas 8 (18,18%) evoluíram para IC (3 de DC e 5 compensados por medicamentos). O G-I apresentou pior prognóstico que o G-II (óbitos e ICDC com  $p < 0,001$ ). Foi possível observar a ocorrência do aumento do tamanho da LA até ocasionar ICDC e óbito no G-II, e não se observou diferença quanto ao aumento da lesão nem quanto ao tempo de evolução da mesma, desde o seu diagnóstico até a avaliação final.

Palavras-chave: cardiopatia chagásica; lesão apical; remodelamento; insuficiência cardíaca

## SUMMARY: SIGNIFICANCY OF LEFT VENTRICULAR REMODELLING IN APICAL LESION OF CHRONIC CHAGAS' HEART DISEASE

Sixty nine patients (Pts) with apical lesion (AL) and chronic Chagas' heart disease were studied, in order to evaluate the significancy of ventricular remodelling after AL. All patients were symptomatic, 40 females (57,97%) and 29 males (42,03%) with ages between 22 and 74 years old, with positive serological tests. They were divided in two groups according with the presence (G-I) - 25 pts or absence (G-II) - 44 pts of cardiac failure (CF) at time of the diagnosis of AL. Follow up period was of 19 to 248 months ( $x=128$ ). In G-I there were 14 deaths (56%), 12 (48%) due to CF, and among 11 survivors (44%) - 5 (20%) presented CF to difficult management (DMCF) and 6 (24%) controlled with anticongestive therapy. In G-II there were 6 deaths, 4 (9,1%) due CF and among 38 survivors, only 8 (18,18%) developed CF (3 of DM). G-I presented worst prognosis than G-II (deaths or DM,  $p < 0,001$ ), and it was also possible to detect AL as enlargement until it developed DMCF and death in G-II, there was no difference neither in the progression of AL size nor in its evolution since diagnosis until final evolution.

Key words : Chagas'heart disease; apical lesion; remodelling; cardiac failure

---

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

### Endereço para correspondência:

Dr. Francisco Manes Albanesi Filho  
Av. 28 de Setembro nº 77 - 2º andar  
20551-330 - Rio de Janeiro, RJ  
fax: ( 021 ) 264 0456 / tel : ( 021 ) 587 6662  
endereço eletrônico: Cardio@ BRUERJ

Recebido:  
Aceito:

## INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é um dos mais importantes problemas de saúde pública das Américas, com prevalência estimada de 16 milhões de casos, podendo ainda acometer cerca de 90 milhões de pessoas.<sup>1</sup> Acarreta grande impacto social, pois aproximadamente 752 mil anos de vida produtiva são perdidos anualmente, devido a mortes prematuras, que correspondem a U\$1208,5 milhões de dólares / ano.<sup>2</sup>

A cardiopatia chagásica crônica se manifesta clinicamente por arritmia, tromboembolismo e insuficiência cardíaca, podendo em todas estas formas estar associada ao comprometimento apical do ventrículo esquerdo.<sup>3-5</sup>

O acometimento da ponta do coração foi inicialmente descrito por Carlos Chagas em 1916<sup>6</sup>, porém foi melhor detalhado por Pereja e cols<sup>3</sup>, em 1938, sendo sua incidência variável, indo de 30 a 86,9%<sup>3,8-20</sup> em achados de necropsia e de 40 a 77,4% em avaliação cineventriculográfica em vivos.<sup>21-26</sup>

Embora considerado como muito característico desta doença<sup>27</sup>, o acometimento do coração não é específico, podendo ser encontrado em outras formas de cardiomiopatias observadas na África<sup>28</sup> e no Brasil.<sup>29,30</sup> A sua localização pode também não se restringir à ponta, porém este achado é infreqüente.

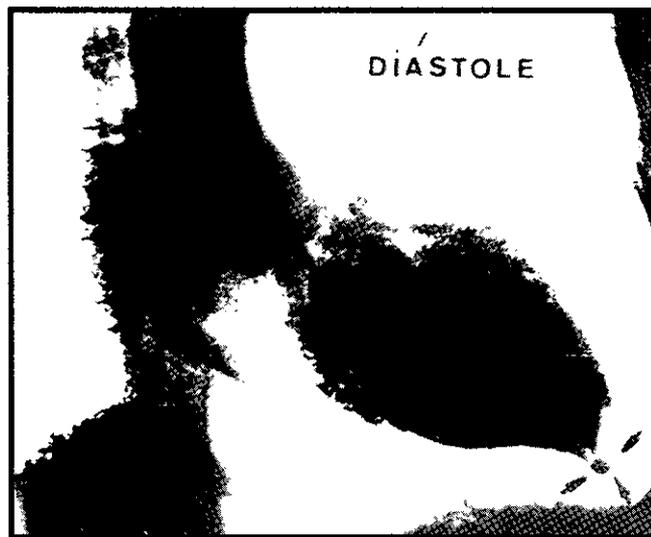
Nos últimos anos, o processo de remodelamento ventricular vem ganhando grande repercussão no acompanhamento da agressão miocárdica, principalmente na doença isquêmica. Deste modo, resolvemos analisar esta forma de adaptação nos pacientes com cardiopatia chagásica crônica, portadores de lesão apical, tentando definir sua participação na evolução destes pacientes. Em trabalho anterior já tínhamos observado que a curva de estimativa da sobrevivência acumulada, em 55 pacientes com lesão apical na cardiopatia chagásica crônica, analisada por 192 meses ( $x = 16$  anos), era de 75,8%.<sup>33</sup> Porém, quando tentávamos diferenciar esta população entre si, observávamos que a presença de déficit miocárdico separava de maneira significativa a população entre os sem insuficiência cardíaca (sobrevida estimada de 96,8%) dos portadores dela (estimativa de sobrevivência de 36,5%), constituindo, este marcador, um importante fator prognóstico. Com a finalidade de detectar, em seguimento ambulatorial, sua presença entre os sem disfunção miocárdica na época do diagnóstico inicial da lesão apical, bem como comparar as populações entre si e observar o papel da remodelação ventricular na evolução destes pacientes, foram revistos os pacientes portadores deste acometimento, diagnosticados e acompanhados no Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ, em área não endêmica da doença.

## CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram estudados 69 pacientes portadores de lesão apical do ventrículo esquerdo da cardiopatia chagásica crônica, diagnosticados pela cineventriculografia esquerda e ecocardiograma (65 pac-94,20%) e somente pela ecocardiografia bidimensional (4 pac-5,80%), acompanhados em área não endêmica da doença (Tabela 1).

Eram 40 mulheres (57,97%) e 29 homens (42,03%), com idades oscilando entre 22 a 74 anos ( $x = 52,2$ ), com história epidemiológica e reações sorológicas positivas para doença de Chagas (reação de Guerreiro-Machado, hemaglutinação e imunofluorescência direta); todos sintomáticos para o aparelho cardiovascular (Tabela 1). A cineventriculografia esquerda foi realizada em posição oblíqua anterior direita

(OAD) entre 15º a 30º, tendo sido empregado o critério de Ferreira e cols<sup>18</sup>, modificado por Albanesi Fº e Gomes Fº<sup>26</sup> para caracterizar a lesão da ponta (figura 1). Foi possível determinar as seguintes formas da lesão apical: mamilo, em 27 casos (39,13%); dedo de luva, em 23 casos (33,33%) e semilunar, em 19 casos (27,54%). Em 12 casos (17,39%) foi observada imagem negativa de falha, compatível com a presença de trombo, acometendo a ponta na ventriculografia esquerda.



**FIGURA 1** - MCB, paciente com cardiopatia chagásica apresentando, à época do diagnóstico da lesão de ponta na cineventriculografia esquerda, o tipo mamilar (de pequena volume), conforme pode ser demonstrado na projeção oblíqua anterior direita em diástole. Esta paciente ainda se encontra no G-II sem ter desenvolvido falência miocárdica, após 188 meses desde a caracterização da lesão apical.

O ecocardiograma bidimensional foi realizado nos cortes longitudinal (apical e paraesternal), apical quatro câmaras, transverso do ventrículo esquerdo e subxifóide. A lesão foi definida como sendo constituída por paredes finas, acinética e desprovida de músculo, observando-se, como

aspecto característico, a abrupta transição da espessura miocárdica normal da área ao redor da lesão, para o aspecto delgado da área acometida.<sup>34,35</sup>

Com a finalidade de afastar a presença de comprometimento arterial coronariano, de natureza aterosclerótica, como responsável pelo envolvimento da ponta ( 65 pac-94,20 % ), foi realizada a cinecoronariografia seletiva segundo a técnica de Sones e Shirey.<sup>36</sup>

Após o diagnóstico da lesão da ponta, os pacientes foram seguidos em tratamento ambulatorial, entre 19 a 248 meses (  $x = 128,5$  ), sendo divididos em 2 grupos, de acordo com a presença (**Grupo I**- 25 pacientes 36,23 %) ou ausência (**Grupo II**- 44 pacientes 63,77 %) de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca<sup>37</sup>, na época do diagnóstico, e de acordo com a caracterização da lesão apical.

Os pacientes foram acompanhados clinicamente e através de métodos complementares (eletrocardiograma, teleradiografia de tórax, ecocardiograma), visando determinar os que passaram a apresentar insuficiência cardíaca no **Grupo II** e o papel que esta alteração poderia vir a acarretar na morbi-mortalidade dos pacientes chagásicos crônicos com lesão apical.

**TABELA 1** - Casuística da população de pacientes com lesão apical na cardiopatia chagásica crônica e a possível evolução para insuficiência cardíaca

69 pacientes	40 mulheres	57,97 %
	29 homens	42,03 %
Idades	22 a 74 anos	$x = 52,2$ anos
Seguimento	19 a 248 meses	$x = 128,5$ meses
Método Diagnóstico	Ventriculografia + Ecocardiograma	65 pac 94,20 %
	Ecocardiograma	4 pac 5,80 %

## RESULTADOS

No **grupo I** observamos a ocorrência de 14 óbitos (56%), sendo 12 (48%) diretamente relacionados a insuficiência cardíaca e 2 ( 8%) ao tromboembolismo sistêmico (acidente vascular encefálico), ocorrendo no entanto, apenas em pacientes com grave disfunção miocárdica. Entre os 11 (44%) sobreviventes, 5 (20%) estão com insuficiência cardíaca de difícil controle, isto é, necessitando usar digitálico, diuréticos, inibidor da enzima conversora, vasodilatador e anticoagulante. Os outros 6 (24%) estão compensados com emprego de digital, diurético e inibidor de enzima conversora. Entre estes pacientes, 4 (16%) são portadores de insuficiência cardíaca global e 2 (8%), de insuficiência ventricular esquerda ( Tabela 2 ). Nestes dois pacientes tivemos a associação com a hipertensão arterial sistêmica.

No **grupo II** foram vistos 6 óbitos (13,64%), sendo 4 (9,09 %) decorrentes de insuficiência cardíaca, 1 ( 2,27 %) de tromboembolismo encefálico e 1 ( 2,27 % ), de arritmia cardíaca refratária (taquicardia ventricular). Entre

os 38 ( 86,36 % ) sobreviventes, 8 ( 18,18 % ) evoluíram para insuficiência cardíaca, sendo 3 ( 6,82 % ) de difícil controle e 5 ( 11,36 % ) compensados com terapia anticongestiva habitual. Neste grupo tivemos 12 (27,29 % ) casos de insuficiência cardíaca correspondendo ao número de pacientes que desenvolveram esta alteração, após o diagnóstico da lesão apical, caracterizando os pacientes que evoluíram com remodelamento da cavidade ventricular, alterando a configuração e a função ventricular após a identificação e definição do tipo de lesão da ponta. Estes apresentavam idades mais elevadas, porém com concordância entre os grupos de óbitos ( **G-I** idade média 58,6 anos e **G-II** idade média 59,8 anos ) e de sobreviventes ( **G-I** 59,6 anos e **G-II** 58,4 anos ) em comparação aos sem insuficiência cardíaca, 50,1 anos (  $p < 0,001$  ).

No **G-II** tivemos 4 casos que evoluíram para insuficiência ventricular esquerda, sendo que estes casos estavam associados à hipertensão arterial sistêmica.

Entre os 49 ( 71,01 % ) pacientes sobreviventes ( **G-I + G-II** ), 30 ( 61,22 % ) estão sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca, com índice cardiotorácico e dimensões cavitárias ao ecocardiograma dentro dos limites da normalidade ou inalterados em relação à época do diagnóstico da lesão apical, não tendo sido observado, no período de tempo analisado, evolução do envolvimento ventricular que pudesse acarretar alteração do remodelamento desta cavidade. Foi constatado, no período de observação, um maior número de óbitos, entre os pacientes com insuficiência cardíaca, no **G-I** (12 pac-48,0% ) em correlação ao **G-II** (4 pac- 9,1 %) com  $p < 0,001$ , bem como de insuficiência cardíaca de difícil controle ( **G-I** 20,0% e **G-II** 82 % ) com  $p < 0,001$  ( Tabela 2 ). O tempo médio entre o diagnóstico da lesão apical e o aparecimento da insuficiência cardíaca no seguimento dos pacientes com cardiopatia chagásica crônica no **G-II**, foi em média de 38 meses (13 a 172 meses).

**TABELA 2** - Evolução para insuficiência cardíaca entre pacientes com lesão apical na cardiopatia chagásica crônica

EVOLUÇÃO	GRUPOS		p
	I (25)	II (44)	
ICC (O+S)	25 (100%)	12 (27,29%)	*
ÓBITOS ("O")			
Total	14 (56%)	6 (13,64%)	*
por ICC	12 (48%)	4 (9,10%)	*
SOBREVIVENTES(S)			
Total	11 (44%)	38 (86,36%)	*
com ICC	11 (44%)	8 (18,18%)	*
ICC-DC	5 (20%)	3 (6,82%)	*
ICC-C	4 (16%)	1 (2,27%)	*
ICE	2 (8%)	4 (9,08%)	

O - óbitos; S - sobreviventes; ICC - insuficiência cardíaca congestiva; DC - difícil controle; C - compensado; ICE - insuficiência cardíaca esquerda; \* $p < 0,001$

O remodelamento esteve presente nos pacientes que evoluíram ou com o agravamento (G-I) ou com o aparecimento (G-II) da IC, considerando-se que ele foi observado em 39 pacientes (56,52%). Em 16 pacientes (12 do G-I e 4 do G-II), ele esteve diretamente envolvido com o óbito, sendo importante realçar que nos 4 restantes, ele também esteve presente, gerando condições que contribuíram para ocorrência do óbito (tromboembolismo e arritmia cardíaca refratária). Entre os 19 pacientes (11 do G-I e 8 do G-II), que atualmente estão em IC (27,53%), sua presença pode ser demonstrada com aumento nas dimensões cavitárias no ecocardiograma. Nos outros 30 pacientes (43,47%), ele não pode ser demonstrado, pois os pacientes não apresentaram nenhum sinal ou sintoma de deterioração da função ventricular, fazendo supor uma estabilização da agressão, com o não acometimento das áreas ventriculares adjacentes a ponta.

Para melhor exemplificar a evolução do remodelamento, referimos o caso de MJG, do sexo feminino, nascida em Minas Gerais no ano de 1942, na zona rural, onde habitou casa de sapé (cafua) e conheceu o barbeiro (triatomídeo), tendo o diagnóstico de Doença de Chagas firmado em 1975, com as Reações de Guerreiro Machado(+), hemaglutinação (+) com título de 1/2048 e imunofluorescência (+). O eletrocardiograma revelava bloqueio do ramo direito e bloqueio divisional esquerdo anterior e a radiografia de tórax era normal. Em 1982 apresentou palpitações e o eletrocardiograma mostrou extrassístolia ventricular multifocal, a radiografia de tórax continuava normal, sem evidenciar cardiomegalia ou congestão pulmonar; o ecocardiograma evidenciou dimensões cavitárias normais e lesão apical do tipo dedo de luva (figura 2); o estudo hemodinâmico realizado determinou pressões normais (VE 130/2/9 mmHg) e a ventriculografia esquerda confirmou o achado da lesão apical. A paciente evoluiu bem até 03/90, quando começou a apresentar sintomas e sinais de insuficiência ventricular esquerda, que, de início, foi tratada satisfatoriamente com o uso de diuréticos e digital. Posteriormente, evoluiu com cardiomegalia, congestão pulmonar, até surgirem sintomas e sinais de insuficiência ventricular direita. Em 1993 foi internada por três ocasiões com quadro de insuficiência cardíaca de difícil controle, tendo, na última, apresentado quadro de embolia pulmonar. Foi mantida com o emprego de digital, diurético, inibidor da enzima conversora de angiotensina e anticoagulante cumarínico. Em 01/94 o ecocardiograma demonstrou o ventrículo esquerdo com 7,1 cm em diástole e 5,7 cm em sístole, com hipocinesia ventricular difusa, não deixando distinguir com precisão a lesão apical (figura 3). Em 07/94 desenvolveu fibrilação atrial de baixa frequência ventricular (não dependente da digital), tendo-se optado pelo implante de marcapasso cardíaco e manutenção do esquema anticongestivo. Em 1995 foi internada por duas vezes em insuficiência cardíaca congestiva de difícil controle, tendo evoluído para o óbito em 05/95, em

insuficiência cardíaca refratária.

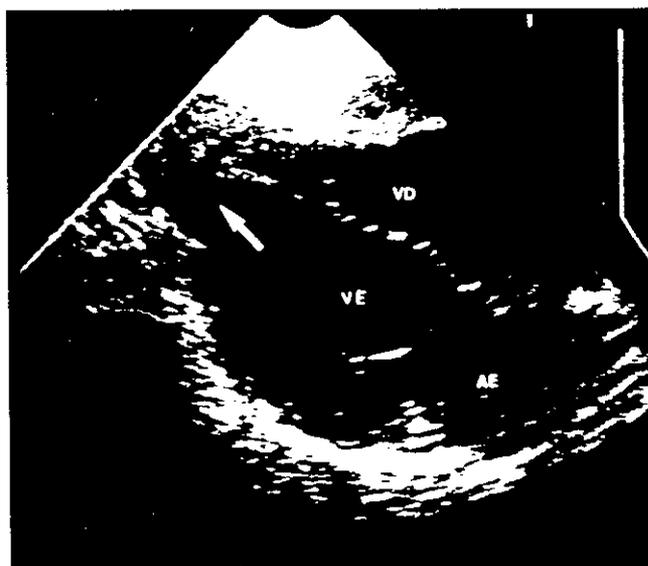


FIGURA 2 - MJG, exame ecocardiográfico bidimensional realizado em 03/1982, demonstrando a presença de lesão apical no ventrículo esquerdo, com aspecto de dedo de luva e com as dimensões cavitárias dentro dos limites da normalidade, sendo alocada no G-II na época da caracterização da lesão.

## DISCUSSÃO

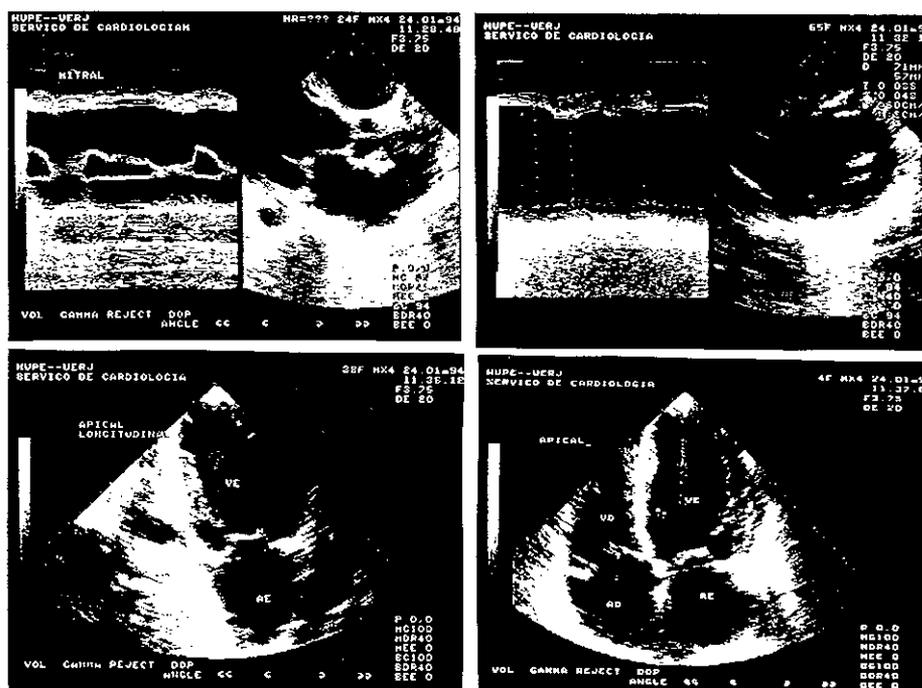
A ponta do coração é formada pelo entrelaçamento das fibras cardíacas espirais endo e epicárdicas, que, nos indivíduos normais tem a espessura entre 1 a 2 mm e é constituída pela aposição do endocárdio ao epicárdio. A lesão apical na doença de Chagas pode ser encontrada nas formas indeterminada<sup>38</sup> e crônica<sup>4-26, 31-35</sup>, sendo o tipo morfológico mais observado o mamilar (lesão de menor tamanho), vindo depois os de maior dimensão (dedo de luva e semilunar).<sup>4-27</sup>

Em avaliação da forma do ápex, em pacientes chagásicos, Fernandes e cols,<sup>39</sup> encontraram 53,2% com lesão da ponta, sendo em 22,94% com dimensão inferior a 1,0 cm, devido ao afastamento dos feixes musculares constituintes da ponta, além de 71,06% de aneurismas bem caracterizados, decorrentes do afilamento progressivo da ponta, com diâmetro entre 2,0 a 6,0 cm e sem demonstrar afastamento entre os feixes musculares constituintes do ápex.

A evolução do acometimento cardíaco na doença de Chagas é heterogênea, porém tende a ser lenta (70% dos pacientes com cardiopatia leve e sem insuficiência cardíaca permanecem estáveis por períodos de até 27 anos de acompanhamento), não sendo conhecidos os mecanismos que determinam o seu tipo de evolução para a forma crônica.<sup>40</sup> A disfunção ventricular esquerda, a insuficiência cardíaca e as formações aneurismáticas ventriculares são reconhecidas como importantes preditoras de mortalidade nos pacientes crônicos.<sup>41</sup> O substrato anatômico na forma crônica é a miocardite

difusa, progressiva e fibrosante, que vai continuamente acometendo novas fibras, deteriorando-as paulatinamente e acarretando déficit funcional e, por fim, insuficiência cardíaca.<sup>42</sup> Dias,<sup>40</sup> analisando populações de chagásicos, observou que as manifestações cardíacas ocorriam naqueles com maior tempo de infecção, estando presentes em 33,8 % dos pacientes na 2ª década, em

49,3 % na 3ª e em 58,4 % na 4ª década de vida. Notou também, que, na maioria das vezes, esta manifestação se processava de maneira lenta, nas formas sem insuficiência cardíaca inicial. Sua evolução durava, da 1ª a 3ª décadas, até que a instabilidade aparecesse e os sintomas e sinais da deterioração miocárdica passassem a dominar a agressão.<sup>40</sup>



**FIGURA - 3** MJG , exame ecocardiográfico realizado em 01/1994, revelando aumento do ventrículo esquerdo ( VED = 7,1 cm e VES = 5,7 cm ), baixo fluxo através da valva mitral, hipocinesia ventricular difusa com perda da identificação da lesão da ponta, que foi englobada pela distensão ventricular. Paciente do **G-II** que evoluiu para insuficiência cardíaca refratária e óbito.

A cineventriculografia é o método mais sensível para demonstrar em vivo a lesão apical na cardiopatia chagásica,<sup>21-26</sup> quando comparado a outros métodos de evidênciação do acometimento, como, por exemplo, a ecocardiografia.<sup>34,35</sup> Porém, não consegue ser sempre a reveladora do envolvimento, conforme demonstraram Ferreira e cols<sup>18</sup>, empregando a ventriculografia post-mortem comparada aos achados anatomopatológicos, onde encontraram dois casos de falso negativo da ventriculografia, atribuído à existência de trabéculas musculares junto ao ápex, que impedem o enchimento por contraste da região durante o exame. Curioso é que na mesma série de 38 corações, estes autores observaram também quatro casos de falso positivo, explicados pelo fato do exame ter sido realizado post-mortem em corações estáticos, o que limita o método.<sup>18</sup> Podemos ainda mencionar a possibilidade da lesão falso negativa ser decorrente do tamponamento por trombo da área da lesão ( atapetamento da lesão ).<sup>18,22</sup>

A ecocardiografia bidimensional mostrou ser um método de alta eficácia na evidênciação do envolvimento da ponta na cardiopatia chagásica crônica, em condições normais de obtenção das imagens, podendo demonstrar

com nitidez cerca de 90 % deste acometimento.<sup>34,35</sup> Empregamos este método no acompanhamento dos nossos pacientes por ser incruento, de baixo custo, possível de ser realizado periodicamente e ser sensível em demonstrar a lesão apical.

Como a maioria dos tipos de lesão apical (acínética ou discinética) é de pequena dimensão e volume acaba por não interferir de modo marcante na função ventricular dos pacientes sem hipocinesia.<sup>25,26,31-33</sup> Entretanto, as lesões de maior dimensão e volume, geralmente estão associadas a corações de maior tamanho, com comprometimento contrátil (hipocinesia difusa de grau moderado a grave) mais acentuado, ocasionando então maior acometimento da função contrátil ventricular. Nestes casos, a lesão apical participa de maneira atuante no comprometimento mecânico do coração.<sup>25,26,31-33</sup> Esta afirmativa pode ser demonstrada em nossa série, em pacientes que apresentaram, na época do diagnóstico da lesão de ponta, alterações de pequena dimensão (mamilo e dedo de luva) que evoluíram, no tempo, com maior comprometimento miocárdico, para insuficiência cardíaca, tomando a lesão do ápex não tão evidente pela sua incorporação progressiva à região de hipocinesia

grave e difusa da cavidade ventricular.

A agressão miocárdica (miocardite), que gera a lesão apical, é encontrada em todas as formas da cardiopatia chagásica,<sup>14,19</sup> independente do tamanho da lesão, porém é dependente das outras áreas ventriculares não relacionadas à ponta. Assim, pode existir sua relação com o remodelamento ventricular, que deve se iniciar na fase aguda da doença. No entanto não dispomos de dados consistentes que possam justificar tal assertiva e que iriam contribuir para o óbito nesta fase ou evoluir de modo mais lento para a forma crônica, propiciando sua identificação, associado ou não à disfunção ventricular. Como a miocardite chagásica crônica é mais freqüente na criança (menor poder de defesa ao triatomídeo transmissor) e como nesta faixa etária o miocárdio apresenta menor rigidez elástica e menor quantidade percentual de tecido colágeno, a parede ventricular teria menor resistência à discinesia e este tipo de lesão deveria ser mais encontrado. Porém, em estudos experimentais, usando modelo de miocardite viral, estes achados só foram obtidos em animais lactentes,<sup>43</sup> pondo em descrédito esta hipótese, a menos que se possa comprovar a possibilidade de contaminação por via transplacentária e/ou a infestação na fase de lactente (picada por inseto contaminado).

Entre os pacientes, que na época da caracterização da lesão apical já apresentavam sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, tivemos, no período de observação do estudo (19 a 248 meses, média de 128,5 meses), 14 óbitos (54%), sendo 12 (85,71%) diretamente relacionados à insuficiência cardíaca. Em comparação ao grupo **G-II**, em que entre 44 pacientes no mesmo período, surgiram 12 (27,29%) casos de insuficiência cardíaca, ocorreram 6 óbitos (13,64%) e, destes, 4 (66,66%) em conseqüência da falência miocárdica ( $p < 0,001$ ). Assim, a presença de sinais de insuficiência cardíaca na época de caracterização do acometimento da ponta representa fator prognóstico de grande relevância na redução da expectativa de vida dos pacientes com cardiopatia chagásica crônica, estando de acordo com trabalhos anteriores no estudo da evolução da lesão apical.<sup>33</sup> Entre os sobreviventes, também notamos o papel significativo do desenvolvimento da insuficiência cardíaca na caracterização atual dos grupos, estando aqueles com maior tempo de evolução do déficit contrátil com maior número de pacientes nos subgrupos de difícil controle e de compensados com terapia anticongestiva ( $p < 0,001$ ). Apenas notamos no grupo **G-II** um maior número de pacientes com insuficiência cardíaca esquerda compensada, porém, neste grupo, observamos a associação da doença de Chagas com a hipertensão arterial sistêmica, encontrada entre 15 a 18% da população adulta, pode também acometer a população de chagásicos, conferindo a estes pacientes uma sobrecarga adicional ao funcionamento do ventrículo esquerdo, já alterado em seu aspecto morfológico pela presença da lesão apical.

Em relação à idade, os pacientes com insuficiência cardíaca apresentam idades mais elevadas, tanto no grupo **G-I** como no **G-II**, quando comparados aos sem disfunção miocárdica ( $p < 0,001$ ), demonstrando que quanto maior o tempo de doença (desde a contaminação da infestação), maior a probabilidade de desenvolvimento da insuficiência cardíaca.

Tivemos a oportunidade de caracterizar a evolução do tipo da lesão da ponta, indo de pequenas dimensões e volume, até as de grandes tamanhos; vendo surgirem os sintomas e sinais da insuficiência cardíaca com o passar do tempo, o aumento da área acometida pela lesão da ponta e a sua relação com o remodelamento ventricular. Como a maioria dos pacientes não retornaram as áreas endêmicas onde foram contaminados, podemos pressupor a não recontaminação destes como um fator adicional na não agressão do miocárdio e na estabilização do processo de envolvimento ventricular. Observamos também a não deterioração da imunidade, preservando a lesão miocárdica restrita a ponta. A hipertensão arterial sistêmica foi a condição associada mais freqüente como coadjuvante na deterioração ventricular, estando presente em 6 pacientes que evoluíram com remodelamento (2 do **G-I** e 4 do **G-II**).

Entre os 69 pacientes com este tipo de envolvimento, tivemos o caso de um homem, estrangeiro (português - natural de Aveiro, que veio residir no país em 1941), que apresentou a lesão apical, após contaminação sangüínea (doença péptica / hemorragia digestiva), evoluindo com lesão de ponta de pequena dimensão e sem descompensação ventricular. Este caso serviu para relacionar o tempo decorrido entre a contaminação pelo tripanossoma cruzi, o diagnóstico da lesão apical do tipo mamilar (46 meses) e o acompanhamento da lesão (59 meses) sem a ocorrência de remodelamento, caracterizando o pouco tempo decorrido entre a agressão miocárdica e a avaliação final. Estima-se que sejam realizadas no país cerca de 4.000.000 atos transfusionais/ano, sabemos, porém, que muitos bancos de sangue não efetuam a seleção entre os seus doadores, descumprindo o decreto-lei nº 4701 de 28/05/1965, colocando em risco 1:5 a 1:8 dos pacientes que recebem estes derivados não triados.<sup>44</sup> Desse modo, devemos atentar para esse tipo de contaminação, principalmente nos centros onde o controle mais eficaz não é exercido pelas autoridades da área da saúde.

O caso ilustrado como exemplo de evolução do aumento da lesão de ponta, com o aparecimento da disfunção ventricular e o surgimento das complicações cardíacas serve para demonstrar o caráter evolutivo da agressão miocárdica, acometendo lentamente a fibra cardíaca e deteriorando a função ventricular progressivamente. Serve para caracterizar o aparecimento da disfunção, bem como a resposta a terapêutica nas diversas fases da evolução da doença até terminar pelo esgotamento total do miócito frente a agressão miocárdica.

O tromboembolismo é mais encontrado nos pacientes

com lesão apical e insuficiência cardíaca, conforme pode ser observado nesta série, estando de acordo com os dados existentes da literatura.<sup>45</sup> Devemos realçar que para reduzirmos a possibilidade deste evento, empregamos o anticoagulante em todos os pacientes com insuficiência cardíaca de difícil controle.

A relação da lesão da ponta com arritmias ventriculares malignas é muito referida<sup>46</sup>, podendo estes pacientes tornarem-se refratários à terapia antiarrítmica. Em nossa casuística tivemos, no **G-II**, um caso que apresentou taquicardia ventricular paroxística, que não respondeu ao uso de amiodarona, propafenona, propranolol, mexetil, verapamil, isolados ou associados entre si, tendo evoluído para morte súbita.

O processo de remodelamento na cardiopatia chagásica crônica não difere dos observados em outros tipos de cardiopatias, porém quando associado à lesão apical, parece ter evolução dependente do maior acometimento do miocárdio ventricular adjacente, sendo que naqueles pacientes onde a lesão da ponta foi diagnosticada associada com algum grau de insuficiência cardíaca, mesmo o tratamento precoce não impediu a evolução para as formas de difícil controle ou a refratária, enquanto que nos sem disfunção na época do diagnóstico, observamos evolução em menor número para a descompensação cardíaca. O emprego dos inibidores da enzima conversora de angiotensina passou a ser de uso rotineiro nos pacientes com insuficiência cardíaca, além de ser o medicamento que, quando usado no infarto do miocárdio, tem ação protetora no remodelamento ventricular. Assim, não podemos afastar a participação deste fármaco na prevenção das alterações ventriculares, nos pacientes que passaram a usar essa medicação após o diagnóstico da lesão apical e do aparecimento da falência ventricular. A incidência elevada de aneurismas ventriculares, principalmente na região da ponta, na cardiopatia chagásica crônica sugere que o remodelamento geométrico do ventrículo esquerdo seja significativo nesta doença como reparação da agressão miocárdica. Questiona-se qual o papel que a intervenção terapêutica, nas fases precoces, pode desempenhar na proteção do seu desenvolvimento, talvez na reparação miocárdica, como elemento de significação funcional na gênese do aneurisma apical.

O remodelamento ventricular representa nos pacientes chagásicos crônicos com lesão apical um importante fator prognóstico, podendo a sua observação caracterizar um sub-tipo de paciente com pior evolução, maior propensão a complicações e à morte.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Report a WHO Expert Committee. Geneva. WHO Technical Report Series 1991; 811:1-95.

2-Schofield CJ, Dias JCP - A cost benefit analysis of Chagas'disease control. Mem Inst Oswaldo Cruz 1991 ; 86: 285-295.

3-Laranja FS, Dias E, Nóbrega G, Miranda A - Chagas'disease. A clinical, epidemiologic and pathologic study. Circulation 1956 ; 14 : 1035-1060.

4-Albanesi F<sup>o</sup> FM - Aspectos clínicos, morfológicos e evolutivo da lesão apical do ventrículo esquerdo na cardiopatia chagásica crônica. Tese- Livre Docência, Rio de Janeiro, UERJ 1988 ; 135.

5-Marin Neto JA, Marzullo P, Marcassa C Gallo Jr L, Maciel BC et al - Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. Am J Cardiol 1992 ; 69: 780-784.

6-Chagas C - Processos patogênicos da tripanozomíase americana. Mem Inst Oswaldo Cruz 1916 ; 8:5 -37.

7-Pereira JM, Amargós A, Estable JJ, Berrutti PF - Forma cardíaca de la tripanossomiasis cruzi. Arch Urug Cardiol 1938 ; 2: 119-131).

8-Carvalho S, Campos F<sup>o</sup> CM, Portugal O, Ramos O, Paladino N et al - Alteração do complexo QRS nas derivações precordiais e seu substrato anatômico em pacientes portadores de miocardite chagásica crônica.. Rev Paulista Med 1954 ; 45 : 161-168.

9-Móia B, Rosembaum MB, Hojman D - Aneurismas ventriculares en la miocarditis cronica chagásica. Rev Argent Cardiol 1955 22: 113-150.

10-Andrade Z - Lesão apical do coração na miocardite crônica chagásica. Hospital 1956 ; 50 : 803-812.

11-Mignone C - Alguns aspectos da anatomia patológica da cardite chagásica crônica. Tese Titular, USP, São Paulo 1968.

12-Caprites M, Berrios G, Guevara JM, Gómez E - Complicaciones tromboembólicas en la cardiopatia crónica de Chagas y su correlación antomo-clínica. Arch Hosp Vargas 1962 ; 293 : 4-16.

13-Raso P - Contribuição ao estudo da lesão vorticilar ( especialmente do vórtex esquerdo ) na cardite chagásica crônica. Tese-Livre Docência, UFMG, Minas Gerais 1964.

14-Oliveira JSM - Cardiopatia chagásica experimental. Tese Doutorado, USP, Ribeirão Preto - SP 1968.

15-Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida HO, Rocha A - Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos

- corações de chagásicos falecidos subitamente. *Rev Soc Bras Med Trop* 1975 ; 9: 269-282.
- 16-Almeida HO - A lesão vorticilar na cardiopatia chagásica crônica. Tese Doutorado, UFMG, Minas Gerais 1976.
- 17-Sobral Neto J, Duarte LCA, Bresani JF - Tromboembolismo na cardiopatia chagásica crônica. Estudo antomo-patológico. *Arq Bras Cardiol* 1977 ; 30 (Supl 2): 209.
- 18-Feffeira CS, Lopes ER, Chapadeiro E, Souza WF, Rocha A - Ventriculografia post-mortem na cardiopatia chagásica crônica. Relação anatômica e radiológica. *Arq Bras Cardiol* 1981 ; 36: 165-170.
- 19-Oliveira JMS, Oliveira JAM, Frederique Jr V, Lima Filho DC - Apical aneurysm of Chagas heart disease. *Br Heart J* 1981 ; 46:432437.
- 20-Fernandes SO, Oliveira MSA, Teixeira VPA, Almeida HO - Trombose endocárdica e tipo de lesão vorticilar esquerda em chagásicos crônicos . *Arq Bras Cardiol* 1987; 48: 17-21.
- 21-Fontes VF, Souza JEMR, KonTiann DS, Jatene AD - Avaliação cineangiocardiógráfica da cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol* 1972 ; 25 : 375-381.
- 22-Granzotti JA, Marin Neto JA, Galo Jr L, Mango JC, Rassi A, Amorim DS Contribuição ao estudo do aneurisma da ponta na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol* 1974 ; 27: 477-487.
- 23-Garzon SAC, Lorga AM, Jacob JLB, Greco OT, Nicolau JC et al - A cineangiografia do ventrículo esquerdo na doença de Chagas crônica. Parte I - Aprecliação morfológica do VE e correlação com ECG e RX em 479 indivíduos. *Anais Congresso Internacional Sobre Doença de Chagas, Rio de Janeiro, 1979: 104.*
- 24-Saad EA, Salles Neto M, Pryzytyk RN, Feres JGF, Souza EA, Abrião C- Estudo hemodinâmico e angiográfico. In Cançado JR e Chuster M - *Cardiopatia Chagásica. Fundação Carlos Chagas, Belo Horizonte 1985: 188.*
- 25-Nogueira EA- Avaliação da cavidade ventricular esquerda de pacientes com cardiopatia chagásica crônica pela cineventriculografia. I- tamanho, forma e movimentação global. *Arq Bras Cardiol* 1988 ; 50: 33-42.
- 26-Albanesi F<sup>o</sup> FM, Gomes F<sup>o</sup> JBM- Acometimento da ponta do ventrículo esquerdo na cardiopatia chagásica crônica : aspectos clínicos e ventriculográficos. *Arq Bras Cardiol* 1989 ; 52: 115-120.
- 27-Andrade ZA- Patologia . In : Brener S, Andrade ZA - *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas. 1<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1979: 199.*
- 28-Higginson J, Isaacson C, Simson I - The pathology of cryptogenic heart disease. *Arch Path* 1960 ; 70: 497-507.
- 29-Guimarães AC, Andrade ZA - Miocardiopatia de etiologia obscura : relato antomoclínico de cinco casos. *Hospital* 1962 ; 62 : 1023-1036.
- 30-Rotters FA- Cardiomegalia idiopática. Estudo anatomo-patológico de 21 casos com referenda especial no sistema excito-condutor do coração. Tese Livre-Docência UFBA, Salvador, 1975:20,
- 31-Albanesi F<sup>o</sup> FM - Aneurismas mamilares apical e inferior na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol* 1991 ; 56: 147-149.
- 32-Wanderley Neto J, Torres LDF, Elias DO, Silva ST, Gama HC et al - Aneurisma chagásico do ventrículo esquerdo : aspectos cirúrgicos em 29 casos. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1992 ; 7: 180-185.
- 33-Albanesi F<sup>o</sup> FM, Gomes F<sup>o</sup> JBM - A lesão apical do ventrículo esquerdo na evolução clínica da cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol* 1991 ; 56: 457-463.
- 34-Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Giordano H, Siazere JA et al - M-mode and twodimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. *Circulation* 1980 ; 62 : 787-799.
- 35-Lopes NMP, Moll F<sup>o</sup> J, Albanesi F<sup>o</sup> FM, Benchimol CB, Gomes F<sup>o</sup> JBM- Correlação entre os achados da ecocardiografia bidimensional e a cineventriculografia esquerda na lesão apical do ventrículo esquerdo na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol* 1986 ; 46: 105-113.
- 36-Sones Jr FM, Shirey EK- Cine coronary arteriography. *Mod Conc Cardiovasc Dis* 1962; 31 : 735-738.
- 37-Sociedade Brasileira de Cardiologia - Consenso Brasileiro para o tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 1992 ; 59 (Supl 1) : 1-20.
- 38-Garzon SAC, Lorga AM - Aspectos cineangiocardiógráficos da forma subclínica da doença de Chagas. In Dohmann HJF e Rocha AFC - *Conceitos atuais em cardiologia. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1978: 301*

- 39-Fernandes SO, Oliveira MSA, Texeira VPA, Almeida HO - Trombose endocárdica e tipo de lesão vorticilar em chagásicos crônicos. *Arq Bras Cardiol* 1987 ; 48 : 1722.
- 40-Dias JCP - História natural. In: Cangado JR e Chuster M - *Cardiopatía Chagásica*. Belo Horizonte; 1985: 99.
- 41-Maciel BC, Almeida Fo OC, Schmidt A, Marin Neto JA - Função ventricular na moléstia de Chagas. *Rev SOCESP* 1994 ; 4: 144-151.
- 42-Mady C, Nacruith R - História natural da cardiopatía chagásica crônica : fatores prognósticos. *Rev SOCESP* 1994 ; 4: 124-128.
- 43-El-Khatib NM, Chason JL, Lemer AM - Ventricular aneurysms complicating Coxsackie virus group B, type 1 and 4 murin myocarditis. *Circulation* 1979 ; 59 : 412-416.
- 44-Amato Neto V - Transmissão por transfusão de sangue. *Anais do Congresso Internacional Sobre Doença de Chagas*. Rio de Janeiro, 1979 ; H-20.
- 45- Albanesi Filho FM, Gomes Filho J-BM - O tromboembolismo em pacientes com lesão apical da cardiopatía chagásica crônica. *Rev Port Cardiol*, 1991; 10 : 35 - 42.
- 46- Castagnino HC, Storino R, Milei J, Toranzos F - Aneurismas Ventriculares . In : Storino R e Milei J - *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires , Doyma Argentina SA 9 1994 :503-526.

# LEITURA CRÍTICA DE ARTIGOS CIENTÍFICOS

*Antonio Claudio Lucas da Nóbrega*

## RESUMO

A leitura crítica de artigos científicos publicados permite que o conhecimento e a prática médica sejam continuamente aperfeiçoados. O objetivo deste texto é apresentar alguns conceitos básicos sobre a organização e a estrutura de artigos científicos e, desta forma, instrumentalizar a leitura crítica de publicações periódicas. Os artigos originais são geralmente divididos em seções padronizadas (introdução, metodologia, resultados e discussão), as quais devem apresentar características próprias. De modo geral, um artigo original deve ser atualizado, objetivo e conclusivo.

Palavras-chave: artigo original, estatística, publicação periódica

## **SUMMARY: CRITICAL READING OF SCIENTIFIC ARTICLES**

The critical reading of published scientific articles allows for the continuous improvement of the medical knowledge and practice. The purpose of this text is to present some basic concepts about the organization and structure of scientific articles and therefore, to instrument the critical reading of periodical publications. Original articles are generally divided in standard sections (introduction, methodology, results and discussion), which should present specific characteristics. In general, an original article should be updated, objective and conclusive.

Key-words: original article, statistics, periodical publication

---

Departamento de Fisiologia  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

**Endereço para correspondência:**

Prof. Dr. Antonio C.L. Nóbrega  
Departamento de Fisiologia - Instituto Biomédico - Universidade Federal Fluminense  
Rua Hemani Melo 101  
Niterói, RJ 24210-130  
Tel: 620-0623 r. 209 / 227 - Fax: 620-5266 r. 211 / 714-6821

Recebido:  
Aceito:

## INTRODUÇÃO

O desenvolvimento acelerado da ciência contemporânea aplicada à Medicina gera continuamente novas informações que modificam, ampliam e aprofundam o corpo de conhecimento. Paralelamente, a atuação profissional do médico deve ser constantemente avaliada para que, em face das novas informações disponíveis, práticas tradicionais sejam mantidas ou alternativas mais eficientes e seguras de tratar doenças e promover saúde possam ser implementadas. Neste contexto, a função primordial das publicações científicas é disseminar as informações, para que sejam avaliadas criticamente pela comunidade médica, que as incorporará ou não ao seu corpo de conhecimento. Portanto, um dos pontos-chave deste processo de transdução da informação científica à aplicação médica é a *avaliação crítica de artigos científicos*.

## OBJETIVOS

A qualidade de um artigo depende de vários fatores que vão desde a concepção da idéia do trabalho até o formato final da versão do artigo, submetido para publicação. Assim sendo, este texto não pretende esgotar o tema, mas, ao apresentar alguns conceitos básicos sobre a organização e a estrutura de artigos científicos, tem como objetivo instrumentalizar a leitura crítica de publicações periódicas.

Embora o conteúdo possa parecer elementar e superficial para muitos, acreditamos que o texto possa auxiliar no aperfeiçoamento da capacidade de análise crítica de um artigo científico, levando o leitor interessado a consultar outras referências<sup>(1-4)</sup>. A publicação do International Committee of Medical Journal Editors também conhecido como grupo de Vancouver, onde aconteceu a primeira reunião do grupo em 1978, é particularmente interessante, pois é a terceira edição de um documento produzido por editores de mais de 300 periódicos biomédicos como *American Journal of Cardiology*, *American Journal of Medicine*, *Annals of Internal Medicine*, *Archives of Internal Medicine*, *British Heart Journal*, *British Medical Journal*, *Circulation*, *European Heart Journal*, entre outros. Este documento descreve os requisitos técnicos para os artigos publicados nestes periódicos, incluindo o formato das referências bibliográficas e recomendações sobre qualificação para autoria de artigos científicos.

## TIPOS DE PUBLICAÇÕES EM PERIÓDICOS CIENTÍFICOS

As informações científicas obtidas nos diversos tipos de estudos podem chegar às mãos do leitor na forma de:

resumos em anais de eventos científicos; artigos em revistas periódica ou livros-texto. De modo geral, podemos considerar que, para cada uma destas três formas de publicação, existe uma relação inversa entre volume/detalhamento das informações e tempo de latência, desde a obtenção dos dados até a sua disponibilidade pública. Em outras palavras, os resumos em congressos alcançam a comunidade em poucos meses, embora ofereçam um detalhamento limitado sobre os métodos, resultados e interpretação dos dados. Os livros-texto estão no extremo oposto. Por um lado, cada capítulo de um livro costuma ser o produto de revisões bibliográficas extensas, somadas à experiência do autor e, por esta razão, cumpre o importante papel de divulgar grande volume de informações de forma integrada e contextualizada. Entretanto, estas informações podem levar anos desde a redação da primeira versão do texto até a distribuição do livro. As publicações periódicas, por sua vez, devem divulgar artigos com riqueza de informações suficientes para permitir sua reprodução e levam um período de tempo submissão-publicação intermediário entre os resumos e os livros.

A maioria das publicações periódicas é gerenciada do ponto-de-vista ético-científico por Sociedades ou Associações Científicas, mas costuma ser produzida graficamente por uma editora contratada. Existem vários tipos de publicações periódicas: artigo original; comunicação breve; artigo de revisão; relato de caso; carta ao editor; editorial; nota técnica; ponto-de-vista; relato de experiência; resumo de teses, etc. Cada tipo de publicação tem características próprias, normalmente descritas nas "informações para autores", divulgadas na própria revista pelo menos uma vez por ano. Neste texto, discutimos especificamente o artigo original.

### **Artigo Original**

Grande parte dos periódicos científicos procura destinar suas páginas primordialmente aos artigos originais, os quais descrevem estudos inéditos, sejam eles experimentais ou observacionais. Os artigos originais são normalmente submetidos a publicação por iniciativa dos autores, que devem prepará-lo de acordo com regras divulgadas nas "informações para autores" da revista. Conferir o formato e certificar-se que o mesmo atende às instruções da revista é comumente tarefa de uma secretária executiva, enquanto o exame do conteúdo é realizado por um corpo editorial. Junto à Sociedade responsável pela publicação, existe sempre um Editor (Editor Chefe) coordenando o corpo editorial, muitas vezes auxiliado por Editores Associados ou Editores-de-Seção, os quais selecionam revisores com experiência na área (dois ou três) para emissão de pareceres conforme o trabalho submetido. O Editor, baseado nos pareceres, decide então se o trabalho deve ser: aceito para publicação (pendendo ou não correções); reavaliado

após modificações e repostas à indagações; rejeitado. A comunicação breve (*short communication*), em essência, é o mesmo que um artigo original, exceto pela extensão que deve ser menor. Além disto, este tipo de publicação visa divulgar resultados preliminares. O seu processo de revisão até a publicação costuma ser mais rápido do que o utilizado para o artigo original.

## SEÇÕES DE UM ARTIGO ORIGINAL

As seções que tradicionalmente compõem um artigo original são: introdução, metodologia, resultados, discussão, conclusão e referências bibliográficas. Outras seções complementam o artigo como o resumo, o *abstract* (se o idioma do artigo for outro que não inglês) e os agradecimentos. A seguir, estão descritos os elementos que devem idealmente constar de cada seção de um artigo original.

## ELEMENTOS DAS SEÇÕES DE ARTIGOS ORIGINAIS

### A Introdução

A introdução de um artigo deve conter informações prévias sobre o tema investigado de forma a contextualizar o assunto, apontar lacunas no conhecimento e definir os objetivos do estudo. Todavia, devem ser evitadas revisões extensas da literatura. Uma introdução bem redigida deve despertar o interesse do leitor, conduzi-lo a partir de aspectos mais genéricos do assunto até pontos específicos ainda sem definição e convencê-lo da relevância do estudo, apresentando objetivos claros, bem definidos e alcançáveis.

### A Metodologia

A seção dos métodos deve descrever: as características da amostra (pacientes, animais de experimentação, órgãos isolados, cultura de células, organelas celulares, fragmentos moleculares, etc.); a metodologia dos instrumentos utilizados para quantificação da(s) variável(is); protocolo ou *design* experimental; procedimentos e testes estatísticos. O artigo deve descrever a metodologia utilizada com detalhamento suficiente para permitir a reprodução dos resultados.

### Os Resultados

Os resultados obtidos no estudo devem ser apresentados de forma objetiva. Tabelas e métodos de estatística descritiva com medidas de tendência central e de dispersão são comumente utilizados para descrever os resultados numéricos. Gráficos costumam ser úteis para

ilustrar resultados mais relevantes. A repetição dos resultados, no texto, ou em tabelas e gráficos deve ser evitada.

## A Discussão / Conclusão

Algumas vezes, principalmente quando os resultados são complexos e muitas variáveis são avaliadas, pode ser interessante iniciar a discussão com um breve sumário dos resultados principais. Em seguida, os resultados devem ser comparados com publicações prévias recentes e, após o autor levar em consideração as limitações do estudo, devem ser claramente apresentadas as interpretações e conclusões do trabalho. Idealmente, a discussão deve ainda conter comentários sobre potenciais aplicações práticas e sugestões sobre estudos futuros.

### As Referências Bibliográficas

Nos artigos originais, devem ser evitadas listas exaustivas de referências. Devem ser selecionadas as mais relevantes, evitando-se ultrapassar um total de 30-35 publicações. A preferência deve ser dada àquelas referências envolvendo animais da mesma espécie e artigos mais atuais, embora, algumas vezes, os trabalhos clássicos devam ser citados. Resumos publicados somente devem ser utilizados como referência, quando não houver uma fonte de informação alternativa

## ROTEIRO PARA AVALIAÇÃO DO ARTIGO ORIGINAL

O roteiro apresentado a seguir pode auxiliar na avaliação crítica de um artigo científico, ao destacar pontos-chave de cada seção. Apesar deste questionário não ter sido formalmente validado, pode-se dizer que os artigos com maior número de questões respondidas positivamente atendem a um maior número de condições e, supostamente, constituem artigos de melhor qualidade científica.

### Geral

1 - O artigo está organizado nas devidas seções com os respectivos elementos?

### Introdução

2 - Apresenta o tema com clareza?

3 - Conduz o leitor em direção à questão investigada?

4 - Destaca a hipótese/pergunta a ser respondida?

5 - A hipótese central é realmente original?

6 - Enumera com clareza o(s) objetivo(s)?

### Métodos

7 - Descreve a amostra com informações suficientes?

8 - O número amostral é suficiente para atender o(s) objetivo(s)?

9 - Apresenta detalhadamente as técnicas de mensuração?

10 - Os métodos são capazes de realmente quantificar a variável desejada (validade) e produzem resultados confiáveis/acurados (reprodutibilidade/fidedignidade)?

11 - Esclarece qual o modelo experimental?

12 - Descreve claramente os métodos estatísticos utilizados?

13 - Os métodos estatísticos empregados são adequados ao modelo experimental?

#### **Resultados**

14 - Todos os resultados principais estão apresentados?

15 - Descreve os resultados da(s) análise(s) estatística(s) com clareza?

#### **Discussão**

16 - Os resultados são comparados à literatura vigente?

17 - Utiliza referências com conclusões concordantes e contrárias aos resultados encontrados?

18 - Considera as limitações do estudo na interpretação dos resultados?

19 - Enumera a(s) conclusão(ões) claramente?

20 - Aponta potenciais implicações práticas e sugere estudos futuros?

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O conhecimento das seções de um artigo original e seus elementos essenciais podem auxiliar na sua análise

crítica. Entretanto, deve-se ressaltar que o conhecimento prévio sobre o tema específico é um dos elementos mais importantes para a análise crítica de um artigo. Em suma, a combinação do conhecimento a respeito do assunto investigado e da estrutura de um artigo científico deve permitir uma análise crítica adequada de publicações periódicas.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1 - *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1988, - 108: 258-265/ Br Med J 1988; 296: 401-405.*

2 - *Barras R. Os cientistas Precisam Escrever. São Paulo, Editora TA Queiroz, 1978; p 218.*

3 - *Lakatos EM, Marconi AM. Metodologia do Trabalho Científico. 2ª ed. São Paulo, Editora Atlas, 1987; p 198.*

4 - *Rudio FV Introdução ao Projeto de Pesquisa Científica. 11ª ed. Petrópolis, Editora Vozes, 1986; p 200.*

## NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

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

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

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

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

Todos os originais devem ser enviados à Revista da SOCERJ, Sociedade de cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, Rua Alcindo Guanabara, 24 Sala 1.601, Cinelândia, Rio de Janeiro, RJ, CEP. 20031-130, Tel.: (021) 262-6831, Fax: (021) 220-7730.

Para a publicação dos trabalhos, serão obedecidas, no geral, as normas adotadas pelos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Os trabalhos serão publicados por ordem de aceitação pelo Conselho Editorial e não por ordem de recebimento. Ambas as datas, porém, constarão no pé da primeira página do trabalho na Revista.

O pedido para publicação de trabalho ou outra matéria constantes destas normas, deve ser feito ao Editor em carta anexa, assinada pelo principal autor, constando uma declaração de ter sido obtido o consentimento por escrito dos pacientes submetidos a procedimentos de estudo terapêutico ou por drogas, pela qual o autor (es) assumem inteira responsabilidade. Na mesma carta deve-se especificar à qual Seção da Revista destina-se o trabalho: Trabalhos Originais, Temas de Atualização, Relato de Caso, etc.

Os trabalhos devem ser redigidos em português, de acordo com a ortografia vigente, datilografados ou processados em espaço duplo, em papel ofício ou papel para impressora de computador, margem de 3cm de cada lado, em cima e em baixo, original e duas cópias do texto e figuras, com páginas numeradas em algarismos arábicos: a folha de rosto é a página 1, a do Resumo pág. 2, etc. A Revista receberá trabalhos em inglês procedentes de instituições estrangeiras, a critério do Conselho Editorial.

## Normas para:

1 - Artigo Original - (investigações/procedimentos novos)

1.1 - Folha de Rosto (título em português e em inglês, nome completo dos autores, nome da cidade, nome da instituição onde realizado, três "Palavras chaves" (em português) e "Key words" (em inglês). Nome e endereço do autor responsável para correspondência.

1.2 - Resumo - em português até 300 palavras, constituído de Objetivo, Casuística e Método, Resultado e Conclusão.

1.3 - Summary, versão do resumo em inglês, encimado pelo título também em inglês na mesma ordem do item anterior.

1.4 - Introdução

1.5 - Casuística e Método - exigindo-se descrição de equipamento, método detalhado da pesquisa e análise estatística.

1.6 - Resultados - pode ser por texto, com tabelas ou quadros.

1.7 - Discussão

1.8 - Referências Bibliográficas - numeradas por ordem de citação no texto, de acordo com o Index Medicus. Citar todos os autores pelo sobrenome, seguido das iniciais do nome até 5 autores; mais de 5, citar et al; título do artigo pesquisado, nome da Revista consultada, ano; volume: 1ª - Última página; (se for Suplemento, citar Supl. nº logo após o volume).

1.9 - Estudo Cooperativo: citar o Órgão ou Órgãos organizadores, tema estudado, revista, ano; volume: 1ª - Última página.

1.10 - Livros - Sobrenome e iniciais do(s) autor(es), Título, Edição, Cidade: Casa Editora, Ano: página específica para referência.

1.11 - Capítulo do Livro - Sobrenome e iniciais do(s) autor(es), Título do Capítulo. In: Sobrenome e iniciais do(s) nome(s) do(s) autor(es) eds; Título do Livro, Edição. Cidade; Casa Editora. Ano: Página específica para referência.

1.12 - Tese ou Dissertação - Sobrenome e iniciais do autor. Título, seguido entre parêntese de Tese ou Discertação e grau obtido (Doutor, Mestre), Cidade, Universidade. Ano: Página específica para referência.

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

...

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

1.15- Figuras e tabelas numeradas por ordem no texto em algarismos arábicos. Trabalhos gráficos (ECG, Holter, Teste de Esforço, Hemodinâmicos, etc.) devem ser copiados em xerox com bom contraste e montados em tamanho reduzido, mas que permitam leitura confortável - Desenhos em nanquim, tabelas, quadros, gráficos, cruvas feitos por computador devem ser impressos com bom contraste. Figuras, fotografias, desenhos, não devem ultrapassar a base de 9 x 12 cm e devem ser numerados a lápis no verso, seguindo a ordem no texto, indicado com uma seta superior a posição correta da figura na página. Figuras ou gráficos em cores devem ser discutidos com a Revista, à parte.

1.16 - As legendas das figuras devem ser sucintas e escritas em folha à parte, numeradas de acordo com a ordem do texto ...

2 - Artigos de Atualização - sobre determinados temas, 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 Biosintética e distribuída gratuitamente a todos os Cardiologistas do Brasil, sendo seu conteúdo literário científico propriedade da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro - SOCERJ.

(2agpco3)


**ANGIPRESS**

Atenolol

**25 mg, 50 mg e 100 mg****Comprimidos****FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

Comprimidos 25 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

Comprimidos 50 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

Comprimidos 100 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

**USO ADULTO - VIA ORAL****COMPOSIÇÕES**

Cada comprimido de ANGIPRESS 25 mg contém:

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

Cada comprimido de ANGIPRESS 50 mg contém:

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

Cada comprimido de ANGIPRESS 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:** ANGIPRESS 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, ANGIPRESS 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. ANGIPRESS 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. ANGIPRESS 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 m<sup>2</sup> (normal varia de 100 a 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) não ocorre acúmulo significativo de ANGI PRESS. Pacientes em hemodiálise devem receber dose suplementar após cada sessão de diálise e isto deve ser feito sob supervisão hospitalar, uma vez que quedas acentuadas de pressão sanguínea podem ocorrer.

### SUPERDOSE

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

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

e/ou hipoglicemia.

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

O atenolol pode ser removido da circulação por hemodiálise.

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

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

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

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS-1213.0024

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



(2agdco3)



### ANGIPRESS-CD

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

### USO ADULTO

#### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido 25/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 50/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 100/25 mg contém:

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

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

ANGIPRESS-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, ANGIPRESS-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 ANGIPRESS-CD de acordo com as instruções do seu médico. Não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

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

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

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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

### PRECAUÇÕES

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

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

O produto modifica a taquicardia da hipoglicemia.

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

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

contida no produto raramente causa problemas.

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

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

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

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

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

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

### **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

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

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

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

### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

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

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

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

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

**POSOLOGIA**

Iniciar a terapia com 1 comprimido por dia de ANGIPRESS-CD 50 mg/12,5 mg. Não havendo resposta satisfatória após 15 dias, aumenta-se a dose para 1 comprimido de ANGIPRESS-CD 100 mg/25 mg ao dia. Aumentar-se mais a dose produzirá pouca ou nenhuma diminuição suplementar da pressão arterial, e, quando necessário, pode-se adicionar uma outra droga anti-hipertensiva como, por exemplo, um vasodilatador. Em geral, pacientes idosos e/ou com insuficiência renal grave respondem melhor a doses menores ou a uma freqüência 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 freqüência de administração das doses. O Atenolol sofre excreção renal, portanto pode ser necessário ajuste de dosagem nos casos de insuficiência renal. Acumulação insignificante de Atenolol ocorre até o clearance de creatinina ficar abaixo de 35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (faixa normal de 100-150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). As dosagens máximas recomendadas para pacientes com insuficiência renal são:

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

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

**CONDUTA NA SUPERDOSE**

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

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS-1213.0188

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0011-88

Indústria Brasileira



(4cdrco1)



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

#### **USO ADULTO**

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

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

#### **COMPOSIÇÕES**

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

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

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

#### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

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

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

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

### FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

### FARMACODINÂMICA

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

Em estudos hemodinâmicos, CORDAREX **não** está associado com um efeito inotrópico negativo quando administrado na faixa de dose terapêutica em animais e no homem, mesmo quando co-administrado com 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  $\beta$ -bloqueadores, diuréticos ou inibidores da enzima de conversão.

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

## USO PEDIÁTRICO

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## POSOLOGIA

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

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

A dosagem deve ser ajustada segundo as necessidades do paciente.

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

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

## CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

### CORDAREX 2,5 mg Besilato de Amlodipina

Comprimidos

Biosintética

Contém 20 comprimidos.

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

Composição:

Cada comprimido contém

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

(equivalente a 2,5 mg de Amlodipina base)

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

---

### CORDAREX 5 mg Besilato de Amlodipina

**Comprimidos  
Biosintética**

Contém 10 ou 20 comprimidos.

**USO ADULTO**

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

Composição:

Cada comprimido contém

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

(equivalente a 5 mg de Amlodipina base)

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

---

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

Contém 20 comprimidos.

**USO ADULTO**

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

Composição:

Cada comprimido contém

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

(equivalente a 10 mg de Amlodipina base)

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

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

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

MS-1.1213.0010

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



(4crsco1)



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

## USO ADULTO

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:

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

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

Losartam potássico..... 50 mg  
Excipiente q.s.p. .... 1 comprimido  
(Lactose, talco, Amido de Milho, Dióxido de Silício, Croscarmelose Sódica, Estearato de Magnésio, Polycoat, Dióxido de Titânio, Corante Laca Azul 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 cerebro-vascular ou cardiopatia isquêmica, nos quais o quadro pode se agravar como consequência de uma hipotensão severa.

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

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

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

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

aumentam a eliminação de sódio.

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

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

#### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

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

#### **POSOLOGIA**

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

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

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

#### **CONDUTA NA SUPERDOSE**

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

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

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

---

#### **CORUS 25 mg**

**Losartam**

**Comprimidos revestidos**

**Biosintética**

Contém 14 ou 28 comprimidos.

#### **USO ADULTO**

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam .....25 mg

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

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

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

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

---

#### **CORUS 50 mg**

**Losartam**

**Comprimidos revestidos**

**Biosintética**

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

## USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam .....50 mg

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

MS-1213.0179

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(4crhco1)



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

## USO ADULTO

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

### COMPOSIÇÃO

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

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

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

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

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

### FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

### FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

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

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

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

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

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

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

### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

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

### **POSOLOGIA**

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

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

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

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

### **CONDUTA NA SUPERDOSE**

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

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

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

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

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Conservar longe do calor excessivo e da umidade.

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

#### *Achados laboratoriais*

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

## POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

Comprimidos  
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

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

Comprimidos  
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

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

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

MS - 1.1213.0023

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

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

*Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800-151036*



(cód. 2ephco1)

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

10/25mg e 20/12,5mg

Comprimidos

Uso Adulto

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

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

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de 10/25 mg contém:

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

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

Cada comprimido de 20/12,5 mg contém:

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

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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

### Farmacodinâmica

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

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

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

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

## PRECAUÇÕES

### Hipotensão e desequilíbrio hidro-eletrolítico

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

### Deterioração da Função Renal

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

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

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

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

### Cirurgia/Anestesia

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

### Efeitos Metabólicos e Endócrinos

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

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

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

### Hipersensibilidade/Edema Angioneurótico

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

### Uso na Gravidez

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

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

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

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

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

#### **Lactação**

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

#### **Uso Pediátrico**

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

#### **Uso em Idosos**

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Potássio Sérico**

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

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

#### **Lítio**

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

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

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

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

Pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

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

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

#### **Antiinflamatórios Não Esteróides**

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

### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

Ainda menos comuns foram os seguintes eventos listados por sistema:

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

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

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

**RESPIRATÓRIO**: dispnéia - tosse.

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

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

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

#### **Efeitos Laboratoriais:**

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

### **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**

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

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

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

#### **Hipertensão Arterial**

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

#### **Terapia Diurética Anterior**

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

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

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

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

#### **Laboratórios Biosintética Ltda**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira





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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Opacidades Lenticulares

#### Número de pacientes: 431

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

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

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

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

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

## USO PEDIÁTRICO

A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas.

## USO EM IDOSOS

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

## Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



# Miodaron

## MIODARON

### Amiodarona

## FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos: Embalagem com 20 comprimidos.

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

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

Cada ampola contém:

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

## USO ADULTO

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

. Use este medicamento sempre sob prescrição médica.

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

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

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

#### INDICAÇÕES

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

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

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

### Microdepósitos de córnea; alterações de visão:

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

### Fotossensibilidade

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

### Anormalidades Tireoideanas

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

### Distúrbios Eletrolíticos

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

## ADVERTÊNCIA

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

### Exacerbação de Arritmias

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

### Alterações Hepáticas

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

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Digitálicos

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

### Anticoagulantes

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

## EFEITOS COLATERAIS

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

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

## POSOLOGIA

### Comprimidos

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

### Ampolas

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

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

## Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(cod. Nifelat)

**NIFELAT**

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

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

Cápsulas 10/25 mg - Caixas com 28 unidades.

Cápsulas 20/50 mg - Caixas com 28 unidades.

**COMPOSIÇÃO**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A associação do Atenolol e Nifedipina produz efeitos antianginosos superiores aos

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

## INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial e/ou insuficiência coronariana.

## CONTRA-INDICAÇÕES

Bloqueio aurículo-ventricular de 2º e 3º 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  $\beta$ -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  $\beta_1$  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 cm<sup>2</sup>) a fumantes abstinente durante a noite, resultou em pequenos aumentos na média da frequência cardíaca (até 6 batimentos/minuto), pequenos aumentos na pressão sanguínea sistólica e diminuição no volume de ejeção. As alterações na frequência cardíaca e no volume de ejeção estiveram presentes até 10 dias após a aplicação repetida, tendo sugerido que não houve desenvolvimento de tolerância completa aos efeitos da nicotina. Os efeitos foram menores em magnitude do que os produzidos pela fumaça do cigarro, enquanto que não se observaram alterações na temperatura da pele ou no fluxo sanguíneo, quando comparados com o controle de placebo. Durante a retirada do fumo, foram observados sintomas tais como ansia, irritabilidade, frustração, agressividade, agitação, tensão, ansiedade, sensação de fome, aumento de peso, dificuldade de concentração e distúrbios do sono. Durante ensaios clínicos controlados duplo-cegos contra placebo, a reposição de nicotina com Nicotinell TTS nas primeiras semanas ou meses após se parar de fumar aumentou as chances de êxito na abstinência, com ou sem técnicas de suporte. Há também uma forte tendência na redução dos sintomas de abstinência.

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





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

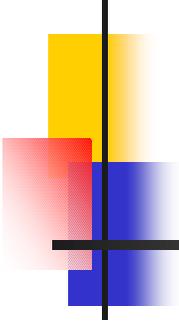
#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

#### Laboratórios Biosintética Ltda.

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





# FEMADE TECNOLOGIA

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

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

Médica

Ensino

Financeira

Comercial



Qualquer dúvida na utilização  
Deste produto favor contactar-nos

Telefone: 556-2149

556-3671

557-3815

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

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

**Solicite uma visita para demonstração**