

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 QUARTERLY

DADOS DE CATALOGAÇÃO

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

1988, 1: 1,2
1989, 2: 1,2,3,4
1990, 3: 1,2,3,4
1991, 4: 1,2,3,4
1992, 5: 1,2,3,4
1993, 6: 1,2,3,4
1994, 7: 1,2,3,4
1995, 8: 1,2,3,4
1996, 9: 1
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 PRESIDENTE, 6

- . MENSAGEM DO EDITOR, 7

- . MENSAGEM DA EDITORA-CONVIDADA, 8

- . NORMAS PARA PUBLICAÇÃO, 9

- . EPIDEMIOLOGIA DA FEBRE REUMÁTICA E O PROGRAMA DE ERRADICAÇÃO E PROFILAXIA DA FEBRE REUMÁTICA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO, 11
Elizabeth de Souza Leão Gracie, Franco Sbaffi

- . PATOGÊNESE DA FEBRE REUMÁTICA, 15
Pathogenesis of fever rheumatic
Roger Abramino Levy, Elisa Martins Neves de Albuquerque

- . CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA FEBRE REUMÁTICA, 20
Diagnostic guidelines rheumatic fever
Flavio Roberto Sztajnbok

- . O LABORATÓRIO NA FASE AGUDA DA FEBRE REUMÁTICA, 26
Laboratory data in rheumatic fever
Alan Eduardo da Silva

- . RECONHECIMENTO DA FEBRE REUMÁTICA SEM CARDITE, 29
Recognition of rheumatic fever without carditis
Blanca Elena Rios Gomes Bica

- . O ECOCARDIOGRAMA NA FEBRE REUMÁTICA, 32
The echodopplercardiography in rheumatic fever
Maria Eliane Campos Magalhães

- . O DIFÍCIL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ATIVIDADE E CARDITE REUMÁTICA, 38
The difficult differential diagnosis between acute rheumatic fever and carditis
Regina Elizabeth Müller

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 Romão 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: Lílian Soares da Costa

Departamento de Arritmias, Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia

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

Departamento de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

Presidente: Leslie de Albuquerque Aloán
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: Lílian Carestiatto
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: Claudia Sessin M. Tavares
Tesoureiro: Álvaro de O. Morgado Filho
Diretor Científico: Marcelo Alves Nogueira

Seção Regional do Leste Fluminense da SOCERJ

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

MENSAGEM DO PRESIDENTE

Iniciamos com este 1º volume de 1996 um novo ciclo na nossa Revista da SOCERJ.

Sabemos do grande desafio que representa resgatar o atraso das nossas edições diante do compromisso firmado de que em curto espaço de tempo estaremos com toda a estrutura de nossa revista modificada.

Esta mudança atinge desde a nova "cara" da revista, agora com coloração menos austera e de formatação mais leve, passando a ter artigos de revisão e atualização, além de artigos originais entremeados com cursos de área específica (bioestatística, por exemplo) e página do exame complementar (ecocardiografia, por exemplo). Haverá algumas vezes números inteiros dedicados a temas específicos da especialidade, como este, o que sem dúvida resultará em uma maior abrangência das diversas áreas da nossa especialidade.

O resultado final da nossa revista ainda não está completamente delineado.

Ela sofrerá mudanças na sua estrutura, de acordo com os influxos recebidos do nosso principal consumidor: **nosso sócio.**

A seção de cartas, que a partir do próximo número estará disponível, será franqueada a todos que apresentarem sugestões e críticas para o seguinte endereço:

Editor da revista da SOCERJ
Rua Voluntários da Pátria, 445 - SL. 218 - Botafogo
Rio de Janeiro - Cep: 22270-000
Telefax = (021) 286 3749 - 266 3761
E mail: Socerj@rio.com.br

Sinceramente, esperamos que vocês gostem.

Denilson Campos de Albuquerque
Presidente da SOCERJ

MENSAGEM DO EDITOR

Caros associados,

Iniciamos a nossa gestão mudando a aparência da nossa *Revista da SOCERJ*, desde a capa, que assume um aspecto menos solene e com informações mais diretas do conteúdo, até a criação de novas sessões, como, por exemplo, a de "Cartas ao Editor", onde teremos um fórum aberto a dúvidas, sugestões e troca de informações com os autores.

Teremos também uma ampla revisão de temas importantes na Cardiologia. Neste número (1/96) e no próximo (2/96), visitaremos a Febre Reumática, patologia que ainda assola os nossos hospitais e consultórios. Para tanto, contamos com a organização da Dra. Maria Eliane Campos Magalhães, Editora Convidada para estes números.

Esperamos que todos aproveitem a Revista da SOCERJ e dêem sugestões para que possamos melhorá-la.

César Cardoso de Oliveira
Editor

MENSAGEM EDITORA CONVIDADA

A Febre Reumática continua sendo a principal causa de cardiopatia nas crianças em idade escolar e adolescentes, nos países em desenvolvimento. Esta doença tem sido historicamente associada à baixa condição sócio-econômica da população e cuidados médicos inadequados. São constatações inquietantes porque sabemos ser a Febre Reumática, dentre as doenças cardíacas, a mais passível de prevenção.

Diagnosticar adequadamente subentende conhecer melhor os diversos modos de apresentação desta doença, objetivando aplicar o tratamento correto, reduzindo as chances de recidiva e assegurando a prevenção. Este desafio deve combinar ação médica com a implementação de programas sociais, conforme demonstram as estatísticas em alguns países onde a prevalência da Febre Reumática declinou após a adoção dessas medidas.

É com imensa satisfação que dedicamos dois volumes da Revista da SOCERJ ao tema em questão, no sentido de atualizar os leitores neste assunto tão oportuno.

É nosso propósito que o leitor tenha acesso às informações de profissionais, de uma equipe multidisciplinar que compõe o Grupo de Trabalho sobre Doença Reumática, ligado ao Programa de Erradicação e Profilaxia da Febre Reumática no Estado do Rio de Janeiro, e que representa vários centros de referência no atendimento desta doença.

Esta publicação não seria possível sem a contribuição valiosa de todos que se envolveram e aceitaram o convite para a elaboração desta Revista. Almejamos que as informações aqui veiculadas, de forma atualizada, possam ser úteis a todos.

Muito obrigado.

Maria Eliane Campos Magalhães
Editora Convidada

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A Revista da SOCERJ é o 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 submetidos à análise pelo Conselho Editorial, reservando-se a Revista da SOCERJ o direito de recusar a matéria considerada insuficiente pelo Conselho ou que vá contra os 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 Voluntários da Pátria, 445 Sl. 218, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, CEP. 22270-000, Telefax: (021) 266-3761 ou 286-3749.

Para a publicação dos trabalhos, serão obedecidas, no geral, as normas adotadas pelos Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Não serão aceitos trabalhos para publicação múltipla (várias revistas), exceto os escritos ou publicados em outro idioma.

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 (s) autor (es) assumem inteira responsabilidade. Na mesma carta deve-se especificar a 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 branco, ofício ou A4 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 pag. 2, etc. Deverá ser enviado um

disquete de 3.5 com um 1.44 mega bytes do trabalho, em word 4.0 para windows. A Revista receberá trabalhos em inglês ou espanhol 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 6 autores; mais de 6, 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 de Livro - Sobrenome e iniciais do(s) autor(es), Título do Capítulo. In: Sobrenome e iniciais do(s) nome(s) do(s) autor(es) eds; Título do Livro,

Edição. Cidade; Casa Editora. Ano: Página específica para referência.

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

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

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

1.15 - Figuras e tabelas numeradas por ordem no texto em algarismos arábicos. Trabalhos gráficos (ECG, Holter, Teste de Esforço, Hemodinâmicos, etc.) devem ser copiados em xerox com bom contraste e montados em tamanho reduzido, mas que permitam leitura confortável - Desenhos em nanquim, tabelas, quadros, gráficos, curvas feitos por computador devem ser impressos com bom contraste. Figuras, fotografias, desenhos não devem ultrapassar a base de 9 x 12 cm e devem ser numerados a lápis no verso, seguindo a ordem no texto, 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. As fotografias devem ser entregues em papel brilhoso.

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

2 - Artigos de Atualização - sobre determinados tema, experiência atual própria e da literatura atual, bibliografia de acordo com as normas.

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

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

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

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

7 - Noticiário - Notícias sucintas sobre Curso, Simpósios, Reuniões etc., com as datas - máximo de 60 palavras.

Todos os trabalhos, artigos de atualização e matérias publicados pela Revista da SOCERJ são de responsabilidade exclusiva de seus autores, bem como os conceitos neles emitidos.

EPIDEMIOLOGIA DE FEBRE REUMÁTICA E O PROGRAMA DE ERRADICAÇÃO E PROFILAXIA DE FEBRE REUMÁTICA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Elizabeth de Souza Leão Gracie

Profª Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Membro do Deptº de Cardiologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria

Membro do Comitê de Cardiologia Pediátrica da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro

Coordenadora do Programa de Erradicação e Profilaxia da Febre Reumática no Estado do Rio de Janeiro

Franco Sbaffi

Coordenador do Programa de Erradicação e Profilaxia da Febre Reumática no Estado do Rio de Janeiro

Membro do Comitê de Cardiologia Pediátrica da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro

Chefe do Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital Geral de Bonsucesso Cardiologista Pediátrico da CARPE.

Comitê de Cardiologia Pediátrica da SOPERJ

Endereço para correspondência:

Dra. Elizabeth de Souza Leão Gracie

Rua Paissandu, 93/604 - Flamengo

CEP.: 22210-080 - Rio de Janeiro /RJ

Recebido: 21.10.96

Aceito: 24.10.96

A Febre Reumática é uma doença de distribuição universal porém não homogênea. No decorrer deste século tem havido uma diminuição de sua incidência nos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, por exemplo, o declínio desta doença pode ser constatado através dos dados de companhias de seguro, segundo os quais, em 1944, a Febre Reumática era a principal causa de morte de pessoas entre 5 e 20 anos de idade. A partir daí tem-se visto uma diminuição constante da doença: a incidência entre as forças armadas americanas na Segunda Guerra Mundial era apenas um décimo da encontrada na Primeira Guerra Mundial. Esta diminuição é atribuída a maiores conhecimentos sobre a doença, uma melhor qualidade de vida, melhores serviços de medicina e saúde e ao advento dos antibióticos, especificamente ao da penicilina. Hoje calcula-se que sua incidência nos EEUU é de 0,5 casos/100.000 indivíduos entre 4 e 18 anos de idade. Verifica-se que a Febre Reumática está praticamente erradicada nos países desenvolvidos, mas continua grassando nos países em desenvolvimento. Encontramos uma alta incidência nos países asiáticos (120/100.000 indivíduos), africanos, da América do Sul e, ainda, nos países mediterrâneos europeus como a antiga Iugoslávia, o sul da Itália, Espanha e Portugal. No entanto, em alguns países como a Costa Rica, Cuba e Chile, uma simples melhora na adequação do sistema de saúde demonstrou que, mesmo sem grandes investimentos, foi possível controlar a doença através de medidas que constituíam, essencialmente, em controlar as infecções estreptocócicas pelo reconhecimento dos pacientes susceptíveis (prevenção primária), além do controle dos já portadores através de medidas estritas de profilaxia secundária - o cadastramento dos pacientes e seu seguimento rígido. Desta forma conseguiu-se reduzir dramaticamente as seqüelas cardíacas nestas crianças e, através da profilaxia primária, praticamente extinguiu a doença nos países acima mencionados.

No Brasil não existem, infelizmente, estatísticas confiáveis sobre o número de portadores da Febre Reumática, porém sabe-se que a sua prevalência é alta. Como prova disto, temos o dado impressionante de que 8.000 cirurgias cardíacas, devidas a seqüelas da Febre Reumática, são realizadas por ano, somente pelo SUS. As principais causas desta situação catastrófica podem ser resumidas no grande contingente da população infantil e famílias de baixa renda vivendo em condições de super povoação, onde as afecções respiratórias desempenham um importante papel de morbi-mortalidade. É com pesar que temos que assinalar a nítida inadequação da rede assistencial tanto qualitativa como quantitativa, bem como a falta de uma política de saúde unificada entre os governos Federal, Estadual e Municipal.

Daí nasceu a idéia pioneira para o combate desta situação, tendo como grandes incentivadores o Dr. Aloisio Achutti, do Rio Grande do Sul, e a Dra. Rachel Snitcowsky, de São Paulo. A partir desta semente, um grupo de médicos no Rio de Janeiro, pertencentes ao Comitê de Cardiologia Pediátrica da SOPERJ, aos quais mais tarde associar-se-ão membros do Comitê de Reumatologia Pediátrica, decidiu formar um Grupo de Trabalho visando, dentro do possível, cadastrar os doentes portadores de Febre Reumática no Rio de Janeiro. Vários grupos foram formados nos hospitais públicos, subordinados a este Grupo de Trabalho cuja coordenação geral ficou sediada no Hospital Geral de Bonsucesso, tendo como coordenador o Dr. Franco Sbaffi e no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da UFRJ, sob coordenação da Dra. Elizabeth de Souza Leão Gracie.

Depois os hospitais foram divididos pelas diversas Áreas Programáticas (Aps), sendo que a AP-1 ficou no Hospital dos Servidores do Estado; a AP-2 (Sul), no Instituto de Cardiologia Aloisio de Castro (IECAC), no Hospital da Lagoa, no Instituto Fernandes Figueira e no Hospital de Cardiologia de Laranjeiras; a AP-2 (Norte), no Hospital Jesus e no Hospital Universitário Pedro Ernesto; a AP-3.1, no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) e no Hospital Geral de Bonsucesso; a AP-3.2, no Hospital Saigado Filho e no Hospital Piedade.

O objetivo geral do grupo foi criar condições para uma melhor abordagem da Febre Reumática, inicialmente no município do Rio de Janeiro, tanto no seu aspecto médico-hospitalar como no aspecto de ensino e pesquisa, levando em conta a realidade sócio-econômica da população assistida e a organização da rede de assistência pública.

A finalidade específica consistia em:

1. Reduzir a incidência da febre reumática através do estímulo à profilaxia primária;
2. Reduzir a recorrência e gravidade das seqüelas cardíacas através de um rígido controle da profilaxia secundária;
3. Aumentar a sensibilidade da rede pública para captação dos pacientes;
4. Estruturar a rede de assistência para um atendimento adequado em todos os níveis;
5. Criar condições para capacitação de recursos humanos, priorizando as necessidades do projeto;
6. Criar condições para pesquisa priorizando as necessidades do projeto;
7. Reduzir naturalmente os vultuosos recursos gastos notadamente nas seqüelas cardíacas da Febre Reumática (internações e cirurgias cardíacas).

Para alcançar os objetivos acima assinalados, o Grupo tenta sensibilizar e demonstrar aos médicos dos postos de saúde, responsáveis pelo atendimento primário à população infantil, através de cursos e jornadas de atualização, a importância das faringo-amigdalites estreptocóccicas e seu tratamento correto. Foi apresentado um trabalho no Congresso Mundial de Pediatria, no Rio de Janeiro, em 1992, pelos médicos da Costa Rica, que demonstrava existir um alto índice de abandono do tratamento quando usado antibiótico/terapia oral nestas situações, sendo, portanto, a Penicilina Benzatina o agente de escolha (profilaxia primária). Temos verificado que em nosso meio, por diversas razões, o uso deste medicamento vem sofrendo uma acentuada diminuição, o que é lastimável, já que qualquer antibiótico oral é de custo mais elevado e tem que ser usado pelo menos durante 10 dias, enquanto apenas uma aplicação de Penicilina Benzatina é suficiente para erradicar a infecção estreptocóccica.

No entanto, o Grupo tenta levar aos mesmos profissionais da rede pública o conhecimento do diagnóstico diferencial das manifestações articulares da Febre Reumática, já que freqüentemente são diagnosticadas como portadores de Febre Reumática crianças com artrites de outras etiologias ou, então, crianças realmente com artrites causadas pela Febre Reumática são erroneamente diagnosticadas. Quando finalmente estas crianças chegam aos Centros de Referência (atendimento terciário), devido aos diagnósticos e tratamentos iniciais errôneos, torna-se freqüentemente difícil o estabelecimento do diagnóstico correto.

Muito mais fácil é o reconhecimento das manifestações cardíacas e neurológicas (Coréia de Sydenham) que já são, geralmente, manifestações tardias de um surto inicial que passou despercebido.

O Grupo também tem propiciado reuniões destinadas às crianças portadoras de Febre Reumática e às suas famílias, em que são apresentados espetáculos teatrais e lúdicos com finalidades educacionais. Já foram realizadas encenações no Hospital Geral de Bonsucesso, no IPPMG, no HSE, no IECAC, no Hospital Universitário Pedro Ernesto, bem como uma jornada científica no Hospital de Cardiologia de Laranjeiras.

Assim, o plano do programa consiste essencialmente no atendimento primário às crianças nos postos de saúde, onde ocorreria a prevenção primária da Febre Reumática através do tratamento correto das estreptocóccicas (nível primário).

Já nos hospitais com ambulatórios de pediatria, seriam, então, triados os casos encaminhados como prováveis portadores da Febre Reumática, seja na sua forma articular, cardíaca ou neurológica (nível secundário).

Os casos suspeitos ou comprovados de Febre Reumática seriam, então, encaminhados aos Centros

de Referência acima mencionados (nível terciário), para confirmação da sua doença através de exames laboratoriais específicos e métodos diagnósticos não-invasivos, tais como a ecoDopplercardiografia bidimensional.

Nestes Centros, então, os pacientes, uma vez comprovado serem portadores de Febre Reumática, seriam cadastrados e entrariam no programa de profilaxia da Febre Reumática.

Estes pacientes receberiam um Cartão de Identificação, em que constaria nome, filiação, idade, hospital de origem, diagnóstico, tratamento (obrigatoriamente Penicilina Benzatina de 15 em 15 dias, nos primeiros dois anos da doença, e, se não houver recidiva, nos anos seguintes, de 21 em 21 dias até, pelo menos, os 18 anos de idade. Eventualmente cardiotônicos, diuréticos, antiinflamatórios hormonais, etc) e plano terapêutico futuro. Com este cartão seriam devolvidos aos seus hospitais de origem onde seria controlado o seu tratamento. Conforme a gravidade de cada caso, poderiam ter consultas periódicas marcadas nos Centros de Referência.

Em resumo, o programa de erradicação e profilaxia da Febre Reumática no Rio de Janeiro consiste em:

1ª Uma Coordenação Central: a quem cabe supervisionar a implantação do projeto; elaborar folhetos, cartões de identificação, cartazes, fichas de notificação, sistemas de computação e outros impressos; uniformizar a coleta de dados e padronizar normas e condutas. Finalmente, supervisionar e controlar a divulgação do problema da Febre Reumática nos meios médico, paramédico e entre a população em geral.

2ª Coordenação Regional: supervisionar a implantação do projeto na sua área programática, buscando soluções próprias de acordo com a realidade da região; identificar todas as portas de entrada da área e estimular a profilaxia primária e o encaminhamento dos suspeitos aos Centros de Referência. Facilitar o acesso da criança portadora de Febre Reumática à Penicilina Benzatina, bem como o controle inicial da profilaxia secundária.

3ª Unidades de Porta de Entrada: deverão rastrear os casos suspeitos de faringoamigdalites estreptocóccicas e tratá-los precocemente (profilaxia primária), aplicando Penicilina Benzatina; rastrear os casos suspeitos de Febre Reumática e encaminhá-los ao Centro de Referência da área; controlar a profilaxia secundária dos pacientes diagnosticados nos Centros de Referência devolvidos a eles com diagnóstico firmado (profilaxia secundária).

4ª Unidades de Centro de Referência: espera-se que mantenham um ambulatório diário para atender,

sem agendamento prévio, os casos referidos e tenham leitos disponíveis para internação de casos graves, necessitando de tratamento intensivo e/ou seqüência de exames complementares e, eventualmente, cirurgia. Confirmar ou descartar os casos suspeitos e introduzir os confirmados no sistema do programa; preencher fichas de notificação de Febre Reumática e mensalmente encaminhar estas fichas à SOCERJ para elaboração estatística. Preencher o Cartão de Identificação do reumático com o esquema da profilaxia secundária. Manter rígida vigilância sobre os faltosos, identificando os que abandonam o tratamento e solicitando seu retorno imediato para dar continuidade ao tratamento. Também caberá aos Centros de Referência capacitar tecnicamente os profissionais da saúde com a realização de um programa de aperfeiçoamento e ensino continuado, bem como estimular trabalhos científicos sobre a Febre Reumática priorizando os objetivos deste projeto.

A elaboração deste projeto consumiu muitas horas de trabalho e pesquisa por parte dos componentes do Grupo de Trabalho da Febre Reumática. Será que valeu a pena...? Será que vai funcionar...? A resposta a estas perguntas só poderá ser dada pela acolhida que este programa receber de todos os pediatras do nosso Estado. Contamos atualmente com a inestimável colaboração da Secretaria Estadual de Saúde que promoverá, no dia 22 de outubro, o primeiro Fórum sobre a Febre Reumática, em que foram convidados representantes das Secretarias de Saúde

de todos os municípios do Estado do Rio de Janeiro. O objetivo do Grupo é firmar o funcionamento inicial eficiente e eficaz do programa no município do Rio de Janeiro, onde já estão delineados todos os passos necessários à implantação do projeto, muitos dos quais já se encontram em funcionamento. Depois da realização do Fórum nossa esperança é ver o programa implantado em todo o Estado do Rio de Janeiro.

Já existe um programa em Brasília denominado a Liga da Febre Reumática, vinculado ao Ministério da Saúde. Este programa foi iniciado pela Dra. Rachel Snitcowsky que, infelizmente, faleceu há pouco tempo e cujo desaparecimento foi uma perda inestimável para a cardiologia pediátrica do país. Os objetivos da Liga são os mesmos preconizados pelo Grupo de Trabalho do Rio de Janeiro. No último Congresso Brasileiro de Cardiologia, realizado em Salvador, em 1996, a Sociedade Brasileira de Cardiologia e a Sociedade Brasileira de Pediatria indicaram o nome do Dr. Franco Sbaffi para ocupar o lugar da Dra. Rachel Snitcowsky. Se o trabalho da Liga conseguir implantar um programa parecido com o do Rio de Janeiro, adaptando-o às necessidades das diversas regiões do Brasil, poderemos ter a esperança de vislumbrar um futuro no qual o Brasil ver-se-á livre do flagelo da Febre Reumática, que, no momento atual, constitui um verdadeiro problema de Saúde Pública.

PATOGÊNESE DA FEBRE REUMÁTICA

Roger Abramino Levy* e Elisa Martins Neves de Albuquerque**
Rio de Janeiro

RESUMO

Os autores comentam que, para o surgimento da febre reumática, seria necessário, além do agente etiológico (streptococcus beta-hemolítico do grupo A), outros fatores ligados ao hospedeiro que influenciassem a resposta imunológica do indivíduo. A hipótese da susceptibilidade genética e da teoria do mimetismo molecular, entre outros, pela qual determinados anticorpos reagiriam contra proteínas cardíacas, seria uma das explicações para o mecanismo patogênico desta doença. No futuro, a descoberta de um marcador genético poderá identificar populações de risco, propiciando o desenvolvimento de uma vacina antiestreptocócica que, sem dúvida, modificará a história natural da febre reumática.

Palavras-chave: febre reumática, cardite, mimetismo molecular

SUMMARY: PATHOGENESIS OF FEVER RHEUMATIC

The authors discourse that rheumatic fever development is related not only to the infection with specific bacteria (Streptococcus beta-hemolytic), but also to the specific host immune response to this agent. Genetic susceptibility and molecular mimetism among others theories, explain one of the possible pathogenic mechanisms involved, which is related to cross reactions of some antibodies with myocardial proteins, leading to subsequent tissue inflammation and carditis. The identification of specific genetic markers of individual susceptibility would allow the development of a anti-streptococcus vaccine which could in turn change the natural course of the disease.

key-words: rheumatic fever, carditis, molecular mimetry

Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Ciências Médicas
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

* Professor Adjunto de Reumatologia da UERJ

** Coordenadora da Disciplina de Reumatologia da UERJ

Endereço para correspondência:

Rua Voluntários da Pátria 445/1402 - Botafogo
Rio de Janeiro/RJ - CEP: 22270-000

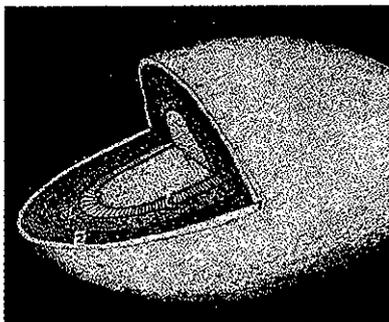
Recebido: 10.09.96

Aceito: 15.10.96

A Febre Reumática (FR) ocorre em 0,5 a 3% dos pacientes que tiveram uma faringite estreptocócica. Observações de que a via de entrada teria que ser a orofaringe e de que havia cepas com maior probabilidade de levar à doença, quando encaradas do ponto de vista imunológico, serviram como indicadores de que haveria um mecanismo de apresentação antigênica diferencial envolvido. Alguns estudos epidemiológicos demonstraram, no final da década de 50, que possivelmente haveria fatores genéticos influenciando a resposta imune ao estreptococo e, conseqüentemente, a susceptibilidade à FR⁽¹⁾.

CEPAS REUMATOGÊNICAS

A relação etiológica com o estreptococo do Grupo A já era amplamente reconhecida, porém várias questões sobre a patogenia da FR permaneciam obscuras. Observou-se que apenas determinada cepa do estreptococo era capaz de levar ao desenvolvimento da FR. Foram isoladas cepas de estreptococos que eram mais freqüentemente relacionadas com os surtos de FR e que foram, por isso, denominadas de cepas reumatogênicas. Os sorotipos isolados com maior freqüência em epidemias foram os M 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19 e 24. Alguns destes formam colônias mucóides em culturas, o que é característico de germens encapsulados patogênicos. Este comportamento pode ser conseqüência da maior resistência à fagocitose ou devido aos mecanismos de degradação que os acompanham⁽²⁾. Algumas cepas comumente relacionadas com infecção de orofaringe, como os tipos M 12, 2 e 4, não estão relacionadas com a indução de FR. Nenhuma característica imunológica ou bioquímica conhecida tem sido especificamente relacionada com a capacidade reumatogênica do estreptococo. No entanto, a virulência de uma cepa individual está relacionada com a presença da proteína M e da cápsula de hialuronidase.



- 1- Cápsula
- 2- Camada externa
- 3- Camada média
- 4- Camada interna
- 5- Membrana
- 6- Protoplasto

Figura 1 - Esquema representativo do estreptococo B-hemolítico do grupo A

TABELA 1 - REAÇÕES CRUZADAS ENTRE VÁRIOS COMPONENTES DO ESTREPTOCOCO DO GRUPO A E TECIDOS HUMANOS AUTÓLOGOS DO HOSPEDEIRO

COMPONENTE ANTIGÊNICO DO ESTREPTOCOCO	TECIDO HUMANO C/ REAÇÃO CRUZADA
PAREDE CELULAR E MEMBRANAS MEMBRANA PLASMÁTICA POLISSACARÍDEOS E GLICOPROTEÍNAS MEMBRANAS CELULARES	MIOCÁRDIO MIOCÁRDIO E MB CELULAR VALVAS CARDÍACAS COMPONENTES CITOPLASMÁTICOS NÚCLEO CAUDAL E SUBTALÂMICO
MEMBRANAS PROTEÍNA M	MIOSINA CARDÍACA MIOSINA CARDÍACA E MB DO SARCOLEMA DO CORAÇÃO

MECANISMO PATOGENICO

Os fatores individuais da patogênese da cardite reumática estão relacionados com a semelhança entre certos epítomos da proteína M estreptocócica com a miosina cardíaca e a membrana do sarcolema. Na década de 70, um anticorpo reativo contra proteínas cardíacas foi caracterizado em pacientes com FR, cuja atividade era absorvida pelas membranas de estreptococo do Grupo A⁽³⁾. No início dos anos 80, George do Reis e Marcello Barcinski, então no Instituto de Biofísica da UFRJ, propuseram uma hipótese de mecanismo patogênico para FR por mimetismo molecular entre as estruturas do estreptococo e a célula cardíaca⁽⁴⁾. Com a demonstração da forma de apresentação antigênica, através da via de superantígenos, ficou clara a participação de células T como amplificadores ativos do processo de mimetismo molecular. A proteína M pode agir como um superantígeno, estimulando uma subpopulação de células T com especificidade para superantígenos⁽⁵⁾. As células T CD4+ predominam no infiltrado das válvulas cardíacas removidas cirurgicamente⁽⁶⁾. Além disso, também observou-se a persistência de anticorpos reativos contra carboidratos do estreptococo do grupo A, no soro de pacientes com doença cardíaca crônica; estes anticorpos permanecem circulando anos após o episódio agudo de FR⁽⁷⁾. Esses mesmos autores notaram que, após a remoção cirúrgica das válvulas afetadas, os níveis séricos de anticorpos reativos contra carboidratos eram reduzidos. Essas observações sugerem que a resposta imune de um paciente, originalmente dirigida contra um polissacarídeo específico de estreptococo, foi substituída por uma resposta cruzada contra glicoproteínas da própria válvula, o que reforça ainda mais o papel fundamental do mimetismo molecular na patogênese da doença valvular cardíaca. Esta reação cruzada entre compo-

entes do estreptococo e tecidos autólogos, quando persiste por vários anos, pode promover no hospedeiro um estado de tolerância parcial a componentes estreptocócicos, facilitando assim a ocorrência de infecções subclínicas de repetição da orofaringe, com repetidas exposições aos antígenos estreptocócicos. Semelhante ao mecanismo da lesão cardíaca em crianças com coréia de Sydenham, ocorre uma reação cruzada entre componentes estreptocócicos do grupo A e antígenos citoplasmáticos de neurônios humanos dos núcleos caudado e subtalâmico. Esta atividade de reconhecimento de proteínas neuronais foi passível de reabsorção completa por proteínas estreptocócicas altamente purificadas. Da mesma forma que a lesão

cardíaca, a gravidade da coréia está relacionada aos níveis séricos de anticorpos ⁽⁸⁾. A reatividade cruzada entre a miosina cardíaca e os componentes da membrana estreptocócica foi observada tanto com anticorpos monoclonais quanto com policlonais. O reconhecimento cruzado dos anticorpos monoclonais comprova a semelhança entre os epítomos. A identificação molecular da exata seqüência reconhecida é de extrema importância na tentativa de desenvolver uma vacina. Se for administrada a seqüência de aminoácidos bacteriana homóloga à miosina cardíaca humana, possivelmente ocorrerá indução ou exacerbação de FR ⁽⁹⁻¹⁰⁾.

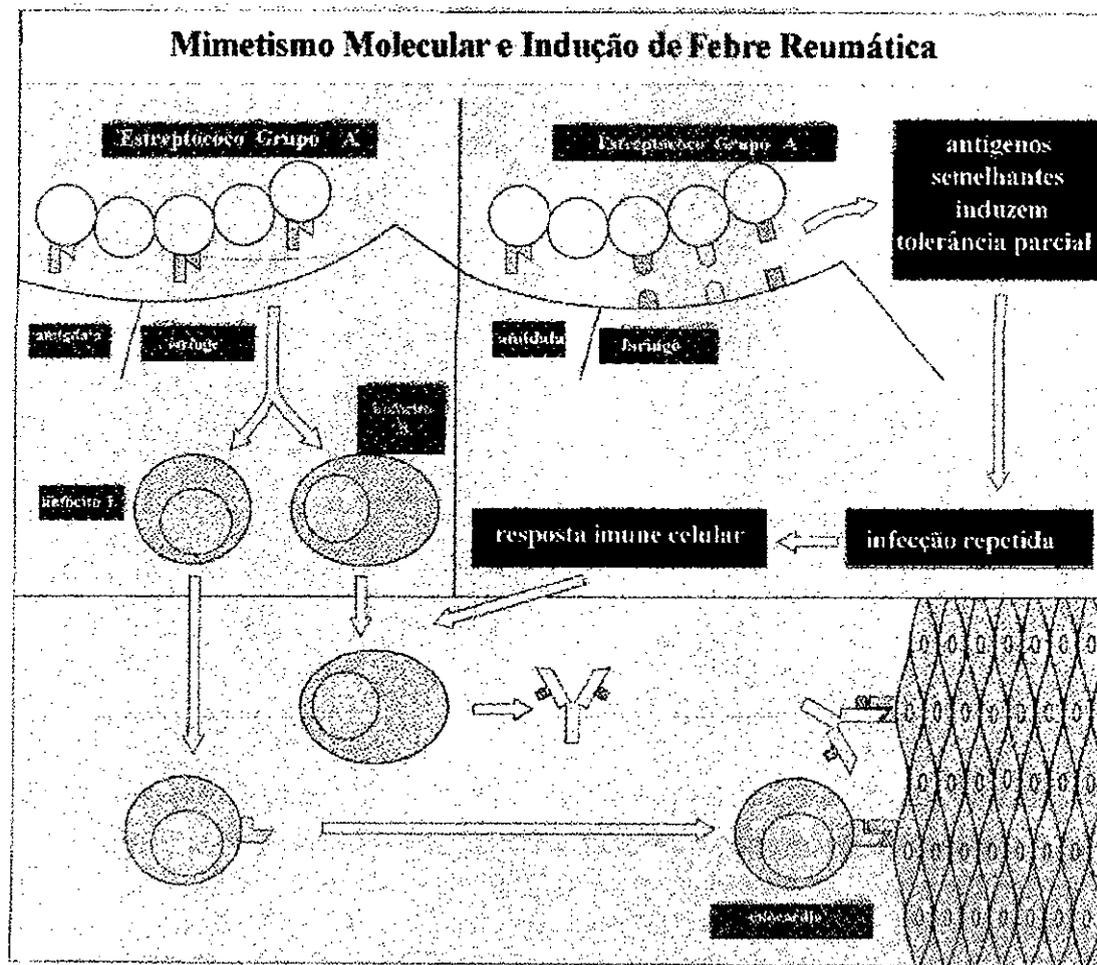


Figura 2 - Possíveis mecanismos pelos quais o mimetismo molecular poderia induzir a Febre Reumática: à esq é mostrada uma infecção de orofaringe pelo estreptococo do grupo A, sensibilizando tanto os linfócitos B, levando-os a uma resposta humoral e produção de anticorpos, quanto os linfócitos T, originando uma resposta imune celular. Ambas são dirigidas contra os epítomos do estreptococo que dão reação cruzada com tecidos autólogos tais como o coração. À direita, é mostrado um mecanismo alternativo onde a semelhança dos antígenos entre o estreptococo e vários tecidos autólogos humanos permite que exista um estado de tolerância parcial. Por sua vez, isto diminui a resposta imune efetiva do hospedeiro e estabelece o estágio para uma série de infecções repetidas pelo estreptococo do grupo A, eventualmente produzindo doença cardíaca reumática através dos mecanismos diretos de reação cruzada. (adaptado de Williams RC, JR. Am J Med 1983; 75:727-30)

PERSISTÊNCIA DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Após o episódio agudo de FR, se o paciente for tratado apropriadamente com anti-inflamatórios, como salicilatos e/ou corticoesteróides e profilaxia adequada com penicilina, pode ocorrer uma remissão completa. Em vários pacientes, com o tratamento profilático, não ocorrerão recorrências. Em alguns casos, porém, apesar da profilaxia adequada, ocorrem episódios de atividade de FR, mesmo na ausência de colônias de estrepto-cocos B-hemolíticos na orofaringe. Estes pacientes apresentam surtos de artralgias, febre baixa e às vezes nódulos subcutâneos e coréia (que pode passar despercebida). Acompanhando este quadro clínico ocorre uma elevação da velocidade de sedimentação de hemácias e da proteína C reativa. Apesar destes pacientes representarem uma minoria (5 a 10%), é intrigante a questão de qual é o indutor do estímulo inflamatório, desde que o agente bacteriano já não se encontre mais presente. Uma explicação seria a permanência de antígenos não digeridos em tecidos conectivos ou a presença de RNA mensageiro em células do sistema fagocítico-mononuclear com capacidade de apresentar e reapresentar antígenos às células B e T ⁽¹¹⁻¹²⁾.

SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA

Não há na literatura um consenso de quais os antígenos de HLA classe II têm relação com a FR. Em um estudo notou-se a relação entre HLA-DR4 em caucasianos e DR2 em negros ⁽¹³⁾. O grupo do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo descreveu inicialmente uma associação com HLA-DR7 e DR53 ⁽¹⁴⁾. Mais recentemente, utilizando técnicas de biologia molecular, este grupo confirmou esta associação, demonstrando a clara relação com o loci DRB, embora não tenha sido possível encontrar uma relação com um determinado alelo ou uma seqüência específica ⁽¹⁵⁾. Também foi descrita uma relação entre marcadores genéticos de célula B, definido pelo anticorpo monoclonal chamado de D8/17, encontrados em cerca de 100% dos pacientes com FR ou doença valvular reumática ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. As associações foram vistas tanto com antisoros humanos como com anticorpos monoclonais, preparados contra marcadores específicos de células B de pacientes com FR; estes marcadores não foram encontrados em controles normais ⁽¹⁸⁾. A natureza exata deste marcador e a análise paralela dos perfis de HLA classe I e II não demonstraram uma relação direta.

Uma série de evidências sugere que em FR ocorra uma resposta imunológica anormal tanto a nível celular

quanto humoral e que os antígenos estreptocócicos reagem cruzadamente com componentes do hospedeiro. Obviamente esta resposta imune aberrante está ligada a fatores genéticos. Com o anticorpo monoclonal D8/17, foi possível identificar 90 a 100% dos pacientes com FR de 5 etnias diferentes ⁽¹⁹⁾. Estes autores sugerem que este marcador seja herdado de uma forma autossômica recessiva. A identificação deste marcador tem grande importância do ponto de vista epidemiológico, desde que possa identificar a população com maior risco de susceptibilidade à FR, sendo este o grupo que deveria ser vacinado, uma vez disponível a vacina anti-estreptocócica. No modelo experimental introduzido por Dos Reis e Barcinski, as células do camundongo injetado com antígenos estreptocócicos retêm a capacidade de induzir o aparecimento de lesões cardíacas, uma vez transferidas para recipientes singeneicos ⁽²⁰⁾. Os autores também relatam que os macrófagos pulsados com antígenos estreptocócicos foram capazes de induzir lesão cardíaca e elevar a atividade de CPK em recipientes singeneicos. Este modelo evidencia a importância dos macrófagos na seleção dos determinantes antigênicos que vão ter reação cruzada com estruturas cardíacas: Admitindo-se a existência desta restrição ou processamento antigênico seletivo, fica claro que deve haver participação de moléculas de HLA classe I ou II. A determinação desta relação depende do desenvolvimento das técnicas de biologia molecular, para a subtipagem das moléculas de HLA-DR ou uma definição mais detalhada dos aloantígenos de células B.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Taranta A, Torosday S, Matrakos JD, Jefier W, Uchida I. Rheumatic fever in monozygotic and dizygotic twis. *Circulation* 1959; 20: 778
- 2 - Bisno AL. Goup A streptococcal infection and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991; 325: 783-793.
- 3 - Zabrieskie JB, Hsu KC, Segal BC. Heart-reactive antibody associated with reactive fever: characterization and diagnostic significance. *Clin Exp Immunol* 1970; 7: 147-159.
- 4 - Dos Reis GA, Barcinski MA. Role of macrophage-dependent determinant selection in induction phase of streptococcal carditis. *Lancet* 1980; 2: 777-779.
- 5 - Tomai M, Kotb M, Majumdar G, et al. Superantigens of M protein. *J Exp Med* 1990, 172: 359-362.

- 6 - Raizada V, Williams RC, Chopra, et al. Tissue distribution of lymphocytes in rheumatic heart valves as defined by monoclonal anti-T cell antibodies. *Am J Med* 1983, 74: 90-96.
- 7 - Ayoub EM, Taranta A, Bartley TD. Effect of valvular surgery on antibody to the group A streptococcal carbohydrate. *Circulation* 1974, 50: 144-150.
- 8 - Zabrieskie JB, Hsu KC, Segal BC. Heart-reactive antibody associated with rheumatic fever: characterization and diagnostic significance. *Clin Exp Immunol* 1970, 7: 147-159.
- 9 - Manjula BN, Seetharma-Acharya A, Mische SM, et al. The complete amino acid sequence of a biologically active 197-residue fragment of M-protein isolated from type 5 group A streptococci. *J Biol Chem* 1984, 259: 3686-3693.
- 10 - Sargent SJ, Beachey EH, Corbett CE, Dale JB. Sequence of protective epitopes of streptococcal M-proteins shared with cardiac sarcolemmal membranes. *J Immunol* 1987, 139: 1285-1290.
- 11 - Cromatie WJ, Schwab JH, Craddock JG. The effect of a toxic cellular component of group A streptococci on connective tissue. *Am J Path* 1960, 37: 79-93.
- 12 - Cromatie WJ, Craddock JG, Schwab JH, Anderle SK, Yang CM. Arthritis in rats after systemic injection of streptococcal cells or cell walls. *J Exp Med* 1977, 146: 1585-1602.
- 13 - Ayoub EM, Barret DJ, MacLaren NK, Krischner JP. Association of class II human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. *J Clin Invest* 1986, 77: 2019-2020.
- 14 - Guilherme L, Weidebach W, Kiss MH, Snitkowski R, Kalil J. Association of human leucocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazilian population. *Circulation* 1991, 83: 1995-1998.
- 15 - Weidebach W, Goldberg AC, Chiarella JM, Guilherme L, Snitkowski R, Pileggi F, Kalil J. HLA class II antigen in rheumatic fever. Analysis of the DR locus by restriction fragment-length polymorphism and oligotyping. *Hum Immunol* 1994, 40: 253-258.
- 16 - Patarroyo ME, Winchester RJ, Vejerano A, Gibofsky A, Chalem F, Zabrieskie JB, Kunkel HG. Association of a B-cell alloantigen with susceptibility to rheumatic fever. *Nature* 1979, 278: 173-174.
- 17 - Zabrieskie JB, Lavenchy D, Fu SM, Fotino M, Williams RC Jr, Braun DG. Rheumatic fever associated B cell alloantigen as identified by monoclonal antibodies. *Arthritis Rheum* 1985, 28: 1047-1051.
- 18 - Khanna AK, Buskirk DR, Williams DC Jr, et al. The presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989, 83: 710-716.
- 19 - Gibofsky A, Khanna A, Suh E, Zabrieskie JB. The genetics of rheumatic fever: relationship to streptococcal infection and autoimmune disease. *J Rheumatol (sup.)* 191, 30: 1-5.
- 20 - Dos Reis GA, Gaspar MIC, Barcinski MA. Immune recognition in the streptococcal carditis of mice: the role of macrophages in the generation of heart-reactive lymphocytes. *J Immunol* 1982, 128: 1514-1521.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA FEBRE REUMÁTICA

Flavio Roberto Sztajnbok

Rio de Janeiro

RESUMO

Nosso objetivo foi chamar a atenção para o diagnóstico clínico-laboratorial da Febre Reumática (FR), a partir dos critérios diagnósticos criados para aumentar a especificidade da identificação desta enfermidade. Foi realizada uma rápida revisão histórica da FR, bem como dos critérios diagnósticos e suas adaptações até chegar-se aos Critérios Atualizados de 1992. O quadro clínico e laboratorial foi enfatizado, mas chamou-se a atenção para o bom senso clínico quando do diagnóstico, principalmente em nosso meio, onde a frequência da doença não é pequena, as manifestações atípicas não são raras e os exames laboratoriais nem sempre estão facilmente disponíveis.

Palavras-chave: febre reumática; critérios diagnósticos; quadros clínicos.

SUMMARY: DIAGNOSTIC GUIDELINES RHEUMATIC FEVER.

Our main goal was to call the attention to Acute Rheumatic Fever (ARF) clinical and laboratorial diagnosis taking into consideration the diagnostic guidelines, which are useful to increase ARF identification specificity. A brief historical review concerning ARF and the different diagnostic guidelines was done including the updating in 1992. Clinical and laboratorial features were emphasized although pointing out that a good sense is necessary specially in our milieu, where the disease is not uncommon, atypical manifestations are not rare and laboratorial data is not always easily available.

Key-words: acute rheumatic fever; diagnostic guidelines; clinical features.

Professor Auxiliar do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Responsável Setor de Reumatologia do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (Atenção Secundária) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Flavio Roberto Sztajnbok
Rua Álvaro Ramos, 405/804 Bloco 1 - Botafogo
22280-110 - Rio de Janeiro/RJ

Recebido: 16.10.96

Aceito: 17.10.96

Com o recente aumento na incidência da Febre Reumática (FR) em algumas áreas localizadas dos Estados Unidos, novo impulso foi dado a estudos epidemiológicos, imunológicos e clínicos relacionados a ela ⁽¹⁻⁴⁾, gerando novos conhecimentos sobre esta doença já há muito conhecida. A FR é uma complicação não supurativa, que ocorre em uma porcentagem de pacientes, geralmente na faixa etária de 5-15 anos, 2 a 3 semanas após uma infecção de orofaringe causada pelo estreptococos beta-hemolítico do grupo A. Apenas 0,3-3% dos pacientes com angina estreptocócica desenvolverão esta complicação ⁽⁵⁾, parecendo haver uma predisposição genética que ainda não foi completamente esclarecida. Identificou-se um anticorpo monoclonal conhecido como D8/17 que reconhece um antígeno de superfície de linfócitos B, ocorrendo em 90-100% dos pacientes com FR e apenas 5-16% dos controles, em diferentes populações ⁽⁶⁾. Talvez este anticorpo possa vir a ajudar na identificação de pacientes em risco para desenvolverem a enfermidade após um episódio de angina estreptocócica, que seriam os primeiros candidatos à vacina para o estreptococo, ainda em fase de estudos. Esta predisposição acima referida não tem relação com o sistema MHC (Major Histocompatibility Complex ou Complexo Maior de Histocompatibilidade). No entanto, trabalhos recentes encontraram algum tipo de ligação com o sistema MHC, correlacionando o achado de HLA-DR7, HLA-DRw53 e HLA-DR3 com cardiopatia reumática ^(7,8). O diagnóstico de FR é basicamente clínico, tendo os exames complementares o objetivo de confirmar uma atividade inflamatória, na maioria das vezes, clinicamente aparente, verificar a existência de uma infecção estreptocócica prévia e ajudar no acompanhamento destes pacientes em relação à terapia. A partir de dados clínicos e laboratoriais, Jones ⁽⁹⁾ estabeleceu critérios para auxiliar no diagnóstico da FR, que vêm sendo, ao longo dos anos, revistos ⁽¹⁰⁻¹³⁾ com o intuito de aumentar sua especificidade e, assim, mais seguramente, estabelecer-se ou não profilaxia secundária para os casos definidos de doença. Como chamamos a atenção, os critérios diagnósticos são apenas um instrumento auxiliar que, muitas vezes, evita diagnósticos excessivos e condutas desnecessárias, uma vez que não há testes laboratoriais, sinais ou sintomas clínicos que, isoladamente, sejam patognômicos de FR, ou, ao contrário, deixa de fazer um diagnóstico correto com a não instituição de profilaxia adequada. Como veremos a seguir, há pacientes que não preenchem os ditos critérios, mas não podemos excluir neles o diagnóstico de FR, tornando o manejo clínico e terapêutico muitas vezes mais difícil. Este fato pode ser verificado cada vez mais freqüentemente, principalmente em nosso meio, onde

a FR é uma doença que não é rara e onde manifestações atípicas têm sido descritas.

Uma rápida revisão histórica ⁽¹⁴⁾ mostra-nos que, no século XVII, o francês Guillaume de Baillou chamou a atenção para formas de reumatismos articulares agudos em cuja descrição muitos casos de FR estavam incluídos. Neste mesmo século, Thomas Sydenham, na Inglaterra, diferenciou estas formas que hoje se assemelham à FR da gota, além de também descrever a coréia, que leva o seu nome. No século seguinte Morgagni, na Itália, associou o encontro de deformidades valvulares encontradas em corações de autópsia com história prévia de reumatismo agudo. Porém, apenas no século XIX, foi descrita a associação, como uma síndrome, da cardite, artrite, coréia, nódulos subcutâneos e eritema marginado, por Cheadle. No início do século XX, Aschoff descreveu a lesão miocárdica patognômica da FR (que também levou seu nome) e foi reconhecida a associação entre dor de garganta, angina estreptocócica e FR.

Os critérios originais propostos por Jones em 1944 ⁽⁹⁾ surgiram numa época onde a freqüência de FR nos Estados Unidos era grande e vinha aumentando, principalmente, no meio militar. Necessitava-se, pois, de diagnósticos mais corretos para embasamento de estudos epidemiológicos que levassem à criação de programas de prevenção e tratamento adequados, sem criar o que Jones chamou de "incapacitados psicologicamente", que seriam os pacientes com diagnósticos errôneos, considerados incapazes por conta de uma enfermidade reumática e submetidos desnecessariamente à profilaxia secundária da FR. Os critérios maiores propostos por Jones, que seriam mais específicos para o diagnóstico correto, foram cardite, artralgia/artrite, coréia, nódulos subcutâneos e recorrência de FR. Os critérios menores foram febre, dor abdominal, precordialgia, exantema, epistaxe, alterações pulmonares e alterações laboratoriais. Um critério maior, associado a 2 menores, fazia o diagnóstico de FR bem provável. Interessantemente, Jones já chamava a atenção para a dificuldade diagnóstica que ocorria em quadros articulares isolados e quando o comprometimento articular expressava-se sob a forma de artralgia e não como artrite. Além disso, também chamou a atenção, ainda que não entrasse como critério, para a importância da confirmação de uma infecção estreptocócica prévia e da rápida resposta dos quadros articulares da FR à terapêutica antiinflamatória. Em 1955, estes critérios foram modificados para uma forma semelhante à atual e uma evidência de infecção estreptocócica prévia foi incluída nos critérios menores ⁽¹⁰⁾. Em 1965, os critérios foram revistos e estabeleceu-se que a ocorrência de duas manifestações maiores ou uma maior com duas

menores seria altamente sugestiva para o diagnóstico de FR, desde que houvesse evidência de infecção estreptocócica prévia ⁽¹¹⁾. A ausência desta evidência deveria, com raras exceções, fazer pensar em outro diagnóstico. Nesta ocasião, foi chamada a atenção para o fato de que os critérios são úteis para o diagnóstico de doença aguda, não sendo utilizados para diagnóstico de doença inativa nem sendo úteis para determinar-se a gravidade ou o prognóstico da enfermidade, assim como a atividade de doença. A revisão de 1984 basicamente não fez modificações em relação a anterior, apenas incluiu achados ecocardiográficos como auxiliares no diagnóstico do acometimento cardíaco ⁽¹²⁾. Recentemente, em 1992, o Comitê de Febre Reumática, Endocardite e Doença de Kawasaki da Academia Americana de Cardiologia atualizou os critérios de Jones ⁽¹³⁾, os quais comentaremos a seguir e que podem ser visualizados na tabela 1, no intuito de auxiliar no diagnóstico do primeiro surto de FR. Portanto, foi retirado o item febre reumática ou cardiopatia reumática prévias como critério menor. O encontro de duas manifestações maiores ou uma maior com duas menores, sempre com evidência prévia de infecção estreptocócica, confere grande probabilidade para o diagnóstico de FR. Há duas situações onde isto pode não ocorrer: coréia de apresentação mais tardia e cardite insidiosa, situações em que os outros achados clínicos podem estar ausentes e os laboratoriais normais.

TABELA 1: Guia diagnóstico para ataque inicial de Febre Reumática (Critério de Jones, atualizado em 1992).

Manifestações maiores estreptocócica	Manifestações menores	Evidência de infecção prévia
Cardite	Artralgia	Cultura de orofaringe positiva para o estreptococo beta hemolítico do grupo A
Poliartrite	Febre	Títulos de anticorpos anti estreptocócicos aumentados ou em ascensão
Coréia	Alteração proteínas de fase aguda	
Eritema marginatum	- intervalo PR (ECG)	
Nódulos subcutâneos		

A ocorrência de dois critérios maiores ou um maior com dois menores, ambos acompanhados de uma evidência prévia de infecção estreptocócica, fazem o diagnóstico de Febre Reumática bastante provável.

As cinco manifestações maiores, representadas por alterações mais características da FR, não necessariamente as mais frequentes ou graves, são:

1. Poliartrite

Trata-se, geralmente, de uma poliartrite migratória que acomete grandes articulações, durando em média 4 a 5 dias em cada articulação. O surto articular total tem a duração média de 3 a 4 semanas e acomete mais de 75% dos pacientes. Portanto, encontraremos

articulações acometidas em vários estágios, como, por exemplo, uma artrite evidente, com outra iniciando e outra já em fase de melhora. Muitas vezes encontramos uma articulação extremamente dolorosa com pouco aumento de volume, calor e hiperemia, diferentemente da Artrite Reumatóide Juvenil (ARJ), onde é freqüente encontrarmos articulações com grande aumento de volume sem dor proporcional. A artrite da FR raramente deixa seqüelas. A rara síndrome de Jaccoud pode ocorrer após surtos repetidos de FR e caracteriza-se pela existência de desvio ulnar com subluxação das articulações metacarpofalangeanas, sendo, na verdade, uma fibrosite periarticular e não uma sinovite propriamente dita.

A resposta à terapêutica antiinflamatória é muito boa e rápida, geralmente com a melhora já ocorrendo nas primeiras 48 hs. de uso. Muitas vezes este fato prejudica o diagnóstico de FR, já que o uso precoce de medicação antiinflamatória pode impedir o desenvolvimento natural da poliartrite migratória e que, na ausência de outros sinais maiores, pode impedir a certeza do diagnóstico de FR. Algumas formas atípicas de apresentação têm sido descritas recentemente em nosso meio, como acometimento de coluna cervical, pequenas articulações, oligo ou monoartrite, comprometimento cumulativo e não migratório e entesopatia ou tendinite ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Atualmente considera-se uma entidade conhecida com o nome de Artrite Reativa Pós-estreptocócica (ARPE) como fazendo parte do espectro da FR, necessitando, portanto, de profilaxia secundária. A ARPE geralmente apresenta-se com um tempo entre a angina estreptocócica e o surgimento do quadro agudo de FR menor que o habitual, geralmente de uma a duas semanas, e o quadro articular não é bem responsivo à terapêutica habitual sendo, portanto, mais prolongado. A incidência de cardite na ARPE parece ser semelhante à FR clássica, daí a primeira ser considerada parte do espectro da última ⁽¹⁹⁻²⁰⁾. Os diagnósticos diferenciais mais importantes, considerando-se o quadro articular, são outras artrites reativas, quadros articulares da anemia falciforme e leucose, fase inicial da ARJ e, nos adolescentes, artrite gonocócica.

da ARJ e, nos adolescentes, artrite gonocócica.

2. Cardite

Por ser assunto de outros capítulos deste volume, seremos sucintos neste tópico. O acometimento cardíaco, única manifestação capaz de deixar seqüelas a longo prazo e ser causa de óbito, geralmente traduz-se por uma pancardite, caracterizada, pois, por um sopro cardíaco orgânico anteriormente ausente, aumento de área cardíaca, insuficiência cardíaca ou pericardite. O acometimento cardíaco surge, na

maioria dos casos, nas 3 primeiras semanas de doença.

A miocardite, geralmente, expressa-se com taquicardia e hiperdinamia de precórdio na ausência de febre, podendo evoluir com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva. O exame clínico, a teleradiografia do tórax e o ecocardiograma se complementam no diagnóstico. Geralmente está associada à valvulite. Esta se manifesta, via de regra, com o surgimento de sopro sistólico apical de regurgitação mitral, com ou sem um sopro apical mesodiastólico (Carey Coombs, resultado de um fluxo aumentado pela válvula mitral durante a diástole) e/ou sopro basal diastólico de regurgitação aórtica. As válvulas mais freqüentemente acometidas são a mitral e o acometimento simultâneo mitro-aórtico. A válvula aórtica isolada é menos freqüentemente acometida e as válvulas pulmonares e tricúspide mais raramente ainda. Mesmo que o ecocardiograma bidimensional com Doppler em muito auxilie no diagnóstico das valvulites, por ora, as alterações, nestes exames, para documentação de regurgitações valvulares não acompanhadas de achados auscultatórios ao exame físico, não devem ser utilizadas como critério isolado no diagnóstico da valvulite da FR, já que alterações ecocardiográficas sem alteração no exame físico podem ser encontradas em indivíduos normais^(5,21). A pericardite isolada na FR é extremamente rara e deve fazer pensar em outro diagnóstico, como, por exemplo, ARJ ou lupus eritematoso sistêmico (LES). Muitas vezes os achados clínicos são sutis e exames complementares como o eletrocardiograma, teleradiografia do tórax e, especialmente, o ecocardiograma, podem ser úteis para o diagnóstico, uma vez que raramente o derrame pericárdio, quando existe, é grande, sendo raro, pois, o tamponamento cardíaco na FR. Crianças menores de 6 anos mais freqüentemente podem apresentar quadros de cardiopatia grave e acometimento articular mais leve⁽⁵⁾. O diagnóstico diferencial do acometimento cardíaco deve ser feito com cardiopatias congênitas, pericardite ou miocardite virais e sopros inocentes.

3. Coréia

A Coréia de Sydenham caracteriza-se por movimentos rápidos involuntários e sem propósito do tronco, face e extremidades e que desaparecem com o sono, exacerbando-se com stress, fadiga e esforços. Podem ser uni ou bilaterais e estão associados freqüentemente à fraqueza muscular e labilidade emocional. Esta última pode preceder a coréia propriamente dita e a criança pode apresentar queda no rendimento escolar e alterações de comportamento, como riso ou choro imotivados. A duração do surto de coréia é variável, podendo durar de semanas a anos, mas, geralmente, a recuperação total ocorre nos dois ou

três primeiros meses⁽⁵⁾. Os diagnósticos diferenciais mais importantes são tiques nervosos, movimentos atetóticos, reações de conversão, coréia de Huntington, coréia do lupus eritematoso sistêmico e alterações neurológicas da doença de Wilson ou causadas por intoxicações exógenas ou encefalites. A coréia pode manifestar-se nos 6 primeiros meses da enfermidade e, portanto, pode ocorrer fora da fase aguda da doença e sem outras manifestações clínicas ou alterações laboratoriais concomitantes. Parece acometer, numa ligeira proporção, preferencialmente o sexo feminino, na fase etária de adolescente. A incidência da coréia parece variar de 10-30% dos casos de FR⁽⁵⁾.

4. Eritema marginado

Caracteriza-se por lesões rosa claro, de bordos serpiginosos ou circulares e centro pálido, de caráter evanescente, não pruriginoso, sendo precipitadas por calor ou pressão (elástico das roupas, banho quente) e de localização preferencial em tronco e parte proximal dos membros. Ainda que raro, pois só ocorre em 3-13% dos pacientes⁽²²⁻²⁴⁾, sua presença está freqüentemente associada ao comprometimento cardíaco. Geralmente ocorre em estágios iniciais da doença, pode persistir por meses e não responder à terapia antiinflamatória habitual. Os principais diagnósticos diferenciais são as farmacodermias e infecções exantemáticas.

5. Nódulos subcutâneos

Também são raros, ocorrendo em até 8% dos casos⁽³⁾ e a sua associação com o comprometimento cardíaco é grande. Caracterizam-se por nódulos firmes, móveis e indolores sobre proeminências ósseas ou trajetos de tendões. Podemos encontrá-los também sobre as apófises espinhosas da coluna vertebral e na região occipital. Nódulos subcutâneos podem ser encontrados também na ARJ, LES ou, ainda, serem nódulos benignos.

As manifestações menores são mais inespecíficas e podem ocorrer em várias outras enfermidades. Artralgia, na ausência de artrite, e febre, geralmente superior a 39°C na fase inicial da doença, são as manifestações clínicas ditas menores. Alterações laboratoriais a considerar são as alterações nas proteínas de fase aguda, que estão aumentadas, confirmando a existência de um processo inflamatório, sendo bastante sensíveis mas pouco específicas para o diagnóstico de FR. Na prática diária, utilizamos com mais freqüência a proteína C reativa, a velocidade de hemossedimentação (VHS), a dosagem de mucoproteínas e a eletroforese de proteínas, onde podemos encontrar aumento nas frações alfa-2 (onde correm principalmente as mucoproteínas) e gama (anticorpos). O uso de antiinflamatórios pode alterar o valor de

alguns destes reagentes de fase aguda. O achado de intervalo PR aumentado ao eletrocardiograma pode fornecer ajuda para o diagnóstico de cardite, mas não tem relação com o desenvolvimento de cardiopatia reumática crônica. O achado do intervalo PR aumentado na FR parece ser semelhante em grupos com e sem cardite⁽²⁵⁾.

A evidência prévia de infecção estreptocócica é extremamente útil para aumentar a especificidade do diagnóstico, diminuindo, portanto, o excesso de diagnósticos errôneos. Esta evidência dá-se pelo isolamento do agente etiológico da orofaringe do paciente ou pelo encontro de títulos altos ou, preferencialmente, ascendentes, de anticorpos contra produtos extra-celulares do estreptococos. Como poderá ser visto com mais detalhes no capítulo referente aos exames laboratoriais, o encontro do estreptococos beta-hemolítico do grupo A na orofaringe de pacientes na fase aguda de FR é inferior a 25%, quer por uso prévio de antibióticos, quer pelas próprias defesas do hospedeiro. Devido às baixas condições sócio-econômicas de nossa população é freqüente encontrarmos níveis de antiestreptolisina O (ASO), único anticorpo disponível para dosagem na prática diária em nosso meio, um pouco elevados em relação ao que considera-se normal (250-500 U Todd, na dependência da idade, localização geográfica e estação do ano). Daí, mais importante é o que chamamos de "curva de ASO", quando detectamos valores seriados ascendentes (fase inicial) ou descendentes (fase posterior), sugerindo infecção recente. Quando utilizamos apenas a ASO como anticorpo dosado, cerca de 80% dos pacientes apresentam este título aumentado, isto é, 20% dos pacientes com FR podem apresentar valores normais de ASO. No entanto, se utilizássemos 3 ou mais anticorpos, sua positividade dar-se-ia em cerca de 95% dos casos, tornando os diagnósticos mais confiáveis⁽¹⁴⁾. Infelizmente, não dispomos dos outros anticorpos em nossa prática diária (antihialuronidase, desoxirribonuclease B, estreptoquinase e nicotinamida adenina nucleotidase). Trabalhos em nosso meio mostraram que a positividade dos valores de ASO é menor aqui em relação ao referido na literatura mundial, ficando em torno de 50-60%⁽²⁶⁾. A história de escarlatina, que era tida como evidência prévia de infecção estreptocócica nos critérios anteriores, foi retirada na atualização de 1992 com a justificativa de ser um diagnóstico difícil. As exceções a esta evidência de infecção estreptocócica prévia ocorrem na coréia, pois freqüentemente é uma manifestação tardia, como já foi dito, e na cardite reumática incipiente, cujo surto agudo de doença geralmente ocorreu meses antes do diagnóstico cardiológico. Assim, estas duas exceções podem não satisfazer rigidamente aos critérios, assim

também como algumas recorrências de FR.

Algumas outras manifestações clínicas não incluídas nos critérios diagnósticos podem ocorrer na FR, como manifestações gerais (mal-estar, astenia, palidez), precordialgia e, mais raramente, dor abdominal e epistaxe. A dor abdominal ocorre em menos de 5% dos casos, é generalizada e não localizada como na apendicite, com a qual pode ser confundida, e parece anteceder em horas ou dias o quadro agudo da FR⁽²⁷⁾. A pneumonia reumática é de existência duvidosa, pois poderia apenas representar um aspecto clínico-radiológico secundário ao quadro cardíaco, porém, recentemente, um caso foi descrito em literatura⁽²⁸⁾.

O mais importante para o diagnóstico de FR é o bom senso do médico responsável pelo paciente. Valorizar títulos altos isolados de ASO em pacientes com queixas vagas de dores em membros de longa data (que é uma queixa freqüente na faixa etária pediátrica), sem quadro clínico sugestivo de FR, pode implicar em profilaxia secundária desnecessária, com grande ônus financeiro e psicológico para a criança e sua família. Por outro lado, quadros clínicos muito sugestivos de FR, mas em que não se encontrou valores elevados de ASO, devem, até que possamos excluir verdadeiramente FR, ser manejados como tal, fato mesmo justificado pela alta freqüência desta enfermidade em nosso meio. Nos casos de recorrência de FR nem sempre satisfaremos os Critérios de Jones para o seu diagnóstico. Nesta situação, a existência de uma história de FR ou cardiopatia reumática prévias, ainda que associadas a um número insuficiente de critérios, poderá sugerir um diagnóstico de FR quando confirmada a existência de infecção estreptocócica anterior.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zangwill KM, Wald ER, Londino, Jr AV: *Acute rheumatic fever in western Pennsylvania: a persistent problem into the 1990s. J Pediatr* 1991;118(4pt1):561-3.
2. *Acute rheumatic fever in New York City (1969 to 1988): a comparative study of two decades. J Pediatr* 1990;116:882-7.
3. Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, et al: *Resurgence of acute rheumatic fever in the Intermountain area of the United States. N Engl J Med* 1987;316:421-7.
4. Wallace MR, Garst PD, Papadimos TJ, et al: *The return of acute rheumatic fever in young adults. JAMA* 1989;262:2257-61.

5. Homer C, Shulman ST: *Clinical aspects of acute rheumatic fever*. *J Rheumatol* 1991;(suppl 29)18:2-13.
6. Gibofsky A, Khanna A, Suh E, Zabriskie JB: *The genetics of rheumatic fever: relationship to streptococcal infection and autoimmune disease*. *J Rheumatol* 1991;(suppl 30)18:1-5.
7. Guilherme L, Weidebach W, Kiss MH, Snitcowsky R, Kalil J: *Association of human leucocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a brazilian population*. *Circulation* 1991;83:1995-8.
8. Özkan M, Çarın M, Sönmez G, Senocak M, Özdemir M, Yakut C: *HLA antigens in turkish race with rheumatic heart disease*. *Circulation* 1993;87:1974-8.
9. Jones TD: *The diagnosis of rheumatic fever*. *JAMA* 1944;126:481-4.
10. *Report of the Committee on Standards and Criteria for Programs of Care: Jones Criteria (modified) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever*. *Circulation* 1956;13:617-20.
11. *Committee Report: Jones Criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever*. *Circulation* 1965;32:664-8.
12. *Jones Criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever*. *Circulation* 1984;204A-208A.
13. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ, et al: *Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones Criteria, updated 1992*. *Circulation* 1993;87(1):302-7.
14. Taranta A, Markowitz M: *Rheumatic fever*. 2nd ed., Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1989.
15. Oliveira SKF, Sztajn bok FR, Bica BERG, et al: *Entesopatia como manifestação clínica de febre reumática*. *Rev Bras Reumatol* 1992;32(suppl4):101-2.
16. Oliveira RA, Romanelli PRS, Claudino DGM, Pinto AC, Meinão IM, Zerbini CAF: *Rheumatic fever of atypical presentation: a report of 41 cases*. *Rev Bras Reumatol* 1994;34(suppl):S49.
17. Lotufo SA, Silva CHM, Sogabe T: *The clinical patterns of articular involvement in acute rheumatic fever (ARF)*. *Rev Bras Reumatol* 1994;34(suppl):S49.
18. Sztajn bok FR, Oliveira SKF, Capistrano PCG, Bica BERG, Sztajn bok DCN, Carrano A: *The Syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy (SEA Syndrome) in a brazilian population*. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14(4):455.
19. Fink CH: *The role of the streptococcus in poststreptococcal reactive arthritis and childhood polyarteritis nodosa*. *J Rheumatol* 1991;18 (suppl29): 14-20.
20. De Cunto CL, Giannini EH, Fink CH, Brewer EJ, Person DA: *Prognosis of children with poststreptococcal reactive arthritis*. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:683-6.
21. Herold BC, Shulman ST: *Poststreptococcal arthritis*. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:681-2.
22. Sanyal SK et al: *Sequelae of the initial attack of rheumatic fever in children from North India*. *Circulation* 1974;49:7.
23. Hosier DM, Craenen JM, Teske DW, et al: *Resurgence of acute rheumatic fever*. *Am J Dis Child* 1987;141:730-3.
24. Congeni B, Rizzo C, Congeni J, et al: *Outbreak of acute rheumatic fever in northeast Ohio*. *J Pediatr* 1987;111:176-9.
25. Mirowski M, Rosenstein BJ, Markowitz M: *A comparison of atrioventricular conduction in normal children and in patients with rheumatic fever, glomerulonephritis, and acute febrile illnesses. A quantitative study with determination of the P-R index*. *Pediatrics* 1964;33:334-40.
26. Sztajn bok FR, Capistrano PCG, Oliveira SKF, Bica BERG, Domingues CD, Rocha KL: *Clinical and laboratorial features of 122 patients with acute rheumatic fever*. In: *Anais do "4th European Conference on Pediatric Rheumatology"*. Helsinki, Finland. 1996:53.
27. Picard E, Gedalia A, Benmeir P, Zucker N, Barki Y: *Abdominal pain with free peritoneal fluid detected by ultrasonography as a presenting manifestation of acute rheumatic fever*. *Ann Rheum Dis* 1991;394-5.
28. Burgert SJ, Classen DC, Burke JP, Veasy LG: *Rheumatic pneumonia: reappearance of previously recognized complication of acute rheumatic fever*. *Clin Infect Dis* 1995;21(4):1020-2.

O LABORATÓRIO NA FASE AGUDA DA FEBRE REUMÁTICA

Alan Eduardo da Silva

Rio de Janeiro

RESUMO

Os exames laboratoriais de fase aguda auxiliam no diagnóstico da febre reumática, contudo são a **Anamnese** e o **Exame Clínico** os fatores mais importantes na elaboração deste diagnóstico. A dosagem de anticorpos contra antígenos estreptocócicos constitui evidência de estreptococcia prévia, enquanto as provas de atividade inflamatória denunciam atividade inflamatória inespecífica. Atividade essa que poderá "apontar" para **Febre Reumática**, se a **Anamnese** e o **Exame Clínico** sugerirem esse diagnóstico.

Palavras-chave: Febre Reumática

SUMMARY: LABORATORY DATA IN RHEUMATIC FEVER

Laboratory data in the acute phase of rheumatic fever are helpful for its assessment but the history and physical exam are the most important tools to establish the diagnosis. Elevated anti-streptococci antibodies titer are typical of recent streptococci infection while positive plasma inflammatory tests indicate non-specific inflammatory reaction. The latter will be an important diagnostic data when the history and physical exam are suggestive of rheumatic fever.

Key-words: rheumatic fever, laboratory data

Endereço para correspondência:

Dr. Alan Eduardo Silva
Rua Voluntários da Pátria, 445 Sl.218 - Botafogo
CEP: 22270-000 - Rio de Janeiro/RJ

Recebido: 21.10.96

Aceito: 23.10.96

INTRODUÇÃO

Os exames laboratoriais na DOENÇA REUMÁTICA são um complemento ao diagnóstico clínico, revelando a existência de evidências laboratoriais de atividade inflamatória nos pacientes em que os achados semiológicos sugerem o diagnóstico. Esta atividade inflamatória pode ser conseqüência de inúmeras doenças como infecções, colagenoses, tumores, entre outras, que serão valorizadas no contexto da DOENÇA REUMÁTICA, exatamente porque a ANAMNESE e o EXAME CLÍNICO apontam em sua direção.

São os seguintes :

- 1- PROVAS DE ESTREPTOCOCCIA PRÉVIA
- 2- VELOCIDADE DE HEMOSSSEDIMENTAÇÃO
- 3- ALTERAÇÕES NO HEMOGRAMA
- 4- PROTEÍNA C REATIVA
- 5- MUCOPROTEÍNA
- 6- ELETROFORESE DE PROTEÍNAS

1 - PROVAS DE ESTREPTOCOCCIA PRÉVIA

Refletem a dosagem de anticorpos produzidos pelo organismo contra toxinas produzidas pelo Estreptococo.

Não constituem exames para avaliação de atividade inflamatória e, sim, para evidenciar estreptococcia prévia, condição essencial para que se desenvolva a DOENÇA REUMÁTICA em pessoa predisposta.

ASTO(ANTI-ESTREPTOLISINA O) é o exame mais freqüentemente utilizado com este objetivo, estando seus níveis elevados em cerca de 80 % das pessoas que foram infectadas pelo Estreptococo beta hemolítico do grupo A. Seus títulos se encontram elevados 2 a 4 semanas após a infecção estreptocócica, voltando a se normalizar em 8 a 10 semanas.

A ASTO pode também ser produzida pelos Estreptococos dos grupos C e G.

Títulos de ASTO maiores que 333 UNIDADES TODD são considerados anormais em crianças até 5 anos, enquanto valores acima de 500 UNIDADES TODD são anormais acima de 5 anos de idade.

ANTI-DNASE B tem como característica o fato de que se eleva mais tardiamente (4 a 6 semanas após a infecção estreptocócica) que a ASTO e se normaliza também tardiamente (8 a 10 semanas após a infecção estreptocócica). Tal fato tem importância no auxílio diagnóstico da coréia de SYDENHAN, que é uma manifestação tardia da DOENÇA REUMÁTICA.

Se utilizarmos a dosagem de outros anticorpos antiestreptocócicos (**ANTI-HIALURONIDASE, ANTI-ESTREPTOQUINASE, ANTI-DIFOSFOPIRIDINONUCLEOTIDASE**), a positividade e evidência de estreptococcia se aproxima de 100%.

2-VELOCIDADE DE HEMOSSSEDIMENTAÇÃO (VHS)

Na fase aguda da DOENÇA REUMÁTICA, a VHS se eleva precocemente, com tendência a se manter em níveis mais baixos nas formas mais leves, ao passo que nas formas mais severas seus níveis podem ultrapassar a 80 mm. Esta severidade, contudo, não tem relação com a forma da doença.

Trata-se de um exame inespecífico, com valores aumentados em vigência de infecções, inflamações, neoplasias e outras situações.

Na presença de insuficiência cardíaca, hipoproteïnemia, hepatopatias e anemia falciforme, a VHS poderá estar normal, mesmo em vigência de processo inflamatório.

A VHS não é um bom parâmetro para o seguimento de processo inflamatório, uma vez que é alterado (para baixo) pelo uso de antiinflamatórios, apesar de o processo não estar controlado.

VALORES NORMAIS (MÉTODO DE WESTERGREEN)

	<u>60 minutos</u>	<u>120 minutos</u>
- Na criança e na mulher	4 a 7 mm	12 a 17 mm
- No homem	3 a 5 mm	7 a 15 mm

3-HEMOGRAMA

É pouco expressivo. Durante a fase aguda da DOENÇA REUMÁTICA, podemos observar a presença de anemia normocrômica e normocítica.

Presença de leucocitose pouco acentuada, com neutrofilia, eosinopenia e monocitose são observados freqüentemente.

4-PROTEÍNA C REATIVA(PCR)

É uma proteína não encontrada no sangue em condições normais.

Trata-se de um excelente "marcador" de atividade inflamatória, mas não apresenta especificidade em relação à DOENÇA REUMÁTICA, da mesma forma que os demais exames. Encontra-se positiva no início do quadro agudo, negatizando-se em geral em torno de 14 dias, independente da persistência de atividade inflamatória.

Seu reaparecimento no soro pode significar exacerbação da doença, sendo de utilidade no controle do tratamento, já que o seu reaparecimento serve como indicação de "rebote".

O uso de antiinflamatórios negativa a PCR, mesmo que o processo inflamatório não esteja débelado.

5-MUCOPROTEÍNA

Inespecífica como os demais exames de atividade inflamatória, a mucoproteína serve como bom parâmetro no acompanhamento do processo, uma vez que seus níveis não sofrem ação direta pelo uso de

antiinflamatórios, nem são influenciados por fatores como insuficiência cardíaca e disproteinemias. Seus níveis diminuem com a melhora do quadro inflamatório. Encontra-se elevada em cerca de 95% dos pacientes com DOENÇA REUMÁTICA em atividade.

É, junto com a alfa-2-globulina, o melhor exame para o acompanhamento do processo inflamatório durante o tratamento do quadro agudo da DOENÇA REUMÁTICA.

Valores acima de 4mg/dl, em tirosina, são considerados anormais.

Após injeções intra-musculares de penicilina benzatina, devemos esperar ao menos 48 horas antes de dosarmos a mucoproteína sérica, uma vez que este procedimento eleva os seus níveis.

Devido à excreção da mucoproteína ser por via renal, nos pacientes com insuficiência renal seus níveis estarão elevados.

6-ELETROFORESE DE PROTEÍNAS

A alfa-2-globulina é a fração que tem maior importância, aumentando na presença de atividade inflamatória e não sendo modificada diretamente pelo uso de antiinflamatórios, nem pela presença de insuficiência cardíaca ou hipoproteinemia.

Nos casos de cardite persistente, em que as demais provas de atividade inflamatória podem se encontrar negativas, os níveis de alfa-2-globulina se encontram elevados (>0.8 gr %), sendo de extrema importância nestas situações.

CONCLUSÃO

Devemos estar atentos para o que realmente representam os exames laboratoriais, colhidos em pacientes com clínica sugestiva ou não de DOENÇA REUMÁTICA, e enquadrá-los em sua verdadeira

dimensão, para não criarmos "falsos positivos"(o que é mais comum), nem "falsos negativos".

Não é infreqüente se observar, na rotina ambulatorial diária, "o rótulo" de portador de DOENÇA REUMÁTICA imputado a pacientes que apresentam títulos elevados de ASTO sem evidências na anamnese ou no exame clínico que levantem suspeita desta patologia. Tais títulos devem ser considerados como **reveladores de estreptococcia prévia e não evidência de DOENÇA REUMÁTICA**, em indivíduo predisposto (1 a 3 %) ou não (97 a 99 % da população) a desenvolver DOENÇA REUMÁTICA, se for infectada por determinadas cepas de *Streptococo* beta hemolítico do grupo A.

As provas de atividade inflamatória propriamente ditas não são **provas de atividade reumática** em sua essência, uma vez que elas são inespecíficas, **lamentavelmente**, e prestam auxílio importante, porém limitado ao diagnóstico, que muitas vezes é difícil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Decourt, L. V. *Doença Reumática*. Editora SARVIER, S.P., 1972.

2- Stollerman, G.H. *Rheumatic Fever and Streptococcal Infection*. Ed. Grune & Stratton. 1975.

3- *Doença Reumática (Grupo de Trabalho sobre a Doença Reumática da Secretaria Municipal de Saúde do R.J). Temas de Pediatria. Número 51 - 1993.*

4- Miller, Otto. *Laboratório para o clínico*. Ed. Atheneu. 1995.

RECONHECIMENTO DA FEBRE REUMÁTICA SEM CARDITE

Blanca Elena Rios Gomes Bica

Rio de Janeiro

RESUMO

O diagnóstico de Febre Reumática é considerado um dos mais difíceis em Pediatria, pela falta de sinal, sintoma ou prova laboratorial patognomônica da doença.
O autor discute o diagnóstico diferencial e a validade dos Critérios de Jones no diagnóstico da Febre Reumática.

Palavras-chaves: febre reumática, critérios de Jones, artrite.

SUMMARY: RECOGNITION OF RHEUMATIC FEVER WITHOUT CARDITIS

The diagnosis of Rheumatic Fever is considered one of the most difficult in Pediatrics, because there is no typical sign, symptom or laboratorial test of the disease.
The author discuss the diferencial diagnosis and the value of Jones' criteria in the diagnosis of Rheumatic Fever.

Key words: rheumatic fever, Jones' criteria, arthritis.

Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ
Comitê de Reumatologia Pediátrica da SOPERJ e SBP

Endereço para correspondência:

Dra. Blanca Elena Rios G. Bica
Rua Esteves Júnior, 62/501 - Laranjeiras
CEP. 22231-160 - Rio de Janeiro/RJ

Recebido: 18.10.96

Aceito: 25.10.96

A Febre Reumática (FR) é uma doença inflamatória que ocorre como seqüela de uma faringoamigdalite causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A de Lancefield, em indivíduos geneticamente predispostos.

A incidência da FR varia de 0,3 a 3% da população e a faixa etária mais acometida é dos 5 aos 15 anos de idade. A ocorrência abaixo dos 3 anos é rara e antes dos 2 anos é excepcional ⁽¹⁾. Apesar de sua incidência ter declinado nos países desenvolvidos, em nosso meio continuam a ocorrer muitos casos novos, devendo ser encarada como um problema de saúde pública.

A FR assume importância devido ao acometimento cardíaco, que pode ser fatal, na fase aguda da doença, ou provocar uma cardiopatia reumática crônica com deformidades das válvulas cardíacas, além de propiciar altos custos para o Estado.

A FR acomete principalmente as articulações, coração, SNC, pele e tecido celular subcutâneo. Não existe sintoma, sinal clínico ou exame laboratorial que seja patognomônico da doença e, portanto, o diagnóstico baseia-se na combinação de achados clínicos e laboratoriais que suportam essa hipótese.

As dificuldades no diagnóstico surgem quando a doença se apresenta sob a forma articular pura. A utilização de medicamentos anti-inflamatórios nos quadros faringoamigdalíticos provoca abortamento do quadro articular precocemente, mascaram as manifestações típicas e dificultam ainda mais o diagnóstico da FR.

Após a infecção pelo estreptococo, o período de incubação varia de uma a cinco semanas, sendo a média de três e, em cerca de 30% dos pacientes, a infecção é assintomática. A febre quase sempre ocorre na poliartrite reumática, é freqüente na cardite isolada e nunca ocorre na coréia pura. É do tipo renitente, sem as variações diurnas da Artrite Reumatóide Juvenil (ARJ), de início sistêmico. Na FR a temperatura raramente excede os 39 graus e normaliza-se mesmo sem tratamento, ao fim de 2 a 3 semanas ⁽²⁾.

A artrite é a manifestação clínica mais freqüente da FR aguda, ocorrendo em cerca de 75% dos casos. Acomete as grandes articulações preferencialmente dos membros inferiores, de forma migratória. Surge em novas articulações à medida que outras vão se normalizando. Chama atenção a dor intensa associada à pobreza de sinais flogísticos objetivos (sem derrames volumosos, sem rubor, calor discreto). A desproporção entre a intensidade da dor e a ausência de sinais flogísticos importantes é um achado característico da FR articular aguda. A incapacidade funcional é uma constante nesses pacientes e a artrite dura de 1 a 5 dias em cada articulação. As pequenas articulações das mãos e pés, coxofemorais e coluna cervical são muito menos comumente afetadas, embora cada vez mais observemos casos atípicos com envolvimento de coluna cervical que simulam a ARJ ^(3,4).

Num levantamento em nosso serviço de 30 pacientes portadores de FR, observamos que 1/3 apresentava

queixa de dor em esqueleto axial no surto agudo, sendo a região cervical a mais acometida.

A artrite é intensa na primeira semana, podendo persistir por mais uma ou duas semanas com intensidade geralmente decrescente, até o desaparecimento por completo dos sintomas articulares, mesmo sem utilização de qualquer medicação e sem deixar seqüelas ⁽⁴⁾.

Como complicação rara, observa-se a Síndrome de Jaccoud, que se manifesta por desvio ulnar e subluxação das articulações metacarpo-falangeanas, devido à fibrose periarticular ⁽⁴⁾.

O aparecimento de sopro, manifestações coréicas, nódulos subcutâneos e/ou eritema marginatum facilita o diagnóstico de FR, contudo, naqueles pacientes nos quais as articulações são o único alvo de agressão, devemos pensar em outras possibilidades diagnósticas. Devemos pensar em Artrite Reumatóide Juvenil de início sistêmico naqueles pacientes com formas articulares atípicas, arrastadas, oligoarticulares ou mesmo poliarticulares, com padrão de migração cumulativo e que geralmente associam-se à febre elevada. A excelente resposta aos anti-inflamatórios, com desaparecimento da artrite, corrobora o diagnóstico de FR e fala contra ARJ.

Adolescentes do sexo feminino com quadros febris obscuros, emagrecimento, dores articulares difusas e manifestações cutâneas, fotossensíveis ou não, devem ser investigados quanto à possibilidade de Lupus Eritematoso Sistêmico.

O uso de anti-inflamatórios em quadros articulares iniciais prejudica a caracterização evolutiva da artrite como poliarticular e migratória. Nos casos em que a artrite permanece em uma única articulação, o diagnóstico de artrite séptica deve ser descartado e a artrocentese diagnóstica torna-se mandatória.

Dentre as vasculites, chamamos a atenção para a Púrpura de Henoch-Schönlein que pode iniciar sua apresentação através de um quadro de poliartrite e/ou poliartralgia para, somente a partir da segunda ou terceira semanas, aparecerem os sintomas cutâneos (púrpura vascular) e digestivos (dor e/ou sangramento digestivo). O quadro purpúrico, quando presente, facilita o diagnóstico.

As espondiloartropatias na infância podem ser confundidas com a FR, em especial a Síndrome de Reiter e a Síndrome SEA, que podem manifestar-se por poliartrite migratória de grandes articulações. História prévia de gastroenterite e/ou uretrite e conjuntivite, associadas à artrite, sugerem o diagnóstico de Síndrome de Reiter. Na infância, essas manifestações são assíncronas e, muitas vezes, ocorrem de forma incompleta, não sendo assim reconhecidas. Também na Espondilite Anquilosante Juvenil (EAJ) verificamos o acometimento de articulações periféricas nas fases precoces da doença, levando a uma confusão diagnóstica durante o quadro de poliartrite. A pesquisa do HLA B27 auxilia o diagnóstico da EAJ quando presente.

Poliartrite e febre podem ser comemorativos de um quadro de Endocardite Infecciosa. A presença de sopro cardíaco pode sugerir o diagnóstico de FR e alto grau de suspeição pode levar ao verdadeiro diagnóstico.

Dentre as artrites reativas devemos pensar nos quadros mononucleose-like, na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, nas pós-disentéricas e na artrite reativa pós-estreptocócica. Esta última caracteriza-se por um menor período de latência entre a estreptococcia e o aparecimento do quadro articular, maior duração das queixas articulares (em média, dois meses) e pela má resposta aos salicilatos. Diversos autores ^(3,6) têm sugerido que a artrite reativa pós estreptocócica representa uma manifestação atípica da febre reumática propriamente dita e, pela possibilidade de surgimento de seqüelas cardíacas tardias, sugerem que a profilaxia seja idêntica aos quadros típicos de FR.

Doenças hematológicas sérias, como a anemia falciforme e em especial as leucemias, podem manifestar-se por quadros articulares migratórios, recidivantes, que simulam o diagnóstico de FR. A falta de resposta aos anti-inflamatórios, as visceromegalias, as dores em áreas distantes das articulações e as alterações radiológicas precoces (periostites) levam ao verdadeiro diagnóstico. A urgência deste dita um melhor prognóstico para essas crianças.

Histórias mal definidas de dores articulares, quadros inespecíficos de dores nos membros são, muitas vezes, super valorizadas, em especial quando associadas a evidências laboratoriais de estreptococcia anterior. Queixas ósteo-articulares são muito freqüentes em crianças e não devem ser confundidas com patologias reumatológicas como a FR.

A fim de orientar o diagnóstico de FR e evitar excessos diagnósticos, surgiram os critérios de Jones em 1944 ⁽⁷⁾. Embora possam estar presentes em outras doenças, estes critérios sugerem a possibilidade de FR na presença de dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores, associados a uma evidência de infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (elevação recente de título de Ac anti-estreptocócico ou título ascendente e/ou cultura de orofaringe). Atualmente utilizamos os critérios de Jones modificados em 1992 (Tabela 1). Esses critérios estabelecem as diretrizes para o diagnóstico no surto inicial de FR, sem ter a intenção, contudo, de avaliar a atividade reumática e/ou diagnosticar a presença de cardiopatia reumática crônica. Existem duas situações nas quais os critérios de Jones não são aplicáveis. A primeira é na Coréia de Sydenham, que pode surgir meses após a infecção estreptocócica aguda, quando as provas de atividade inflamatória já se normalizaram. Nesses casos, devemos excluir a possibilidade de patologias neurológicas primárias e também a possibilidade de Lupus Eritematoso Sistêmico, que pode se apresentar com quadro coréico como manifestação de envolvimento do SNC. A segunda situação diz respeito à cardite de início insidioso, que não é precocemente reconhecida, e que pode evoluir

com a normalização das provas de atividade inflamatória e dos títulos de ASO.

TABELA 1 - CRITÉRIOS DE JONES (REVISADOS, 1992)

Critérios maiores:	Critérios menores:
artrite	artralgia
cardite	febre
coréia	VHS elevado
nódulo SC	PCR positivo
eritema marginado	alargamento PR

Evidência de infecção estreptocócica: elevação da ASO (ou outro Ac) - cultura de orofaringe positiva - teste rápido de estreptococcia positivo

Os nódulos subcutâneos e o eritema marginado são outros sintomas clínicos que podem ser encontrados nos quadros de FR aguda ⁽⁸⁾. Geralmente aparecem depois das primeiras semanas da doença, são muito raros (<5% dos casos) e estão associados, na maioria dos casos, ao comprometimento cardíaco.

Deve-se, portanto, adotar a última revisão dos critérios de Jones para a abordagem inicial. Na ausência de quadros típicos, deve-se excluir outras possíveis patologias e evitar o uso precoce do anti-inflamatório. Devemos ter em mente a alta incidência de FR em nosso meio e permitir o diagnóstico o mais breve possível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Décourt, V. Luiz. *Doença Reumática*. Ed. Sarvier. São Paulo, Brasil, 1972.
- 2- Taranta, A; Markowitz M. *A Febre Reumática*. Segunda edição. Kiewer Academic Publishers, 1989.
- 3- Kiss, MH. *Comportamento articular na Febre Reumática*. *Rev.Soc. Cardiol. Estado São Paulo*, v.3, n 6, pag 26-31, 1993.
- 4- Oliveira, SK; Azevedo, EC. *Reumatologia Pediátrica*. Ed. Medsi, pag 139-159, 1991.
- 5- Siqueira, LC; Oliveira, A. *Freqüência sintomatológica na FR em 1000 pacientes entre 4 e 15 anos de idade*. *Bol. Inst. Pueric. Univ. Brasil*, 22: 99, 1965.
- 6- Fink, C. *The role of the Streptococcus in post streptococcal reactive arthritis and childhood polyarteritis nodosa*. *J. Rheumatol*, v.18 (Suplem 29), 1991.
- 7- Jones, MD. *The diagnosis of rheumatic fever*. *JAMA*, 126: 481; 1944.

O ECOCARDIOGRAMA NA FEBRE REUMÁTICA

Maria Eliane Campos Magalhães

Rio de Janeiro

RESUMO

A capacidade da ecoDopplercardiografia em fornecer informações relevantes sobre aspectos estruturais e funcionais do coração coloca este método diagnóstico em posição privilegiada na avaliação não invasiva de inúmeras afecções.

Na Febre Reumática, a possibilidade de detectar alterações na fase aguda bem como o acompanhamento da progressão da doença para a fase crônica expandiu o potencial do método, que hoje contribui definitivamente na tomada de decisão clínica e cirúrgica desta cardiopatia.

Palavras-chave: ecoDopplercardiografia, febre reumática

SUMMARY: THE ECHODOPPLERCARDIOGRAPHY IN RHEUMATIC FEVER

The echodopplercardiography is a reliable non-invasive method for accessing a several cardiac disturbances, which is due to its capability for providing important data regarding the structural and functional aspects of the heart.

The ability of the echodopplercardiography in detecting the acute and chronic stages of the rheumatic disease has increased in importance in nowadays, on decision making of clinical or surgical treatment.

Key-words: ecoDopplercardiography, rheumatic fever

Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência:

Maria Eliane Campos Magalhães
Rua Barata Ribeiro, 616/504 - Copacabana
22051-000 - Rio de Janeiro

Recebido: 16.10.96

Aceito: 21.10.96

São ainda muito comuns em nosso meio as lesões orovalvares de etiologia reumática (1).

A ecocardiografia representa o método mais sensível e específico na avaliação anatômica e funcional das válvulas cardíacas. É considerado, portanto, o exame complementar não invasivo mais importante para a análise clínica e manuseio das valvopatias (2).

Menos específicas que as alterações encontradas na fase crônica, as anormalidades observadas na fase aguda devem ser valorizadas no contexto do quadro clínico, pois não são características (3). O encontro destas anormalidades, quando associadas a quadro clínico compatível com doença reumática, implica em mudança de atitude quanto à orientação e ao tratamento, proporcionando maior benefício aos pacientes em termos de prevenção. Exames evolutivos permitem confirmar e acompanhar o desenvolvimento das seqüelas crônicas da doença.

O surgimento da ecocardiografia transesofágica (ETE) com uma qualidade de imagem extraordinária trouxe um incremento substancial à acurácia e eficiência do diagnóstico e veio superar as limitações da ecocardiografia transtorácica (ETT).

FASE AGUDA

O ecocardiograma realizado na fase aguda objetiva estabelecer a presença de processo inflamatório ao coração (cardite). Quando presente, a cardite pode estar representada por derrame pericárdico (pericardite). Raro como manifestação isolada ou quando volumoso é excepcional como causa de tamponamento cardíaco, nessas circunstâncias.

Disfunção ventricular esquerda, com índices normais de função contrátil, reflete o envolvimento do miocárdio (miocardite).

Finalmente, são as anormalidades nas válvulas cardíacas, afetadas pela atividade inflamatória ao endocárdio (valvulites), que conferem prognóstico desfavorável à doença (2,4).

A válvula mitral, seguida de acometimento associado mitroaórtico é mais atingidas na fase aguda, exibindo folhetos espessados (>2mm) (Fig 1) e presença de refluxo (2) (Figura 1, 2).

Nos primeiros surtos, predomina o achado de regurgitação mitral geralmente de pequena monta, sendo o mapeamento de fluxo a cores o método mais sensível para sua detecção e quantificação. Graus mais avançados de regurgitação representam, via de regra, formas mais agressivas de cardite, ocasionando dilatação do anel valvar com perda de coaptação dos folhetos ou mesmo rotura de cordoalha, permitindo sugerir presença de surtos subclínicos anteriores (5). Menos freqüentemente, para desespero do ecocardiogra-

grafista, o encontro de imagens sugestivas de vegetações nos bordos livres dos folhetos valvares pode levar a erros de interpretação, em pacientes com quadros clínicos compatíveis com atividade reumática ou endocardite infecciosa (Figura 3).



Figura 1 - Corte para external longitudinal mostrando folhetos mitrais espessados, anel mitral dilatado e aumento do átrio esquerdo.



Figura 2 - Observa-se jato regurgitante de pequenas dimensões para o átrio esquerdo, ao color-Doppler.

As outras válvulas do coração são menos atingidas na fase aguda. Acometimento da válvula tricúspide e pulmonar são extremamente raros. Espessamento dos folhetos e refluxos são também as anormalidades encontradas (2,4).

Neste contexto de grande variabilidade de achados, alterações ecocardiográficas não acompanhadas de quadro clínico e exame físico sugestivos resultam em conclusões precipitadas e criam o pior cenário ao incorporar terapêuticas clínicas e/ou intervencionistas sem confirmação etiológica confiável.

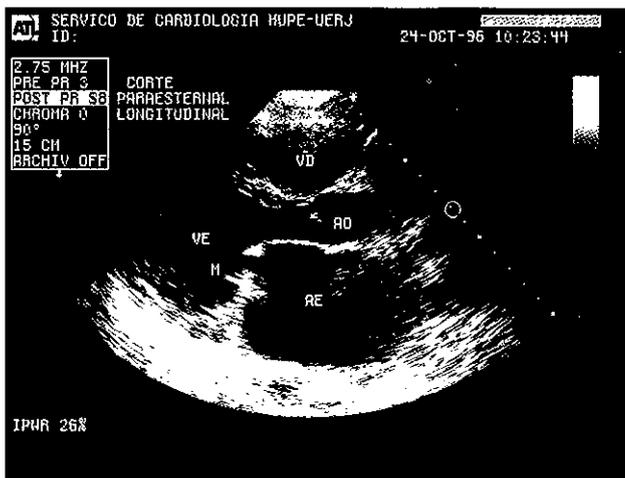


Figura 3 - Corte para external longitudinal. Folhetos mitrais espessados, com abertura em "dome". Nota-se maior espessamento no bordo livre do folheto mitral anterior, podendo sugerir imagem de vegetação.

FASE CRÔNICA

A fusão comissural é a característica anatomo-patológica da fase crônica da doença (Fig 3) e resulta em redução da mobilidade das cúspides valvares.

São visualizados ao ecocardiograma bidimensional a presença de espessamentos e calcificações dos folhetos, especialmente nos bordos livres, causando limitação do grau de abertura e/ou redução da mobilidade, sendo este último um aspecto precoce e característico do folheto posterior da válvula mitral (6,7). Comprometimento associado do aparelho subvalvar pode estar presente (7).

Como conseqüência do achado dessas anormalidades, quer isoladas ou associadas, resulta a redução do orifício valvar (lesões estenóticas).

Na avaliação e quantificação da gravidade das lesões estenóticas mitral e tricúspide, duas variáveis devem ser consideradas: área valvar e gradiente diastólico atrioventricular (7).

O cálculo da área valvar pode ser feito de duas maneiras: pela planimetria da área do orifício estenótico obtida pelo bidimensional no momento da abertura máxima ou através da curva de fluxo atrioventricular desenhada pelo Doppler contínuo com mapeamento de fluxo a cores (8).

O método da planimetria é bastante efetivo (9) e guarda boa correlação com as medidas diretas da cirurgia (Fig 4).

Não deve ser realizado quando há calcificação importante dos folhetos ou em pacientes já submetidos a procedimentos de abertura valvar. É utilizado menos freqüentemente para as válvulas tricúspide e aórtica, pela maior dificuldade de obtenção das imagens. A

maior desvantagem deste método é a ocorrência de variabilidade entre os diversos observadores, influenciando os valores finais, com perda da confiabilidade da medida (8,9).

As curvas de fluxo transvalvar também permitem calcular a área do orifício estenótico. O método empregado é o chamado **tempo de meia pressão** (8). Consiste na medida do intervalo de tempo necessário para que o gradiente transmitral máximo diminua em 50% do seu valor.



Figura 4 - Corte transverso do VE. Cálculo da área valvar mitral por planimetria, no momento de abertura máxima da válvula ao exame bidimensional.

Foi observado que pacientes com área valvar mitral de 1.0 cm² possuíam sempre tempo de meia pressão de 220 ms. Como conseqüência, a divisão de 220 (constante) pelo tempo de meia pressão indica a área valvar (7,8,9).

$$\text{Área Valvar Mitral} = \frac{220}{\text{tempo de meia pressão}}$$

A curva de fluxo deverá ser construída com o máximo de fidelidade, devendo-se evitar erros de angulação. Este método tem a vantagem de não ser influenciado pela presença de lesões associadas ou alterações do ritmo cardíaco como fibrilação atrial (Figura 5).

Determinada a área valvar, pode-se considerar a estenose mitral como:

Grave: área valvar menor que 1cm²

Moderada: área valvar entre 1 e 1,5cm²

Leve: área valvar maior que 1.6cm²

Os gradientes de pressão diastólicos são obtidos pela

medida da velocidade do fluxo que atravessa a válvula atrioventricular. Esse valor é máximo na protodiástole, diminuindo gradualmente a seguir. A planimetria da curva de fluxo possibilita o cálculo dos gradientes diastólicos máximo e médio entre o átrio e o ventrículo esquerdo, aplicando-se a equação de Bernoulli ^(6,7,9) (Fig 6).

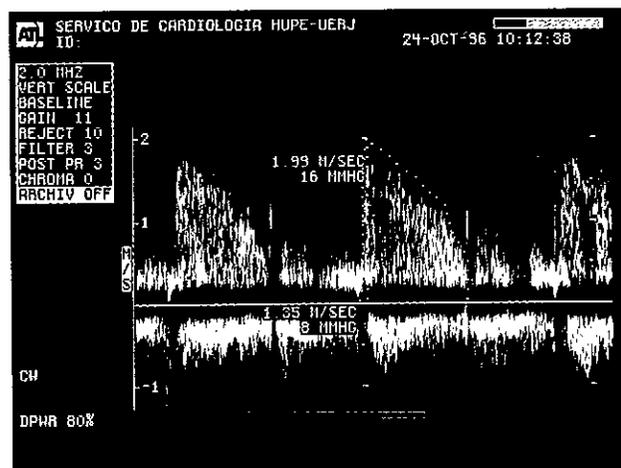
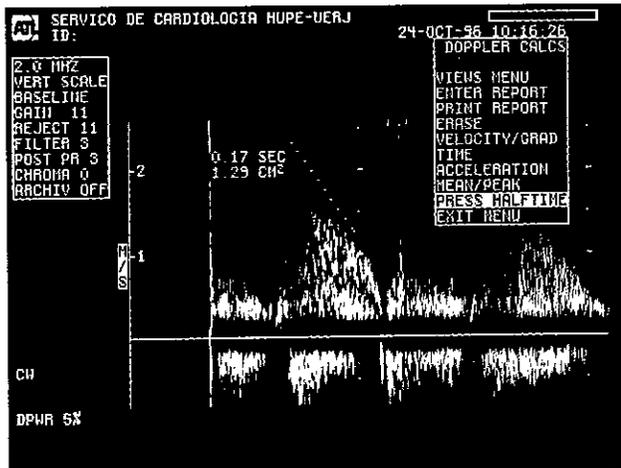


Figura 5 e 6 - Cálculo do gradiente diastólico máximo e médio e do tempo de meia pressão, pela planimetria do fluxo mitral obtido pelo Doppler.

$$\text{Gradiente} = 4 \times (\text{velocidade do fluxo})^2$$

Têm o inconveniente de sofrer interferência das alterações do ritmo cardíaco e de outras variáveis hemodinâmicas.

Para a avaliação das incompetências valvares, a análise do jato regurgitante visualizado pelo Doppler de fluxo a cores é o método preferido. O mapeamento da cavidade atrial direita ou esquerda, pesquisando a área ocupada pelo jato de refluxo (cálculo largura/comprimento), permite estimar a gravidade da lesão. Classifica-se a insuficiência valvar mitral ou tricúspide como discreta quando o jato regurgitante ocupa menos

que 20% da cavidade atrial, moderada entre 20 e 40% e grave quando maior que 40% ^(7,9) (Fig 7 e 8).

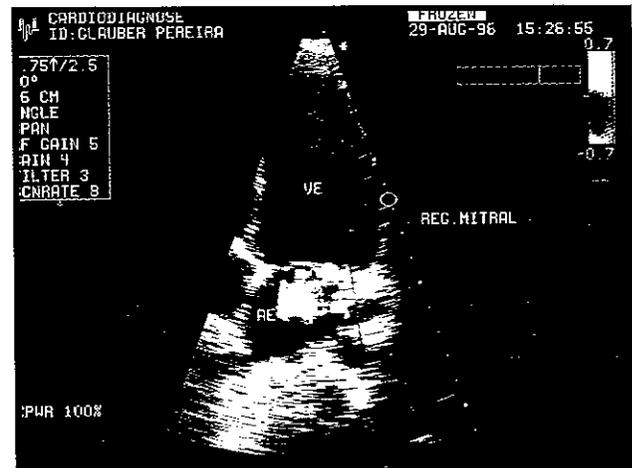


Figura 7 - Jato regurgitante ocupando mais de 40% da área do átrio esquerdo, compatível com diagnóstico de regurgitação mitral de grau moderado.

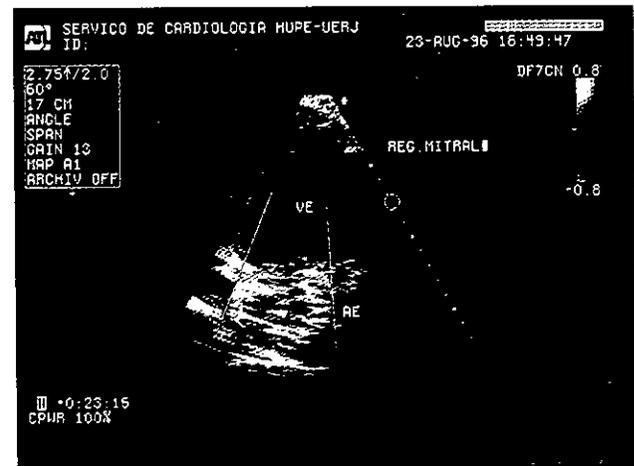


Figura 8 - Insuficiência mitral grave, com o jato de refluxo ocupando toda a cavidade do átrio esquerdo, ao color Doppler.

O diagnóstico ecocardiográfico da estenose aórtica baseia-se no encontro de diminuição da área de abertura valvar e da presença de gradiente de pressão entre a via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) e a aorta, em sístole ⁽⁷⁾.

A gravidade da estenose aórtica pode ser avaliada de duas maneiras: pelo cálculo da área valvar, utilizando-se a equação de continuidade ⁽⁷⁾.

$$A1 \times V1 = A2 \times V2, \text{ onde:}$$

A1 = área seccional da VSVE

A2 = área seccional da válvula aórtica estenótica

V1 = velocidade média na VSVE

V2 = velocidade média do fluxo sanguíneo após a obstrução

A outra forma de avaliar a gravidade da lesão é através da intensidade do gradiente de pressão entre a VSVE e a aorta a partir de registro pelo Doppler contínuo do jato de alta velocidade obtido com o volume à mostra, colocado após a valvula aórtica. Como o gradiente de pressão sofre influência do estado da contratilidade do ventrículo esquerdo, o comprometimento da função ventricular pode subestimar a gravidade da lesão ^(6,10).

Gravidade da Estenose Aórtica

Grau	Gradiente	Área
Leve	< 25 mmHg	> 1,0 cm ²
Moderada	26-79 mmHg	0,76 a 0,99 cm ²
Grave	> 80 mmHg	< 0,75 cm ²

Para a quantificação do grau de insuficiência aórtica, é novamente o mapeamento do fluxo regurgitante dentro da cavidade ventricular esquerda pelo Doppler contínuo a cores o método mais sensível de avaliação. Distinguem-se assim três tipos de lesões : leves, quando o refluxo diastólico é detectado até 2.0 cm do plano valvar, moderadas, quando o jato regurgitante alcança o músculo papilar e graves, quando atinge a região apical do ventrículo esquerdo ^(6,10) (Fig 9).

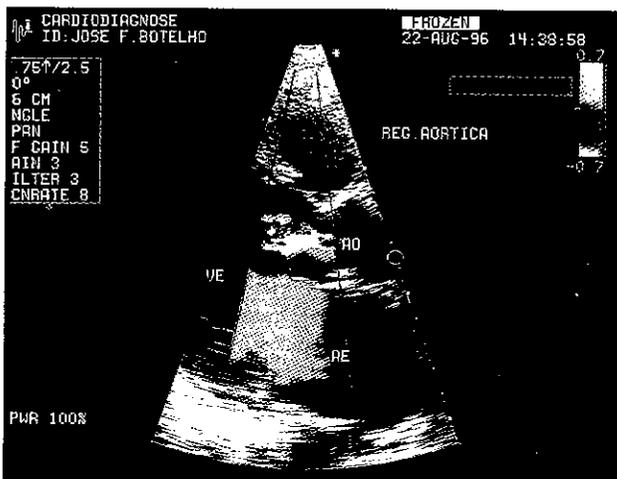


Figura 9 - Presença de jato regurgitante aórtico, ultrapassando 2.0cm do plano valvar, visualizado pelo mapeamento com Doppler a cores.

A presença de vibrações diastólicas no folheto anterior da válvula mitral conferindo o aspecto de "fluttering" é um achado freqüente nas lesões de grau moderado e a detecção de fluxo retrógrado diastólico em aorta abdominal é indicador de maior gravidade ⁽⁷⁾.

A estimativa da severidade das lesões orovalvares inclui ainda a medida dos diâmetros cavitários pelo uni e bidimensional, a avaliação da função contrátil do ventrículo esquerdo, a presença de contraste espon-

tâneo ou trombo intracavitário e a aferição indireta da pressão arterial pulmonar através do gradiente entre ventrículo direito e o átrio direito (refluxo tricúspide). Todos são indicadores utilizados para avaliar o grau de repercussão das lesões orovalvares nas câmaras cardíacas e vasos (Fig 10,11,12)

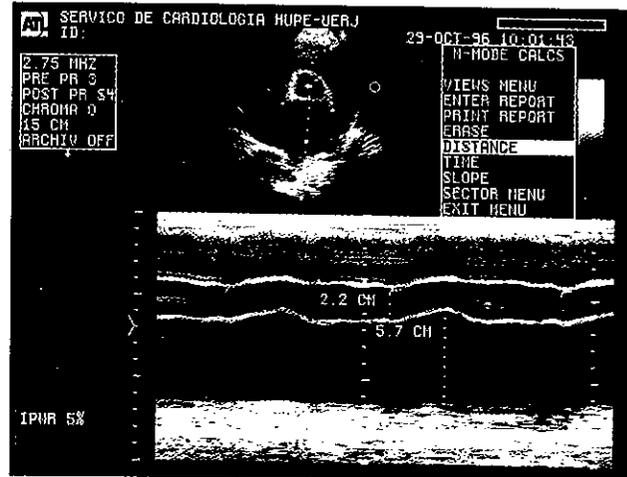


Figura 10 - Aumento das dimensões do átrio esquerdo (5.7cm) em pacientes com estenose mitral, ao unidimensional.

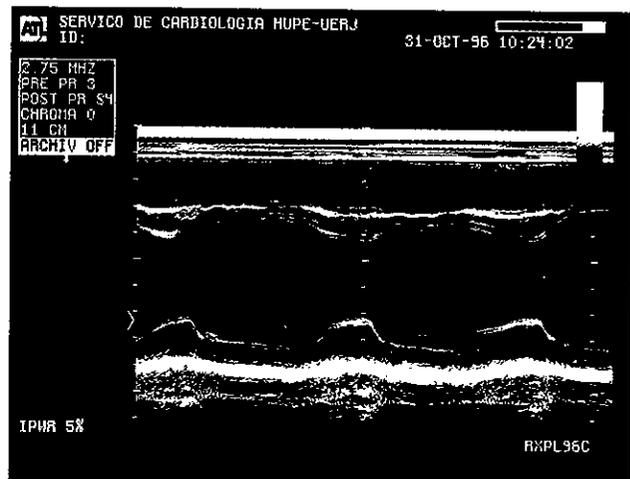


Figura 11 - Sobrecarga volumétrica imposta ao ventrículo esquerdo, em portador de Insuficiência Mitral, ao unidimensional.

Quando necessário, a utilização da ecocardiografia transesofágica aumenta a sensibilidade e eficiência do diagnóstico, assegurando resultados mais confiáveis. De grande utilidade durante as plastias valvares cirúrgicas, permite a avaliação imediata do resultado, possibilitando reparo instantâneo e contribuindo para reduzir a morbidade do procedimento. Em outras situações como na endocardite infecciosa em válvulas nativas ou em próteses, o emprego da ecocardiografia transesofágica é preferível e altera

positivamente a eficácia da decisão clínica ⁽¹⁰⁾.

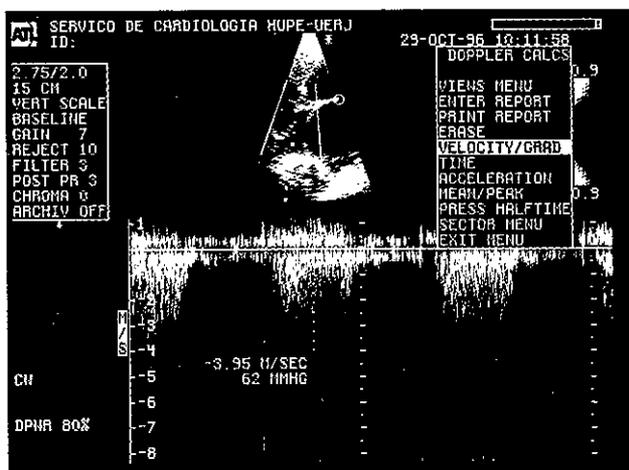


Figura 12 - Quantificação indireta do grau de hipertensão pulmonar, pelo refluxo tricúspide. Gradiente VD-AD de 62mmHg, ao qual adicionamos a pressão em átrio direito, para obtenção da medida final.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Snitcowsky, R.: *Rheumatic fever prevention in industrializing countries: Problems and approaches. Pediatrics*, 1996, 97: 996-998.

2 - Vardi P., Markiewicz W., Weiss Y., Levi J., Benderley A.: *Clinical echocardiographic correlations in acute rheumatic fever. Pediatrics*, 1983; 71: 830-4.

3 - Taranta, A.; Markowitz, M.: *Rheumatic Fever*, 2nd ed. Dordrecht Kluwer Academic Publishers, 1989.

4 - Schieken R.M., Kerber R.E.: *Echocardiographic abnormalities in acute rheumatic fever. Am. J. Cardiol* 1976; 38: 458-62.

5 - Folger Jr. G.M., Haajar R., Robida A., Hajar H.A. *Ocurrence of valvar heart disease in acute rheumatic fever without evident cardites: colour flow Doppler identification. Br Heart J.* 1992; 67: 434.

6 - Thevenard, R.S., Medeiros C.C.J. *EcoDopplercardiografia na Febre Reumática. Rev. Soc. Cardiol Estado de São Paulo*, 1993 Vol 3 nº 6, 43-48.

7 - Morcef F.A.P. *Ecocardiografia uni bidimensional e Dopler.*

8 - Hatle L., Angelson B., Tromadal A. *Non invasive assessment of atrioventricular pressure half-time by Doppler ultrasound. Circulation* 1979; 60: 1096.

9 - Oearlman A.S. *Role of echocardiography in the diagnosis and evaluation of seventy of mitral and thricuspid stenosis. Circulation (Suppl I)* 1991; 84(3): 193.

10 - Ortiz J., Matsumoto A.Y. and cols. *O ecocardiograma no apoio é decisão clínica. Centro de Cardiologia não Invasiva*, 1993, 73 - 117.

O DIFÍCIL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ATIVIDADE E CARDITE REUMÁTICA.

Regina E. Müller

Rio de Janeiro

RESUMO

A febre reumática constitui-se, ainda hoje, na cardiopatia adquirida mais freqüente na idade pediátrica em todo o mundo. O diagnóstico diferencial entre atividade e cardite reumática torna-se muitas vezes difícil, em vista da sintomatologia pouco específica das cardites leves na infância. É, no entanto, de importância fundamental, visto que influencia a conduta terapêutica e o prognóstico quanto a lesões valvares crônicas.

O diagnóstico efetivo da cardite faz-se na presença de cardiomegalia, sopro cardíaco patológico, pericardite ou quadro de insuficiência cardíaca congestiva. Corroboram ainda para o diagnóstico alterações menos específicas, como a taquicardia persistente, presença de arritmias, alterações de bulhas e anormalidades eletrocardiográficas, especialmente o prolongamento do intervalo P-R. Como as alterações cardíacas podem ocorrer entre duas a cinco semanas após a instalação do quadro de artrite, aconselham-se avaliações cardiológicas seqüenciais, em caso de o paciente ser encaminhado logo no início do quadro, para evitar-se falha diagnóstica.

Palavras-chave: febre reumática, cardite reumática, diagnóstico diferencial.

SUMMARY: THE DIFFICULT DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN ACUTE RHEUMATIC FEVER AND CARDITIS

Rheumatic fever still now the most common cause of acquired heart disease in children worldwise. The differential diagnosis between acute rheumatic fever and carditis is sometimes difficult, because of the subtle and nonspecific symptoms of a mild carditis in paediatric age. This diagnosis is otherwise, of extreme importance. The evidence of heart involvement may change treatment and prognosis regarding to long-term cardiac scarring and dysfunction. A definitive clinical diagnosis of carditis can be made only if one or more of the following are found: cardiomegaly, pericarditis, the appearance of, or change in the character of an organic heart murmur, and congestive cardiac failure. Aside from these major signs, other less specific clinical features may suggest the possibility of carditis: tachycardia, disproportionate to the degree of fever, prolongation of the PR interval, arrhythmias and abnormal cardiac heart sounds. As the manifestation of carditis usually follow within 2 to 5 weeks after the onset of arthritis, patients who show no evidence of cardiac involvement on initial examination should be monitored closely for cardiac signs and symptoms over the following 2 to 3 weeks.

Key-words: acute rheumatic fever, rheumatic carditis, differential diagnosis

Serviço de Cardiopediatria do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras

Endereço para correspondência:

Dra. Regina Elizabeth Müller
Av. Eng. Carlos Euler, 77/806
CEP: 22793-260 - Rio de Janeiro - RJ

Recebido: 15.10.96

Aceito: 18.10.96

POR QUE A DIFICULDADE?

Sem sombra de dúvidas, a Febre Reumática (FR) é uma das entidades patológicas de mais difícil diagnóstico de certeza, uma vez que não dispomos de qualquer sinal patognomônico ou teste laboratorial específico e em função da grande variabilidade do quadro clínico e das formas de apresentação da mesma.

Os *Crítérios de Jones*, mais uma vez revisitados, em sua forma modificada pela *American Heart Association*, são de grande valor na prática clínica diária e sobrevivem como uma forma de orientação diagnóstica, embora reconheçam-se freqüentemente casos atípicos da doença, não diagnosticados na fase aguda, que não se enquadram dentro dos critérios clássicos, mas que evoluem para lesão valvular crônica.

Vale ressaltar que cerca de 10-20% dos casos de febre reumática aguda apresentam provas de atividade reumática negativas na fase aguda da doença, dado este que se confirma inclusive nos estudos americanos mais recentes.

A cardite, um dos *Crítérios Maiores de Jones*, encontra-se presente em cerca de 50% dos casos de febre reumática aguda. Vários estudos americanos relativos a surtos, nos últimos anos, em diferentes regiões daquele país, mostram um aumento percentual da forma cardíaca da doença, podendo o mesmo chegar a 75% do total de casos.

Num estudo da Universidade de Utah, de 1994, sobre a "Persistência da Febre Reumática Aguda na Região Inter-montanhosa dos Estados Unidos", o Dr. Veasy mostra que a manifestação principal daquela amostra foi a cardite, tendo ocorrido em 68% dos casos, sendo demonstrada pela ausculta. Desses 187 casos de cardite, 55% foram discretos, 26% moderados e 19% graves.

Chama a atenção o fato de que em 57% dos pacientes portadores de coréia isolada e em 47% dos portadores apenas de poliartrite foi diagnosticado insuficiência mitral através da ecocardiografia com Doppler, que não havia sido diagnosticada pela ausculta com estetoscópio. Ainda vale a pena ressaltar, em relação a este estudo, que apenas 17% dos pacientes haviam procurado atendimento médico por infecção de garganta precedente, que 22% apresentavam VHS normal e 12% tinham títulos de anti-estreptolisina O normais.

O QUADRO CLÍNICO CARDIOLÓGICO

A maioria dos pacientes que apresenta a forma cardíaca da febre reumática aguda o fazem de forma assintomática, ou oligosintomática, sendo alguns dos

sinais e sintomas de difícil valorização diagnóstica. Muitas vezes a taquicardia persistente, desproporcional à intensidade da febre e mantida em repouso, é o primeiro sinal do acometimento cardíaco.

A cardite pode ainda se manifestar através de ritmo de galope, hiperfonese e desdobramento de bulhas, graus variáveis de bloqueio cardíaco associados ao prolongamento de tempo de condução e arritmias.

O aumento do intervalo P-R, um dos *Crítérios Menores de Jones*, ocorre em mais de 20% dos casos de febre reumática aguda e não constitui um critério consistente para o diagnóstico de cardite.

O acometimento pericárdico dá-se, na maioria das vezes, também de forma assintomática e o aumento da área cardíaca pode ser um achado radiológico, demonstrando a presença de derrame pericárdico. Outras vezes pode surgir de forma aguda, com dor precordial intensa, presença de atrito pericárdico à ausculta e o aumento da área cardíaca tem radiografia do tórax.

Finalmente há casos de extrema gravidade, em que o paciente pode apresentar volumoso derrame pericárdico, evoluindo rapidamente para quadro de tamponamento cardíaco, necessitando de pericardiocentese de alívio como medida de urgência.

O ACOMETIMENTO VALVULAR

O componente mais característico da cardite reumática aguda é o processo de endocardite dos folhetos das válvulas mitral e aórtica e das cordas tendíneas da válvula mitral.

Cerca de 80% dos pacientes com cardite apresenta acometimento mitral e em 30% observa-se envolvimento aórtico, que pode ocorrer isolado, mas mais freqüentemente ocorre associado à lesão da válvula mitral.

As válvulas pulmonar e tricúspide apresentam lesão anatômica em menos de 5% dos casos, mas freqüentemente evidencia-se disfunção transitória, funcional durante o episódio do surto agudo da doença. O quadro clínico encontrado mais comumente é o da *insuficiência mitral*, sendo audível um sopro de regurgitação mitral de intensidade variável, em foco mitral, com irradiação para axila, melhor audível em decúbito lateral esquerdo. Quando a regurgitação mitral é de grau moderado a severo, ausculta-se uma terceira bulha bastante acentuada, o que pode resultar em ritmo de galope pré-diastólico.

É bastante característico do acometimento cardíaco moderado a severo a presença de um leve rufar de fluxo meso-diastólico, audível em apex, conhecido como "*sopro de Carey Coombs*", e que ocorre devido à sobrecarga volumétrica importante de ventrículo

esquerdo e "relativa" estenose da válvula mitral. O *sopro de Carey-Coombs* pode ser encontrado ainda em outras formas de cardite e em quadros de anemia importante.

O segundo sopro mais comumente encontrado na cardite reumática aguda é o de regurgitação aórtica. Este, em geral, é um sopro de alta frequência, que se inicia com o componente aórtico da segunda bulha. É um sopro suave, decrescente, sendo algumas vezes não auscultado pelo examinador menos atento. É mais facilmente auscultado com o paciente sentado, inclinando o tronco para frente durante uma apnéia, seguindo uma expiração prolongada, com o diafragma do estetoscópio no foco aórtico e foco aórtico acessório.

Se existe, no entanto, um quadro de insuficiência aórtica moderada a severa, o exame clínico se torna bastante rico, com a presença das alterações causadas pelo aumento da "pressão diferencial", como a *dança das artérias*, o batimento em fúrcula esternal, pulso palmar e vários outros sinais conhecidos da semiótica cardiológica.

Os sopros de regurgitação pulmonar e tricúspide podem ser auscultados, especialmente em casos de acometimento valvular severo da válvula mitral ou mitro-aórtico, com quadro de insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão arterial pulmonar associados.

O DIAGNÓSTICO DE CERTEZA

O diagnóstico definitivo de envolvimento cardíaco só deve ser feito em caso de um ou mais dos seguintes itens estarem presentes:

Cardiomegalia: aumento da área cardíaca ao RX tórax ou à teleradiografia do tórax através do ecocardiograma

Pericardite: presença de atrito ou derrame pericárdico

Sopro cardíaco: aparecimento ou mudança de característica de sopro cardíaco patológico. O sopro de *Carey-Coombs* deverá estar presente.

Insuficiência cardíaca: direita ou esquerda, mais freqüentemente congestiva, com hepatomegalia dolorosa, pela regurgitação tricúspide.

Não se fazendo presentes no quadro esses quatro "grandes sinais" de cardite, deve-se considerar ainda, para auxiliar no diagnóstico, as seguintes alterações menos específicas:

. Sinais eletrocardiográficos - Intervalo P-R maior que 0,04s acima do normal para a idade. Alterações

na onda P e inversão das ondas T são menos comuns, mas podem ocorrer.

- . Alteração na característica das bulhas cardíacas.
- . Taquicardia persistente durante o sono e que apresenta piora evidente com atividade leve.
- . Presença de arritmias, marcapasso migratório e extrasístolia.

CONCLUINDO

É freqüente o cardiopediatra receber pacientes com quadro de poliartrite e febre, sugestivo de febre reumática, em que é solicitado seu parecer especializado para corroborar no diagnóstico de FR e avaliar o acometimento cardíaco associado.

Pelo exposto anteriormente, é necessário lembrar que o acometimento cardíaco faz-se, em geral, em torno de uma a duas semanas após o quadro de artrite, mas que, em alguns casos, esse prazo pode se estender de 3 a 5 semanas. Por esta razão, talvez não seja um exagero recomendar a reavaliação cardiológica do paciente após 15 a 21 dias do quadro inicial.

Vale ainda ressaltar a importância da *Ecocardiografia com Doppler* como instrumento diagnóstico das cardites leves, nos casos em que o sopro de regurgitação mitral ou aórtica ainda não pode ser claramente auscultado com estetoscópio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Ayoub EM, Acute Rheumatic Fever. Em Moss and Adams, *Heart Disease in Infants, Childre, and Adolescents*. Williams & Wilkins 1995, 5.Edição. Baltimore, USA.

2- Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistência da Febre Reumática Aguda na Região Inter-montanhosa dos Estados Unidos. *J Pediatr* 124:9-16, 1994. Em *Year Book of Cardiology* 1995, Schlant RC.

Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. Appleton & Lange 1996, USA. 35.Edição.

4- Rudolph AM. *Pediatrics*. Appleton-Century-Crofts 1982, USA. 17.Edição.

(2agpco3)



ANGIPRESS

Atenolol

25 mg, 50 mg e 100 mg

Comprimidos

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 25 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

Comprimidos 50 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

Comprimidos 100 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

USO ADULTO - VIA ORAL

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de ANGI PRESS 25 mg contém:

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

Cada comprimido de ANGI PRESS 50 mg contém:

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

Cada comprimido de ANGI PRESS 100 mg contém:

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

Farmacocinética

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

SUPERDOSE

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

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

e/ou hipoglicemia.

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

O atenolol pode ser removido da circulação por hemodiálise.

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS-1213.0024

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



(2agdco3)



ANGIPRESS-CD

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

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido 25/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 50/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 100/25 mg contém:

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

O produto modifica a taquicardia da hipoglicemia.

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0188

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0011-88

Indústria Brasileira



(4cdrco1)



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

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÕES

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

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

USO PEDIÁTRICO

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

A dosagem deve ser ajustada segundo as necessidades do paciente.

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CORDAREX 2,5 mg Besilato de Amlodipina

Comprimidos

Biosintética

Contém 20 comprimidos.

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina3,47 mg

(equivalente a 2,5 mg de Amlodipina base)

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORDAREX 5 mg Besilato de Amlodipina

**Comprimidos
Biosintética**

Contém 10 ou 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina6,94 mg

(equivalente a 5 mg de Amlodipina base)

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

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

Contém 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido contém

Besilato de Amlodipina13,89 mg

(equivalente a 10 mg de Amlodipina base)

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS-1.1213.0010

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

aumentam a eliminação de sódio.

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

CORUS 25 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam25 mg

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORUS 50 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam50 mg

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

MS-1213.0179

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(4crhco1)



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

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

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

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar longe do calor excessivo e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS - 1213.0195

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - S.P.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2dsgca1)



DISGREN®
TRIFLUSAL

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Cápsulas. Embalagens com 20 cápsulas de 300 mg.

USO ADULTO

Composição

Cada cápsula contém:

Triflusal.....
300 mg

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**Gravidez**

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

Incompatibilidades

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

POSOLOGIA

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

SUPERDOSE

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

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

Manter o equilíbrio eletrolítico. Instalar tratamento sintomático.

DISGREN®**Triflusal****USO ADULTO**

Contém: 20 cápsulas

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

Cada cápsula contém:

Triflusal.....300mg

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



Cuidados pela vida

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

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

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

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

Lactação

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

Uso Pediátrico

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

Uso em Idosos

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potássio Sérico

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

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

Lítio

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

Outros Agentes Anti-hipertensivos

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

Álcool, Barbitúricos ou Narcóticos

Pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

Aminas Vasopressoras (por exemplo: adrenalina)

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

Antiinflamatórios Não Esteróides

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

Ainda menos comuns foram os seguintes eventos listados por sistema:

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

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

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

RESPIRATÓRIO: dispnéia - tosse.

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

Hipersensibilidade/Edema angioneurótico:

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

Efeitos Laboratoriais:

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

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

Hipertensão Arterial

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

Terapia Diurética Anterior

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

Posologia na Insuficiência Renal

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Laboratórios Biosintética Ltda

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



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 lípidos plasmáticos são semelhantes às reportadas em populações não diabéticas. O controle da glicose não foi afetado.

INDICAÇÕES

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

USO EM IDOSOS

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

Achados laboratoriais: raramente foram relatados aumentos importantes e persistentes

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

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

SUPERDOSE

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

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

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



Miodaron

MIODARON

Amiodarona

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos: Embalagem com 20 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

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

Cada ampola contém:

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

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- . Este medicamento destina-se ao tratamento da angina do peito e das arritmias cardíacas (taquicardias, palpitações).
- . Informe seu médico se durante o tratamento houver ocorrência de gravidez.
- . Se você sofre de 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 sinusais, bloqueio sinoatrial, excitabilidade atrial ou ventricular associada a bloqueio atrioventricular, hipotensão arterial grave. Gravidez, salvo em casos excepcionais, em razão do risco tireoidiano fetal. Hiper e hipotireoidismo.

PRECAUÇÕES

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

Microdepósitos de córnea; alterações de visão:

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

Fotossensibilidade

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

Anormalidades Tireoideanas

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

Distúrbios Eletrolíticos

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

ADVERTÊNCIA

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

Exacerbação de Arritmias

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

Alterações Hepáticas

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Digitálicos

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

Anticoagulantes

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

EFEITOS COLATERAIS

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

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

POSOLOGIA

Comprimidos

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

Ampolas

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(cod. Nifelat)

**NIFELAT**

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

USO ADULTO**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Cápsulas 10/25 mg - Caixas com 28 unidades.

Cápsulas 20/50 mg - Caixas com 28 unidades.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 10/25 mg contém:

Nifedipina (microcomprimido na forma retard) 10 mg

Atenolol 25 mg

Excipiente q.s.p. 1 cápsula

Cada cápsula de 20/50 mg contém:

Nifedipina (microcomprimido na forma retard) 20 mg

Atenolol 50 mg

Excipiente q.s.p. 1 cápsula

USO ADULTO**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS**MODO DE AÇÃO**

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

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

A associação do Atenolol e Nifedipina produz efeitos antianginosos superiores aos

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

INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial e/ou insuficiência coronariana.

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

USO NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0047

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira (made in Brazil)



NITRECORD

NITRECORD 10 e 20 mg - comprimidos

NITRENDIPINA

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 10 mg: caixas com 30 comprimidos.

Comprimidos 20 mg: caixas com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido **NITRECORD** 10 mg contém:

Nitrendipina 10 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido **NITRECORD** 20 mg contém:

Nitrendipina 20 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

Manifesta efeito máximo dentro de quatro horas.

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

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

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

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

Depuração 81 a 87 l/h.

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

Não se recomenda o uso pediátrico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

A interrupção abrupta do tratamento pode causar o efeito rebote.

POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

SUPERDOSAGEM

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICAS

MS-1213.0043

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06|

Indústria Brasileira



Cuidados pela vida

(20xrco1)

OXCORD - R

OXCORD RETARD

Nifedipina
20 mg
Comprimidos revestidos
Uso adulto

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de OXCORD Retard 20 mg contém:

Nifedipina 20 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

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

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

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

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

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

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

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

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

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

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

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

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Mecanismo de ação:

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

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÃO

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

SUPERDOSE

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0016

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

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mario Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



nicotinell TTS®

S(-)-nicotina

TERAPIA AUXILIAR NO ABANDONO DO TABAGISMO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

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

USO ADULTO

MODO DE AÇÃO

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

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

para além dos locais de aplicação. Foram reportados casos isolados de urticária, edema angioneurótico e dispnéia. Os seguintes efeitos adversos e sintomas de abstinência foram os mais comumente relatados em 3 ensaios clínicos duplo-cegos, sem relação de associação causal com o estudo do fármaco:

	Nicotinell TTS (n = 401)	Placebo (n = 391)
Reação no local da aplicação	34,9%	17,6%
Cefaléia	29,7%	29,2%
Sintomas semelhantes a resfriado e gripe	12,0%	8,4%
Dismenorréia	6,6%	8,8%
Insônia	6,5%	5,4%
Náusea	6,2%	4,6%
Mialgia	6,0%	4,1%
Vertigem	6,0%	5,9%

As seguintes reações adversas também foram observadas, sem relação de associação causal com Nicotinell TTS, em incidência < 6%: incidência maior ou igual a 2% e maior que o placebo (pelo menos 0,5%); dor abdominal, dispepsia, alergia, disfunção motora, tosse, sonho anormal, artrite. Incidência maior ou igual a 2% e similar ou menor que placebo: ansiedade, labilidade emocional, irritabilidade, constipação, diarreia, dor de dente, artralgia, dor nas costas, faringite, rinite, sinusite, sintomas do trato respiratório superior. Incidência entre 1 e 2% : sonolência, concentração prejudicada, vômito, dor no tórax, fadiga, dor, alterações na pressão sanguínea, bronquite, erupção, erupção herpética, dor de ouvido. Incidência menor ou igual a 1% (somente eventos considerados pelos investigadores como sendo possivelmente relacionados ao estudo do fármaco estão incluídos nesta lista, mas a incidência de um modo geral foi menor ou igual a 1%, independente de relação com o estudo do fármaco): ondas de calor, edema local, aumento de peso, extra sistoles, hipertensão, palpitação, úlcera gástrica, secura da boca, flatulência, gengivite, disalgia, fezes anormais, distúrbios da tireóide, flacidez da glândula linfática, alteração do paladar, visão anormal, dispnéia, cistite, parestesia, memória prejudicada, contração muscular, confusão, agitação, aumento do apetite, câimbras nas pernas, enxaqueca, prurido, aumento de sudorese, urticária, acne. Perfil similar também foi observado em ensaios clínicos prévios.

ADVERTÊNCIAS

A nicotina é um fármaco tóxico, e doses de miligramas são potencialmente fatais, se absorvidas rapidamente. O tratamento com Nicotinell TTS deverá ser descontinuado se ocorrerem sintomas de superdose de nicotina. A intoxicação leve produz náuseas, vômito, dor abdominal, diarreia, cefaléia, sudorese e palidez. Doses de nicotina, que são toleradas por fumantes adultos durante o tratamento, podem produzir sintomas graves de intoxicação em crianças pequenas, podendo até ser fatais. Antes e depois do uso, Nicotinell TTS contém uma quantidade significativa de nicotina. Os usuários devem ser avisados de que os sistemas, tanto o novo como o usado, devem ser manipulados de acordo com as instruções de uso e nunca deixados onde possam ser inadvertidamente manipulados ou consumidos por crianças.

POSOLOGIA

Pacientes em tratamento devem parar de fumar completamente durante a terapia com Nicotinell TTS. Para fumantes que consomem mais de 20 cigarros ao dia recomenda-se que o tratamento seja iniciado com Nicotinell TTS 30 cm² uma vez ao dia, aplicado na pele limpa e não pilosa do tronco ou na porção superior dos braços. Fumantes que consomem menos que isso devem iniciar o tratamento com Nicotinell TTS 20 cm². Os tamanhos de 30, 20 e 10 cm² são disponíveis para permitir-se a retirada gradual da nicotina, utilizando-se períodos de tratamento de 3 a 4 semanas. O tamanho pode ser ajustado de acordo com a resposta individual, podendo ser mantida ou aumentada a dose, se não se conseguir a abstinência ou se ocorrerem sintomas de abstinência. A dose não pode ser ajustada cortando-se o sistema. Não foram avaliados períodos de tratamento total maiores do que 3 meses e doses acima de 30 cm². O sistema é acondicionado em envelope de alumínio à prova de crianças. Este deve ser cortado com tesoura na linha tracejada para que seja retirado o sistema de Nicotinell TTS. Após a remoção da película metálica, Nicotinell TTS deve ser imediatamente aplicado sobre uma área limpa e seca da pele intacta do tronco ou da porção superior dos braços. O sistema deve ser pressionado na posição por 10 a 20 segundos com a palma da mão. Deve ser escolhido um local diferente de aplicação a cada dia. A mesma área somente deverá ser utilizada após um intervalo de vários dias. A segurança e a eficácia do sistema em indivíduos abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas. A experiência de uso do Nicotinell TTS em fumantes com idade superior a 65 anos é limitada. Nicotinell TTS não parece apresentar problemas de segurança nesse grupo etário.

SUPERDOSE

A toxicidade da nicotina não pode ser diretamente comparada ao ato de fumar, pois a fumaça do cigarro contém substâncias tóxicas adicionais (por exemplo, monóxido de

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

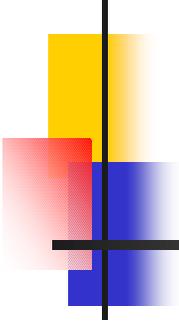
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Laboratórios Biosintética Ltda.

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





FEMADE TECNOLOGIA

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

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

Médica

Ensino

Financeira

Comercial



Qualquer dúvida na utilização
Deste produto favor contactar-nos

Telefone: 556-2149

556-3671

557-3815

E-mai: femaderj@iis.com.br

lborges@femade.com.br

Solicite uma visita para demonstração