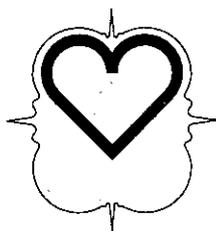


**REVISTA DA  
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA  
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**



**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 ROM O 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: 1,2,3  
ISSN 0104-0758

INDEXADA NO INDEX MEDICUS LATINO AMERICANO

IMPRESSA NO BRASIL - PRINTED IN BRAZIL

TIRAGEM: 5.000 EXEMPLARES

REVISTA DA SOCERJ - (REV. SOCERJ)

# ÍNDICE

. PÁGINA DO EDITOR	93
. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	96
. EDITORIAL	
Ventriculectomia: Solução para Cardiomiopatia Dilatada? Ventriculectomy: A solution for Dilated Cardiomyopathy? Paulo César Studart	98
. ARTIGOS DE REVISÃO	
Manifestações Cardiovasculares do Tabagismo Passivo. Cardiovascular Effects of Passive Smoking. Leopoldo Luis dos Santos Neto	101
A Bioimpedância Torácica no Tratamento Direcionado da Hipertensão Arterial. Thoracic Electrical Bioimpedance in the Directed Treatment of Hypertension. Roberto Recarey Eiras Filho, Henri Marins Costa, Luciana Paez Rocha	105
Miocárdio: Vivo ou Morto? Algumas considerações sobre a avaliação da Viabilidade Miocárdica pelo Ecocardiograma. Myocardium: Live or Dead? Considerations about Assessment of Myocardial Viability with Echocardiography. Luiz Henrique Weitzel	113
. ESTATÍSTICA MÉDICA	
A Estatística é Necessária para o Médico? Is Statistics Necessary for Doctors? José Francisco Soares, Flávio Charimowicz	121
. RELATO DE CASO	
Evidência do Fenômeno R sobre T na Morte Súbita Cardíaca Registrada no Holter de 24 Horas. Evidence of R/T Phenomenon in Sudden Death in 24 Hour Holter. A Case Report and Review of Literature. Martha Rustum Andréa, Washington Maciel, Sergio Bentim, Marciano Carvalho	125

## CURSOS E CONGRESSOS

- \* Curso de Exercício Físico em Cardiologia  
26 julho e 02 de agosto de 1997  
Auditório da Sociedade Brasileira de Cardiologia  
Rua Ipú, 32 - Botafogo - Rio de Janeiro
- \* XIX Congress of the European Society of Cardiology (ESC)  
24 a 28 de agosto 1997, Stockholm, Sweden
- \* 14<sup>o</sup> Curso Avançado de Atualização em Doença Coronária - Revisão dos Grandes Estudos para  
Aplicação na Prática Clínica  
05 e 06 de setembro de 1997, Hotel Intercontinental - São Paulo  
Informações e Inscrições na SOCERJ - (021) 266-3761 e 286-3749
- \* LIII Congresso da Sociedade de Brasileira de Cardiologia  
07 a 10 de setembro de 1997  
Palácio das Convenções do Anhembi - São Paulo - SP
- \* Scientific Sessions of the American Heart Association (AHA)  
09 a 12 de novembro 1997, Orlando, FL, USA
- \* American College of Cardiology (ACC)  
29 de março a 01 de abril de 1997  
Atlanta - GA, USA

# PÁGINA DO EDITOR

Caros Colegas

*A*o abrimos esta Revista da SOCERJ, nos deparamos com o Editorial do Dr. Paulo César Studart, um grande nome da Cardiologia carioca, com passagem marcante pela ergometria, hemodinâmica, e mais recentemente pela ecocardiografia, sobre a técnica do Dr. Randas Batista sobre ventriculectomia. Discute, com sua imensa experiência, se esta representa um futuro promissor para os pacientes com cardiomiopatia dilatada, um desafio para os cardiologistas.

Nem sempre somos brindados com artigos de revisão da excelência e atualidade como os encontrados neste número da nossa Revista da SOCERJ.

O primeiro, sobre bioimpedância torácica, do Dr. Roberto Recarey e col., descortina, de maneira simples e não invasiva, dados hemodinâmicos importantes na avaliação de pacientes hipertensos, permitindo dirigir o tratamento de maneira racional, e não empírica, o que habitualmente fazemos.

A seguir, o Dr. Luiz Henrique Weitzel, um dos ecocardiografistas com maior experiência em doença coronária, aborda um tema do nosso dia a dia nas unidades coronárias, terapias intensivas e consultórios, - a viabilidade miocárdica, - ou "Que paciente se beneficiará da revascularização miocárdica?". Certamente, um artigo de grande valia para todos (atentem para a vasta referência bibliográfica).

Quanto fumamos ao entrar em um avião sem acender um cigarro? Interessante, intrigante e importante, este tema que aflige pacientes, médicos e mesmo pessoas saudáveis. Ainda bem que a nossa legislação começa a se preocupar com o tabagismo passivo, infelizmente, não tanto quanto o Dr. Leopoldo Luiz dos Santos Neto, um brilhante clínico geral, na acepção da palavra. Vale apenas ler este trabalho.

Com muito prazer, recebemos o primeiro artigo da série sobre estatística médica, dos professores José Francisco Soares e Flávio Chaimowicz, do Departamento de Estatística da UFMG, este vem preencher, sem dúvida, uma lacuna importante na nossa formação, introduzindo temas e termos básicos da Estatística Médica, que sempre nos causaram uma certa "repulsa", auxiliando-nos na compreensão da leitura de artigos médicos.

Aproveitem a leitura, e façam da nossa Revista da SOCERJ uma fonte de referências.

**César Cardoso de Oliveira**  
Editor

# 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 Manes Albanesi Filho  
Henrique Murad  
Igor Borges de Abrantes Júnior  
Ivan Gonçalves Maia  
Luiz José Martins Romêo Filho  
Marco Aurélio Santos  
Nelson Souza e Silva  
Sílvia Helena Boghossian

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

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

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

**Comissão de Ensino:** Heraldo Victor  
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 Aloan  
**Vice-Presidente:** Hélio Roque Figueira  
**Secretário:** Francisco Cabral Cardoso  
**Tesoureiro:** Cyro Vargues Rodrigues  
**Diretor Científico:** Pierre Labrunie

**Departamento de Valvulopatias**

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

## NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

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

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

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

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

Todos os originais devem ser enviados à Revista da SOCERJ, Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, Rua 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 múltiplos (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 autor (es) assumem inteira responsabilidade. Na mesma carta deve-se especificar à qual Seção da Revista destina-se o trabalho: Trabalhos Originais, Temas de Atualização, Relato de Caso, etc.

Os trabalhos devem ser redigidos em português, de acordo com a ortografia vigente, datilografados ou processados em espaço duplo, em papel 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 pág. 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, cruvas feitos por computador devem ser impressos com bom contraste. Figuras, fotografias, desenhos, não devem ultrapassar a base de 9 x 12 cm e devem ser numerados a lápis no verso, seguindo a ordem no texto, indicado com uma seta superior a posição correta da figura na página. Figuras ou gráficos em cores devem ser discutidos com a Revista, à parte. 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 determinado tema, experiência atual própria e da literatura atual, bibliografia de acordo com as normas.

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

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

5 - "Como eu trato" - Tratamento atualizado de determinada entidade, com a experiência do autor, 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 Cursos, Simpósios, Reuniões etc., com as datas - máximo de 60 palavras.

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

# VENTRICULECTOMIA: Solução para a Cardiomiopatia Dilatada?

*Paulo César Studart*

Hospital de Cardiologia de Laranjeiras - Rio de Janeiro  
Endereço para Correspondência: Rua Soares Cabral, 55, 801 Tel. (021) 553-5085  
CEP 22240-070

Recebido em: 20.12.96

Aceito em: 28.01.97

A cardiomiopatia dilatada tem-se constituído em um grande desafio para os cardiologistas, tanto no que se refere aos seus aspectos etiopatogênicos quanto à sua terapêutica.

Sua evolução, via de regra, é progressiva e, após sua detecção, leva à morte em poucos anos, em que pese a utilização de todo o moderno arsenal terapêutico que o cardiologista hoje tem em mãos (1).

Ultimamente, um novo alento surgiu no âmbito da cirurgia e que veio se somar à cardiomioplastia de resultados cirúrgicos não uniformes.

A ventriculectomia parcial, técnica preconizada por um cirurgião brasileiro, o Dr. Randas Batista, do Paraná, tem sido utilizada em mais de 300 casos com resultados, segundo ele, promissores (2).

Tal técnica chamou a atenção da comunidade científica nacional e do exterior (3) que visualizou seu enorme potencial nas situações caracterizadas por grande comprometimento da função sistólica com o ventrículo esquerdo em fase dilatada e com baixo débito.

Nessas condições o coração esgotou os recursos da lei de Starling e encontra-se na situação de "afterload mismatched", na qual os aumentos da pré-carga não se acompanham de incrementos

do débito sistólico, gerando, em conseqüência, aumentos do estresse telessistólico (pré-carga).

A tese do Dr. Randas é a de que a retirada de um segmento desse ventrículo faria o coração contrair-se melhor. A diminuição do seu raio acarretaria uma redução do estresse ventricular e, conseqüentemente, do consumo de oxigênio miocárdico (mVO<sub>2</sub>). A retirada de um segmento do

coração reverteria ainda o formato esferóide desse coração, tendendo a adotar sua forma primitiva, semelhante a um elipsóide de revolução.

Tais fatos, segundo os estudiosos, propiciariam a que, ao contrário de um ventrículo esférico, cuja contração se faria em um eixo direcionado ao átrio esquerdo e agora com aspecto de elipsóide, o ventrículo se contraísse em direção à aorta.

Em que pese todo o orgulho de vermos uma cirurgia desenvolvida por um cirurgião brasileiro, com possibilidade de constituir-se no maior avanço terapêutico nessa área, o fato de termos também presenciado, em nossa vida profissional, o nascimento e a morte de vários métodos cirúrgicos, deixa-nos uma ponta de desconfiança e nos faz adotar a prática do "advogado do diabo" em relação a essa cirurgia.

Somente para ilustrar, em minha vida médica, vi surgirem, para o tratamento da cardiopatia isquêmica, a ligadura do seio coronário, as cirurgias de Beck, a operação de Vineberg (implante de mamária no miocárdio), as plastias coronárias com enxerto pericárdico, com a finalidade de alargar a sua luz nos segmentos com obstrução, até o estágio atual das cirurgias de revascularização constituído pelas anastomoses de veias safena, a anastomose mamário-coronária e reconstituição geométrica do coração.

De acordo com os conhecimentos vigentes, o coração com déficit contrátil aumenta o seu volume e, gradativamente, transforma-se numa esfera como um mecanismo de compensação. Teleologicamente, isso aconteceria porque o coração, tendo a sua fibra incapaz de contrair-se adequadamente, ao adquirir

Os editoriais refletem a opinião dos seus autores, não necessariamente da Revista da SOCERJ

volume maior, adquiriria também a capacidade de expulsar, em cada sístole, com menor grau de encurtamento circunferencial, um volume de sangue suficiente para as demandas metabólicas do paciente. É claro que para ter essa característica e essa finalidade o coração paga um tributo, ou seja, o aumento do estresse de sua parede (lei Laplace) e conseqüente aumento do mVO<sub>2</sub> (4-7). A retirada de um segmento com redução do seu volume, em que pese a diminuição do estresse ventricular e do mVO<sub>2</sub>, retira do coração parte desse mecanismo de compensação.

Por outro lado, convém que sejam tecidas algumas considerações a respeito dos métodos de avaliação da função ventricular habitualmente utilizados.

Certamente, a fração de ejeção (FE) não serve como variável de avaliação da função sistólica após essa cirurgia, pois as modificações de todos os volumes do coração decorrentes da própria cirurgia modificam a FE e tiram dela a especificidade, sensibilidade e acurácia. Corações menores apresentam, ainda, maior movimentação de suas paredes, sem que isso represente melhor contração. Assim, o encurtamento circunferencial e a taxa de encurtamento são também de utilidade duvidosa.

O estresse telessistólico em todas as suas formas (hoop stress, circunferencial stress, meridional stress), de acordo com a lei de Laplace, estariam, sem dúvida, menores, sem que isso signifique qualquer melhora da contração, embora tal fato se acompanhe de um efeito salutar no que se refere ao mVO<sub>2</sub>. A redução do estresse, no seu conceito, é muito mais uma conseqüência da redução do volume do coração do que de uma melhora de sua função.

A simples determinação do débito sistólico parece ser, na nossa opinião, o método mais indicado na avaliação dos resultados da cirurgia, já que denota o real objetivo do próprio coração.

A taxa de espessamento das paredes remanescentes também poderá trazer subsídios na avaliação da contração.

Em recente trabalho, Bombonato e col.<sup>8</sup> avaliaram a eficácia da ventriculectomia parcial esquerda em 7 pacientes com insuficiência cardíaca terminal.

Sessenta dias após a cirurgia, a classe funcional tinha variado de 4 para 1,71, o diâmetro diastólico final de 75,67mm para 64,67mm e a FE de 0,15 para 0,22. Tais dados foram interpretados como melhora. Interessante observar que aplicando-se a regra do cubo, os volumes diastólicos finais seriam respectivamente 433,28ml antes da cirurgia e 270,46ml após a mesma. 15% de 433,28ml são 64,99ml e 22% de 270,46ml são

59,50ml. Esses valores representam os volumes de ejeção, respectivamente antes e após a cirurgia, o que significa que, ressaltando a existência de fluxos regurgitantes, traduziriam uma piora da função ventricular, uma vez que o objetivo primordial da cirurgia é melhorar o débito cardíaco.

No mesmo trabalho as dimensões do AE aumentaram de 43,67mm (antes) para 44,67mm (após) o que, embora não seja estatisticamente significativo, certamente não espelha qualquer queda da pressão de enchimento ventricular ou diminuição da rigidez de câmara do VE, muito pelo contrário.

Não nos parece lógico que um coração com fibras homoganeamente deterioradas, com intensa destruição celular, pudesse contrair melhor suas fibras remanescentes apenas porque um pedaço do coração foi retirado. Também nos parece óbvio que, se não houver melhora da contração, a redução do volume do coração tenderá a acarretar aumento da rigidez de sua câmara com conseqüente aumento da pressão de enchimento ventricular.

Podemos especular que os melhores resultados seriam justamente os casos em que a ventriculectomia, sendo executada nos segmentos com contração mais deteriorada, deixasse remanescentes, isto é, porções do coração com contração ainda satisfatória. Nessas condições, a ventriculectomia se assemelharia a uma aneurismectomia.

Achamos que os pacientes a serem submetidos a essa cirurgia, ou que tenham sido tratados através dela, devam ser melhor estudados, inclusive com biópsia miocárdica, testes de viabilidade miocárdica e exames cintigráficos.

Assim sendo, embora seja grande o desejo de que a cirurgia de Batista beneficie a todos os pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada, é nosso pensamento que o crivo do tempo, ajudado pela referida sistematização dos métodos, há de esclarecer, certamente, que subgrupos desta patologia possam obter os maiores benefícios em relação àquela cirurgia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML et al. *Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy*, *Am J Cardiol* 54:147, 1984
- 2 - Batista RJV, Santos JLV, Cunha MA et al. - *Ventriculectomia parcial: um novo conceito no tratamento cirúrgico de cardiopatias em fase final*. In: *Anais do XXII Congresso Nacional de Cirurgia*

- Cardíaca. Brasília: Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardíaca, 1995:150-1.
- 3- Matt Crenson - *Brasilian doctor's unorthodox technique may help heart patients.* AP Science. Jun. 14, 1996.
  - 4- Grossman W, Gunther S, Carabello BA - *Ventricular wall stress: simulusto hypertrophy and determinat of ejection performance.* In Bleifel W, Effert S, Hamrath P, Mathey D. *Evaluation of cardiac function by echocardiography.* Berli, Springer-Verlag, 1970, pag 71
  - 5- Braunwald E - *Control of myocardial oxigen consumption: physiologic and clinical considerations.* Am J. Cardiol, 29:416, 1971.
  - 6- Studart PCC, Rocha ASC, Amino JGC, Peixoto ES e col. *Contribuição do estresse ventricular circunferencial telessistólico no estudo da função ventricular esquerda na insuficiência mitral crônica.* Arq. Bras. Cardiol 44/6: 377-381, 1985.
  - 7- Studart PCC, Amino JGC, Peixoto ES, Dohmman HF e col - *O estresse circunferencial ventricular e suas relações telessistólicas na cardiopatia isquêmica. Alternativas simples para sua avaliação.* Arq. Bras. Cardiol. 51/4:309-314, 1988.
  - 8- Bombonato R, Betelli RB, Sgarbieri R, Kato M et al - *Experiência inicial com a ventriculectomia parcial esquerda no tratamento da insuficiência cardíaca terminal.* Arq. Bras. Cardiol. 66/4, 189-192, 1996

# Manifestações cardiovasculares do tabagismo passivo

## Cardiovascular effects of passive smoking

*Leopoldo Luiz dos Santos Neto*  
*Professor Adjunto de Clínica Médica*

Hospital Universitário de Brasília - UnB  
Caixa postal: 04438  
70910-970 Brasília DF  
E-mail: leoneto@uninet.com.br

---

### RESUMO

A doença aterosclerótica coronariana (DAC) é a principal causa de mortalidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Os fatores envolvidos na sua gênese são multifatoriais e de interação complexa. O tabagismo tem sido imputado como um dos principais fatores de risco de DAC. Contudo, o risco atribuído à exposição da fumaça ambiental do cigarro (FAT), na condição de tabagista passivo (TP), ainda está envolvido em grande controvérsia. Após a implementação de novos métodos epidemiológicos sofisticados e a introdução de exames bioquímicos sensíveis permitiram uma melhor compreensão do impacto ambiental da FAT na saúde do indivíduo TP. Evidências epidemiológicas apontam para um risco de cerca de 20% de que o TP possa desenvolver DAC.

### PALAVRAS-CHAVE

Tabagismo Passivo, Fumaça Ambiental Do Tabaco, Doença Coronariana

### SUMMARY

Coronary atherosclerotic disease (CAD) is the leading mortality in developed and underdevelopment countries. Many factors are involved in a complex interaction. Tabagism continue to be an important risk to CAD. However, environmental tobacco smoke (ETS), as a passive smoker (PS), is already associated with grate controversies. New sophisticated epidemiologic methods and sensitive biochemistry exams showed a better view of the environmental impact of ETS on the health of TP individuals. Epidemiological evidences have showend that TP have near of 20% of risk to development of CAD.

### KEY WORDS

passive smoking, coronary disease, environmental tobacco smoke

## INTRODUÇÃO

O impacto do TP na área de saúde pública sempre foi cercado de grande controvérsia. A introdução de novas técnicas epidemiológicas, como o uso de estudos epidemiológicos prospectivos possibilitou uma melhor compreensão no impacto ambiental da FAT.

A maioria dos autores mostram que a exposição à FAT apresenta um risco aumentado de cerca de 20% em desenvolver DAC. Este dado corresponde a cerca de 30.000 ou 60.000 mortes/ano só nos EUA (1) (2). Esta mortalidade é observada mesmo quando outros fatores de risco de doença cardíaca isquêmica são ajustados possibilitando, deste modo, a observação isolada do efeito do TP. Um dos estudos mais completos foi realizado recentemente por Steenland e cols. (3), como parte do II Estudo de Prevenção do Câncer, conduzido pela Sociedade Norte-Americana de Oncologia. Esse estudo acompanhou uma Coorte de 479.680 indivíduos TP, considerando homens e mulheres separadamente, durante 7 anos. A mortalidade observada, devido à coronariopatia foi 22% maior nos homens TP, sem ocorrer um padrão de dose-resposta. Os efeitos da FAT sobre as mulheres foram menos intensos do que os observados no sexo masculino.

Quando se avalia a incidência de infarto agudo do miocárdio não fatal ou a presença de angina, observou-se ser o risco relativo maior nos indivíduos TP (4)(5). No Estudo Intervencionista sobre Múltiplos Fatores de Risco (4) o risco relativo dos homens casados com mulheres tabagistas em desenvolver morte devido à DAC, eventos não fatais de DAC e morte por qualquer causa foi, respectivamente, de 2,11, 1,48 e 1,96, quando comparados a homens cuja cônjuge não fumava. O risco relativo para morte por DAC para mulheres não fumantes, cujo cônjuge era tabagista, foi de cerca de 14,9 (6).

Portanto, existem fortes evidências epidemiológicas, a curto e longo prazos, dos efeitos cardiovasculares da FAT no indivíduo TP.

## FISIOPATOGENIA

Os efeitos da FAT sobre o sistema cardiovascular não são causados por um único componente, mas sim por diversos elementos, incluindo a nicotina, monóxido de carbono, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e outros ainda não totalmente especificados. A composição química da fumaça inalada pelo fumante ativo é diferente daquela observada no indivíduo TP. A FAT consiste em aproximadamente 85% de fumaça lateral, resultante da queima espontânea do cigarro, e 15% de fumaça central, exalada durante o ato de fumar (7). A FAT possui mais de 4.000 componentes químicos sendo que alguns apresentam maior concentração na fase da fumaça lateral (7).

Os principais efeitos da FAT no sistema cardiovascular estão relacionados com a sua ação sobre plaquetas e células endoteliais.

-Plaquetas: Plaquetas de indivíduos TP são mais sensíveis à ação da FAT do que os fumantes ativos (8)(9). A exposição à FAT produz aumento significativo na ativação da plaquetas (9). Esta ação é rápida, ocorrendo cerca de 20 minutos após a exposição à fumaça, com aumento da agregação plaquetária (8). Uma significativa redução na sensibilidade do efeito anti-agregante das prostaglandinas  $E_1$ ,  $I_2$ , e  $D_2$  foi detectada após 15 minutos de exposição à FAT (10). As plaquetas só retornaram a sua função normal 40 minutos após o término da exposição. As plaquetas ativadas estão envolvidas no processo de formação do trombo na circulação coronariana e desenvolvimento do infarto agudo do miocárdio. No indivíduo TP tem sido identificada alteração na cinética da liberação do tromboxane  $B_2$ (9), que possui importante papel na fase pró-agregante e vasoconstritora coronariana. O indivíduo exposto à FAT apresenta indução na liberação de Tromboxane  $B_2$  plaquetário(9), sendo este efeito comparável ao observado no fumante ativo.

-Lesão endotelial: Existem evidências de que a FAT induza disfunção, aguda ou crônica, nas células endoteliais.

1. Efeitos agudos- Indivíduos hígidos não fumantes, expostos à FAT por apenas 20 minutos, podem apresentar lesões endoteliais agudas(8). Recentemente, Celermajer e cols (11) demonstraram que indivíduos TP podem apresentar comprometimento da dilatação vascular dependente do endotélio. Após a exposição à FAT, durante 1 hora diariamente, houve uma significativa disfunção endotelial, que ocorreu de forma dose-dependente. Estas alterações foram equivalentes às aquelas detectadas no tabagista ativo(11). Estes dados sugerem que haja comprometimento na produção de óxido nítrico, mediador importante na inibição da agregação plaquetária.

2. Efeitos a longo prazo- Estes efeitos estão associados ao processo de aterosclerose. Estudos experimentais realizados em modelos animais mostraram que o benzo(a)pireno, constituinte importante da FAT, acelera o desenvolvimento da aterosclerose (12). A FAT induz a aterosclerose de forma dose-dependente, havendo uma forte correlação positiva entre o percentual de lesões vasculares e a concentração de monóxido de carbono ou elementos particulados (13). Coelho alimentados com dieta rica em gordura, expostos à FAT, desenvolvem disfunção das células endoteliais, caracterizada por vasoconstrição inapropriada a substâncias vasodilatadoras (14). Este efeito da FAT parece ser revertido com o uso de vitamina E (15).

Estudos populacionais identificaram aumento da espessura da túnica média e muscular em indivíduos TP expostos à FAT, quando comparado ao tabagista ativo (16). Estes achados podem estar associados, pelo menos em parte, às alterações no perfil dos níveis de lipoproteínas. As concentrações plasmáticas de HDL-colesterol são significativamente menores nos adolescentes ou adultos expostos à FAT (17)(18). Moffat e cols (19) mostraram que a exposição crônica a altas concentrações de FAT no trabalho pode induzir a modificações no perfil lipídico, similares àquelas observadas nos fumantes ativos, como menor redução na concentração de HDL-C, HDL2, HDL2/HDL3, Apo I e APO I/APO B. Este efeito sobre o metabolismo lipídico pode contribuir para o desenvolvimento do processo aterosclerótico.

A FAT pode interferir também no processamento de oxigênio. O indivíduo TP possui aumento significativo na concentração de lactato venoso, indicando que o seu metabolismo está mais anaeróbico(20). A FAT interfere na habilidade da hemoglobina em liberar oxigênio para o miocárdio, através da combinação com o monóxido de carbono. Este efeito, associado a uma maior sensibilidade das células endoteliais à lesão pelos radicais livres, é mais intenso no TP do que nos fumantes ativos (21). Em modelos murinos, a associação destes dois fenômenos podem explicar os achados de maior extensão da área de infarto do miocárdio, nos animais submetidos à FAT (22)

## QUADRO CLÍNICO

Os efeitos da FAT no sistema cárdio-vascular do tabagista ativo são mais crônicos, possibilitando uma adaptação do organismo. Por outro lado, parece que indivíduos TP não possuem período de adaptação. Este fato talvez explique por que indivíduos TP com DAC apresentam redução da reserva coronariana, em condições de estresse, associado a uma menor resistência ao exercício físico(23). Este efeito pode ser tão marcante que alguns indivíduos podem apresentar angina pectoris durante a exposição à FAT (23). Adultos jovens hígidos expostos à FAT apresentam uma menor resistência à prova de esforço (20)(24), assim como possuem uma maior frequência cardíaca em repouso, associado ao aumento na concentração de carboxi-hemoglobina(20). O indivíduo TP portador de DAC também está mais propenso a desenvolver arritmias (24).

A instabilidade da placa de ateroma tem sido descrita como elemento crítico no agravo da DAC. O TP pode acelerar este processo através do aumento da agregação plaquetária e da disfunção endotelial e, deste modo, contribuir de forma decisiva na ruptura da placa e formação dos trombos intracoronarianos.

## CONCLUSÕES

A exposição à FAT pode ser significativa nos locais de trabalho, em que haja fumantes (25). No entanto, a exposição domiciliar não pode ser negligenciada. No momento, as evidências experimentais, epidemiológicas e clínicas mostram que o TP apresenta maior morbidade e mortalidade cardiovascular. Este efeito pode ser detectado em indivíduos portadores ou não de DAC. Particularmente o paciente portador de DAC deve ser orientado para este risco potencial. Portanto, é fundamental que o clínico inclua a avaliação do grau de exposição ambiental à FAT nos seus pacientes, portadores ou não de coronariopatias, a fim de estabelecer cuidados relacionados à prevenção primária e secundária. Existem evidentes benefícios imediatos para a redução no consumo involuntário da FAT pelo TP, semelhante ao tabagismo ativo. A concepção de uma sociedade totalmente livre de tabaco(26) talvez seja utópica. Por outro lado, a simples implementação de um questionário, sobre o grau de exposição à FAT, num programa de Residência Médica, pode concorrer para melhorar a qualidade assistencial dos indivíduos TP (27).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steenland K. *Passive smoking and the risk of heart disease. JAMA 1992; 267:94-99*
2. Wells AJ. *Passive smoking as a cause of heart disease. Journal of American College of Cardiology. 1994;24:546-554*
3. Steenland K, Thun M, Lally C, Heath C. *Environmental Tobacco Smoke and Coronary Heart Disease in the American Cancer Society CPS-II Cohort. Circulation 1996; 94:622-628.*
4. Svedsen KH, Killer LH, Martin MJ, Ockene JK. *Effects of passive smoking in the multiple risk FATtor interventional trial. Am J Epidemiol 1987; 126:783-795.*
5. Dobson AJ, Alexander HM, Heller RF, Lloyde DM. *Passive smoking and the risk of heart attack or coronary death. Med J Aust 1991; 154:793-797.*
6. Garland C, Barret-Connor E, Suarez L, Criqui MH, Wingard DL. *Effect of passive smoking on ischemic coronary heart disease mortality of non-smokers: a prospective study. Am J Epidemiol 1985;121:645-650.*
7. Taylor AE, Johnson DC, Kazem H. *Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease: a position paper from the Council on Cardiopulmonary and Critical Care, American Heart Association. Circulation 1992; 86:1-4*

8. Davis JW, Shelton L, Watanabe IS, Arnold J. Passive smoking affects endothelium and platelets. *Archives of Internal Medicine* 1989; 149:386-389.
9. Schmid P, Karanitas G, Kritz H, Pirich C, Stamatopoulos Y, et al. Passive smoking and platelet thromboxane. *Thrombosis Research* 1996; 81:451-460.
10. Sinzinger H, Kefalides A. Passive smoking severely decreases platelet sensitivity to antiaggregatory prostaglandins. *Lancet* 1982;2:392-393
11. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R et al. passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334:150-4.
12. Glantz S, Parmley W.W. Passive smoking and heart disease: epidemiology, physiology, and biochemistry. *Circulation* 1991; 83:1-12
13. Zhu B-Q, Sun Y-P, Sievers RE, Isenberg WM, Glantz SA, et al. Passive smoking increases experimental atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Journal of American College of Cardiology* 1993; 21:225-32.
14. Hurchinson S, Ibarra M, Chou TM, Sievers RE, Chatterjje K et al. L-Arginine restores normal endothelium-mediated relaxation in hypercholesterolemic rabbits exposed to tobacco smoke. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:39A
15. Chou TM, Hutchison SJ, Schwarzacher P, Sudhir K, Deedwania C. Vitamin E restores impaired acetylcholine-mediated vasodilatation secondary to environmental tobacco smoke *J AM Coll Cardiol* 1996;27:39A.
16. Howard G, Burke GL, Szklo M, Szklo M, Tell GS et al. Active and passive smoking are associated with increased carotid artery wall thickness: the Atherosclerosis Risk Community Study. *Arch Intern Med* 1994; 154:1277-1282.
17. Moskowitz W, Mosteller M, Schienken T, e cols. Lipoprotein and oxygen transport alteration in passive smoking preadolescent children: the MCV Irwing study. *Circulation* 1990; 81:586-592.
18. Feldman J, Shenker IR, Etzel RA e cols. Passive smoking alters lipid profiles in adolescents. *Pediatrics* 1991; 88:259-264.
19. Moffatt RJ, Stamford BA, Biggerstaff KD. Influence of worksite environmental tobacco smoke on serum lipoprotein profiles of female nosmoke. *Metabolism* 1995; 44:1536-1539.
20. McMurray RG, Hicks LL, Thompson DL. The effect of passive inhalation of cigarette smoke on exercise performance. *Eur J Appl Physiol* 1985; 54:196-200.
21. McCuster K, Hoidal J. Selective increase of antioxidant enzyme activity in the alveolar macrophages from cigarette smokers and smoke-exposed hamster. *Am Rev Res Dis* 1990;141:678-682
22. Zhu B-QS, Sun Y-P, Sievers RE, Glantz SA, Parmley WW, Wolfe CL. Exposure to environmental tobacco smoke increases myocardial infarct size in rats. *Circulation* 1994;89:1282-1290.
23. Aronow WS. Effect of passive smoking on angina pectoris. *New England Journal of Medicine* 1978; 299:21-24.
24. Leone A, Bertanelli F, Mori L, Fabiato P, Bertoncini G. Ventricular arrhythmias by passive smoke in patients with pre-existing myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:256A.
25. Hammond SK, Sorensen G, Youngstrom R, Ockene JK. Occupational exposure to environmental tobacco smoke. *JAMA* 1995; 274:956-960.
26. Glantz SA. Achieving a smokefree society. *Circulation* 1987; 76:746-752
27. Kosower E, Ernst A, Taub B, Berman N, Andrews J, Seidel J. Tobacco prevention education in a pediatric residency program. *Arch Pediatrics Adolesc Med* 1995; 149:430-435.

# A Bioimpedância Torácica no Tratamento Direcionado da Hipertensão Arterial

## Thoracic Electrical Bioimpedance in the Directed Treatment of Hypertension

*Roberto Recarey Eiras Filho,  
Henri Marins Costa*

Responsáveis pelo Departamento de Cardiologia da Beneficência Portuguesa-Petrópolis

*Luciana Paez Rocha*

Doutoranda da Faculdade de Medicina de Petrópolis e Estagiária de Serviço de Cardiologia da Beneficência Portuguesa-Petrópolis.

---

### RESUMO

A Bioimpedância Torácica, equipamento simples e portátil, não invasivo e de baixo custo operacional, fornece informações hemodinâmicas importantes, com resultado imediato e fidelidade comparável aos métodos invasivos tradicionais. Quando utilizada em pacientes hipertensos, identificará qual(ais) mecanismo(s) hemodinâmico(s) envolvido(s) na elevação da pressão arterial (contractilidade ventricular, resistência vascular periférica, quantidade de líquido torácico, índice sistólico e formas mistas). Estas informações e o conhecimento dos efeitos hemodinâmicos das drogas anti-hipertensivas nos permite instituir o que denominamos de "Tratamento Direcionado". Também nos permite a monitoração das variações hemodinâmicas induzidas pelos tratamentos farmacológico e não farmacológico instituídos.

### PALAVRAS-CHAVE

bioimpedância, hipertensão arterial, tratamento, diagnóstico

### SUMMARY

Thoracic Electrical Bioimpedance a simple handy equipment, non-invasive, with low operating cost, provides important hemodynamic information with immediate results and fidelity comparable to the traditional invasive methods. When used in hypertension patients, it will show us which hemodynamic(s) mechanism(s) is involved in blood pressure increase (ventricular contractility, systemic vascular resistance, thoracic fluid quantity, cardiac and systolic index, and mixed forms). This data and knowledge of hemodynamic antihypertensive medicine effects allow a more practical treatment, which is proposed as a "Directed Treatment". Its also possible monitoring hemodynamic changes with pharmacological or non-pharmacological treatment by follow-up.

### KEY WORDS

bioimpedance, arterial hypertension, treatment, diagnostic

## INTRODUÇÃO

A Bioimpedância Torácica (BIT) é um exame não-invasivo, que mede a resistividade a uma corrente alternada aplicada através do tórax, de baixo custo operacional, realizado por um equipamento simples, portátil e de fácil manuseio, que traz informações hemodinâmicas importantes e de fidelidade comparável aos métodos de medida do Débito Cardíaco (DC) (1-4). O sangue é o tecido de maior condutividade elétrica do corpo. A impedância torácica é inversamente proporcional à quantidade de sangue nele contido(3). A impedância (Z) varia e é captada toda vez que ocorre fluxo pulsátil intermitente no tórax, sendo diretamente relacionada ao volume ciclicamente expelido pelo ventrículo esquerdo que, em última análise, é o volume sistólico (VS). O processamento eletrônico da variação de impedância (DZ) permite o cálculo do VS (em ml) que, multiplicado pela frequência cardíaca (FC), exibe o débito cardíaco ( $DC = VS \times FC$ , litros/min). As curvas de velocidade e aceleração (1ª derivada da curva de velocidade) definem os parâmetros de contractilidade.

A utilização destas informações nos permite a identificação do(s) mecanismo(s) hemodinâmico(s) envolvido(s) na elevação da pressão arterial (contractilidade ventricular, resistência vascular periférica, quantidade de líquido torácico, índice cardíaco e índice sistólico) e sobre qual destes fatores intervir farmacologicamente, definindo o que denominamos "Tratamento Direcionado".

A BIT vem sendo investigada e aprimorada há 50 anos, até que, entre 1981 e 1986 (3,5), ocorreram novas modificações no método com a elaboração de fórmulas mais adequadas de cálculo, desenvolvimento do equipamento NCCOM-3 e aperfeiçoamento de eletrodos, ganhando maior praticidade no seu uso e sendo introduzido no Brasil por Mattar e cols (1,2,6-10), em 1986.

Começamos a analisar informações obtidas de pacientes ambulatoriais com hipertensão arterial, coronariopatia e insuficiência cardíaca para o Tratamento Direcionado (11,12), a partir de 1988.

A Hipertensão Arterial (HA) é importante problema de saúde pública por sua elevada prevalência e complicações, constituindo, ainda, um significativo desafio terapêutico, apesar de ser reconhecida há cerca de 8 décadas(13).

Por tratar-se de doença multifatorial, assume características particulares para cada indivíduo, ocorrendo, com frequência, respostas terapêuticas diferentes para situações clinicamente idênticas. Decidir sobre qual terapêutica instituir em determinado paciente, constitui desafio que, nos dias atuais, vem sendo vencido na medida em que melhor identificamos os perfis hemodinâmicos e clínicos de cada grupo a ser tratado (14).

No Brasil, estima-se que cerca de 15% dos adultos possam ser rotulados como hipertensos (15). Por ser patologia oligossintomática, torna-se difícil a adesão do paciente ao tratamento. Em função das sérias conseqüências orgânicas e sócio-econômicas, o paciente deve ser orientado ao máximo quanto ao direcionamento terapêutico e à proteção aos órgãos alvo, utilizando-se do menor número possível de medicamentos para um custo mais baixo.

O objetivo dessa revisão é mostrar que a BIT pode fornecer acesso fácil a informações hemodinâmicas confiáveis, permitindo que a terapêutica seja baseada não apenas em dados estatísticos genéricos, mas, também, em informações hemodinâmicas individualizadas, com estratégia terapêutica adequada para o paciente hipertenso.

## TÉCNICA DE REALIZAÇÃO DO MÉTODO

Os dados da BIT são obtidos através do posicionamento de oito eletrodos descartáveis de prata, lateralmente na base do pescoço e região torácica (linha axilar média, na projeção do apêndice xifóide), agrupados simetricamente em quatro pares (Sistema Tetrapolar) e conectados ao monitor (Fig.01). Este, por sua vez, emite uma corrente alternada pelos pares externos do pescoço e base do tórax, captada pelos quatro eletrodos correspondentes internos, delimitando um campo eletromagnético, em que se processam as variações da impedância.

Acoplando-se o monitor de BIT a um eletrocardiógrafo obtêm-se, adicionalmente, a duração do ciclo cardíaco, os intervalos sistólico e diastólico, o período de contração isovolumétrica, a fração de ejeção ventricular esquerda e o volume diastólico final.

Este conjunto de dados é processado e projetado a cada 12 batimentos ou seguidamente (batimento/batimento), em um visor de cristal líquido (Fig.02), podendo ser registrado através de uma simples impressora (3,5). (Fig.03)

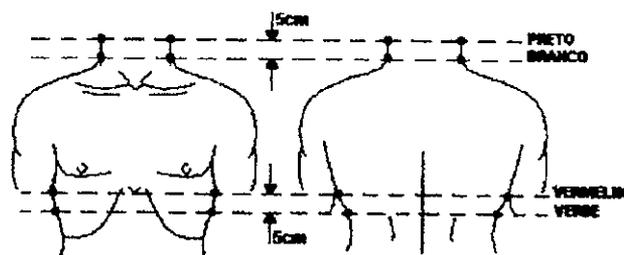


Fig.01 - Posicionamento dos Eletrodos no paciente

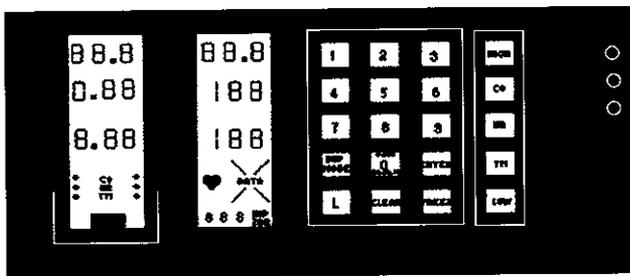


Fig.02 - Vista frontal do NCCOM-3

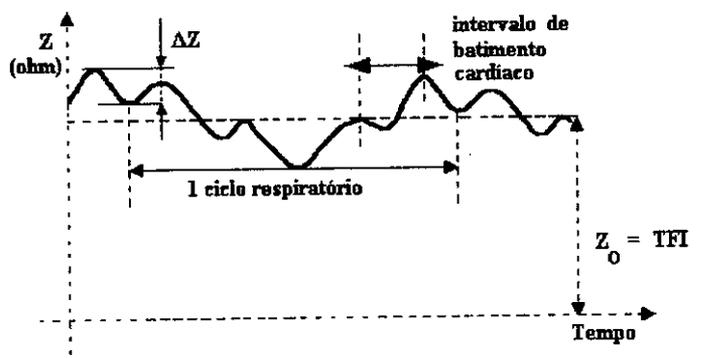


Fig.04 - Curva de oscilação respiratória da impedância torácica. ΔZ= variação da impedância.

Auxilia no diagnóstico diferencial da hipertensão arterial, dispnéias (de origem respiratória ou cardíaca), na interpretação de ruídos respiratórios (estertores), na decisão do uso e ajuste da dose de diuréticos e na prescrição ou restrição de líquidos (3).



Fig.03: A- Exemplo do traçado obtido e análise numérica das curvas registradas pelo aparelho NCCOM-3.

B- Exemplo da interpretação final dos valores fornecidos pelo aparelho NCCOM-3

**B- ESTUDO HEMODINÂMICO E ELETROFISIOLÓGICO POR BIT**  
RESULTADO

Índice de fluido torácico (TFI) .....	28,9 ohms ( M : 20 a 33 ; F : 27 a 48 )
Tempo de ejeção ventricular (VET) .....	0,32 seg
Ejeção ventr. / Sístole total .....	36 %
Índice de velocidade de ejeção (EVI) .....	1,76 ohms/seg (0,7 a 2,2 ohms/seg)
EVI / TFI .....	0,060 seg -1 (0,033 a 0,065 seg -1)
Débito cardíaco (CO) .....	9,9 l / min
Frequência cardíaca (HR) .....	67 bpm ( 60 a 100 bpm )
Volume sistólico ( SV ) .....	147 ml
Resistência vascular periférica ( SVR ) .....	1614 dyn / seg / cm -5 (1700 a 2600)
Índice cardíaco ( CI ) .....	5,7 l / min / m2 (2,5 a 4,2 l / min / m2)
Índice sistólico ( SI ) .....	84 ml / m2 ( 30 a 65 ml / m2 )
Índice de trabalho de V.E. ....	9,8 Kg.m / m2 ( 3,6 a 5,4 )

**INTERPRETAÇÃO REFERENTE AOS VALORES ABSOLUTOS**

Quantidade de líquido torácico .....	( TFI )	= NORMAL
Contratibilidade ventricular .....	( EVI )	= NORMAL
Desempenho ventricular .....	( CI )	= AUMENTADO
Resistência vascular periférica .....	( SVR )	= DIMINUÍDA + / 4
Consumo miocárdico .....	( LCWI )	= AUMENTADA + + + + / 4
Efeito Starling .....	( EVI / TFI )	= NORMAL

## INTERPRETAÇÃO DOS DADOS OBTIDOS

### 1- Índice de Fluido Torácico (TFI) (Fig.04)

TFI - Índice de impedância torácica à passagem de corrente elétrica, medida em ohms (W). Varia de forma inversa à quantidade de líquido torácico.

Tabela I: Variações do TFI

ELEVADO	DIMINUÍDO
Hipovolemia	HA por hipovolemia
Desidratação	Congestão pulmonar
D.P.O.C.	Derrame Pleural (≥1000 ml)
Pneumotórax	Derrame Pericárdico (≥1000 ml)
	Pulmão de Choque
	Situações que armazenam líquido no tórax

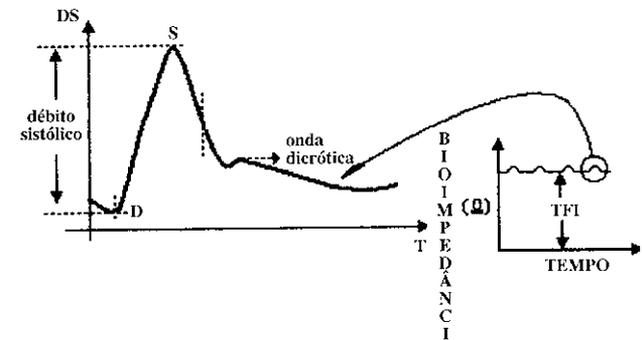


Fig.05 - Variação Sistólica da curva de TFI

### 2- Curva de Variação da Impedância (DZ) (Fig.05)

Equivale ao Débito Sistólico (VS) (Tabela IV)

- Variação da quantidade de líquido torácico.

### 3- Primeira Derivada da Curva de Variação da Impedância (dZ/dT)

Os valores obtidos através da análise desta curva nos fornecem os seguintes índices: (Fig.06)

\* Índice de Ejeção Ventricular (EVI) - (Amplitude da Curva dZ/dT) Mede a aceleração da ejeção ventricular esquerda, sendo um excelente índice de contratilidade. (Tabela II)

Tabela II: Variações do EVI

ELEVADO	DIMINUÍDO
Algumas formas de HA	Disfunção ventricular esquerda
Hipersimpaticotonia	
Síndromes hipercinéticas	

Auxilia na interpretação de sinais e sintomas suspeitos de origem cardíaca; na avaliação das condições de contractilidade ventricular e na decisão do uso e ajuste da dose de medicação vasoativa.

\* Período de pré-ejeção (PEP) - Quando relacionado com o tempo de ejeção, exibe uma correlação estreita com a fração de ejeção (PEP/VET).

\* Tempo de Ejeção Ventricular (VET) - Índice de contractilidade ventricular. Sofre interferência de outros fatores (pré-carga, pós-carga e bloqueios de condução).

\* Período de Relaxamento Isovolumétrico (IVRP) - Índice valioso na análise do relaxamento ventricular esquerdo.

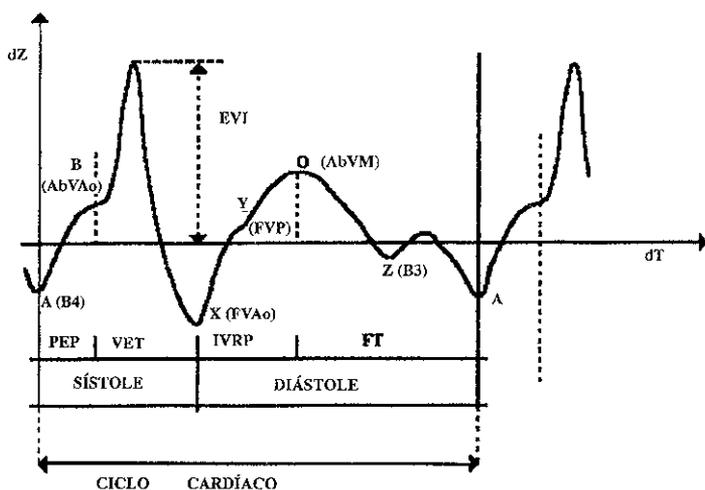


Fig.06 - Primeira derivada da curva de variação da impedância: EVI (índice de ejeção ventricular), PEP (período de pré-ejeção), VET (tempo de ejeção ventricular), AbVAo (abertura da válvula aórtica), FVAo (fechamento da válvula aórtica), FVP (fechamento da válvula pulmonar), IVRP (período de relaxamento isovolumétrico) AbVM (abertura da válvula mitral), onda A (sístole atrial, redistribuição intratorácica do sangue contido no átrio), onda C (esvaziamento ventricular), ponto O (início do enchimento ventricular), rampa O-Z (enchimento ventricular rápido), PEP/VET (índice de contractilidade, proporcional à fração de ejeção).

**4- Resistência Vascular Periférica (RVP) (Tabela III)**  
- Cálculo através das relações:

$$RVP = \frac{PAM \text{ (mmHg)} - PVC \text{ (mmHg)}}{IC} \times 80 \text{ (constante de proporcionalidade)}$$

onde PAM = pressão arterial média;  
PVC = pressão venosa central;  
IC = índice cardíaco;

Tabela III: Variações da RVP

ELEVADO	DIMINUÍDO
- Algumas formas de Hipertensão Arterial	Secundária (Tireotoxicose, Anemias, Febre, etc).
- Insuficiência Cardíaca (de forma compensatória)	Fugas do D.C. (Insuf. Aortica, P.C.A., Janela Aorto-Pulmonar, etc).
- Hipovolemia	Interposições de baixa resistência hemodinâmica (Fístulas Artério-Venosas, Gravidez, etc.).
- Uso de drogas vasoconstrictoras	Efeito externo (Ação Medicamentosa, Calor Ambiente, Bebida Alcoólica, etc.).

Seu acompanhamento auxilia na decisão do uso e ajuste da dose de vasodilatadores e, até mesmo, inotrópicos positivos ou negativos.

**5- Débito Sistólico (DS) e Índice Sistólico (IS).** (Tabela IV)

Tabela IV: Variações do DS e IS

ELEVADO	DIMINUÍDO
Síndromes Hipercinéticas Algumas formas de HA Atletas	Disfunção Ventricular Esquerda

Auxilia no diagnóstico diferencial das taquicardias, bradicardias, insuficiência cardíaca compensada e na decisão do uso e ajuste da dose de drogas cardiotônicas ou inotrópicas negativas.

**6- Débito Cardíaco (DC) e Índice Cardíaco (IC).** (Tabela V)

Tabela V: Variações do DC e IC

ELEVADO	DIMINUÍDO
Síndromes Hipercinéticas Algumas formas de HA	Disfunção Ventricular Esquerda Descompensada

Auxilia no diagnóstico diferencial de patologias cardíacas, respiratórias, metabólicas e na decisão do uso e ajuste da dose de drogas bradicardizantes, inotrópicas negativas, vasodilatadoras, inotrópicas positivas, taquicardizantes e diuréticos.

**7- Relação EVI/TFI** - Esta nos permite avaliar a função de bomba do miocárdio, na dependência do volume de sangue por ele ejetado. Na curva de Starling existe um aumento na força contrátil (EVI), proporcional à pré-carga (TFI) até determinado ponto, a partir do qual maiores pré-cargas provocarão redução da força contrátil (curva ascendente e descendente, respectivamente).

A análise cuidadosa deste índice, associado à observação dos outros valores hemodinâmicos

absolutos e relativos, da pressão arterial, frequência cardíaca e informações clínicas, pode contribuir, sobretudo, na orientação ao paciente, no uso e ajuste da dose da medicação vasoativa e na prescrição ou restrição de líquidos.

**8- Índice de Trabalho do Ventrículo Esquerdo (LCWI)** - Este índice concentra as variáveis hemodinâmicas que interferem no trabalho cardíaco, sendo calculado pela fórmula:

$$LCWI = PAM \text{ (mmHg)} \times CI \text{ (l/min/m}^2\text{)} \times 0,0144 \text{ (coeficiente de proporcionalidade).}$$

Nela estão incluídas pressão arterial, frequência cardíaca, débito sistólico e superfície corporal. Auxiliando no acompanhamento de patologias em que se tem o objetivo de reduzir o trabalho cardíaco (doença isquêmica do miocárdio, hipertrofia ventricular esquerda (HVE), miocardiopatias, etc.), trazendo informações valiosas das condições pré-tratamento e do equilíbrio entre medicação vasodilatadora e inotrópica negativa utilizadas. As comparações estão relacionadas na Tabela VI.

## COMPARAÇÃO ENTRE OS DIVERSOS MÉTODOS DE MEDIDA DO DÉBITO CARDÍACO.

Tabela VI

MÉTODO	VANTAGENS	DESvantagens
FICK (3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Fidelidade - 84%</li> <li>* Tolerância de 10% de variação com débito &lt; 4 L/min.</li> <li>* Progressivamente menos fiel com débitos &gt; 4 L/min</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Invasivo</li> <li>* Intermitente</li> <li>* Caro</li> </ul>
DILUIÇÃO DE TINTA (3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Fidelidade - 98%</li> <li>* Tolerância de 25% de variação</li> <li>* Perde sensibilidade com débitos baixos (&lt;4 L/min) e muito altos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Invasivo</li> <li>* Intermitente</li> <li>* Caro</li> </ul>
TERMO DILUIÇÃO (4,8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Fidelidade - 85%</li> <li>* Tolerância de 10% de variação</li> <li>* Perde sensibilidade com débitos baixos (ocorre superestimação)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Invasivo</li> <li>* Intermitente</li> <li>* Caro</li> </ul>
ECO-DOPPLERCARDIOGRAMA (4,8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Não Invasivo</li> <li>* Fidelidade comparável ao método de termo diluição</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Intermitente</li> <li>* Necessita de Médico especialista</li> <li>* Necessita de "Janela ecocardiográfica" adequada.</li> </ul>
RADIOISÓTOPOS (16)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Altamente sensível</li> <li>* Superior aos métodos anteriores, na avaliação da fração de ejeção</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Invasivo</li> <li>* Intermitente</li> <li>* Caro</li> <li>* Necessita Médico especializado</li> <li>* Exposição à radiação</li> <li>* Necessita transporte do paciente até o local de realização do exame</li> <li>* Fornece o DC de forma indireta</li> </ul>
BIOIMPEDÂNCIA TORÁCICA (4,8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Não Invasivo</li> <li>* Sensibilidade comparável a termo-diluição e ecodopplercardiografia</li> <li>* Resultado rápido e imediato</li> <li>* Não necessita de operador</li> <li>* Possibilidade de monitorização contínua</li> <li>* Acesso simultâneo aos índices de contractilidade</li> <li>* Único que fornece valores de líquido torácico mensuráveis</li> <li>* Monitoração objetiva da resposta terapêutica</li> <li>* Baixo custo operacional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Perde sensibilidade a débitos muito baixos ou muito elevados.</li> <li>* Perde sensibilidade em arritmias importantes e severo enrijecimento aórtico.</li> <li>* Subestimação do débito cardíaco em estados hiperdinâmicos (Sepsis).</li> </ul>

## LIMITAÇÕES DO MÉTODO

Como todos os exames complementares, a BIT deve ser analisada de forma criteriosa, sendo seu resultado sempre correlacionado a informações clínicas, respeitando as limitações próprias do método, descritas a seguir: perda da sensibilidade absoluta a débitos baixos ou muito elevados (17); alterações anatômicas do tórax (2); perda da sensibilidade absoluta, mantendo a comparativa, em arritmias cardíacas persistentes e importantes; severo enrijecimento aórtico, com perda da pulsatilidade; regurgitação de certa magnitude, em pacientes com insuficiência aórtica ou mitral; subestimação do débito cardíaco em estados hiperdinâmicos (Sepsis)(2,3); presença de líquido torácico extra-vascular (derrames pleural e pericárdico, acima de 1.000 ml).

## AÇÃO HEMODINÂMICA DAS DROGAS VASOATIVAS

Quando nos deparamos com a responsabilidade do tratamento de um paciente hipertenso, temos consciência de não estarmos tratando de uma "doença", mas sim de um "doente" com situações particulares que o diferem dos outros. Se, ao avaliá-lo, pudermos obter informações hemodinâmicas objetivas, deveremos encarar as condutas, também hemodinamicamente, nos permitindo uma orientação direcionada para a patologia a ser tratada. Por isso, cada medicação toma uma característica particular do ponto de vista terapêutico.

Reduções na pré-carga (volemia) com restrição hidrossalina e/ou uso de diurético beneficiarão hipertensões que cursam com hipervolemia e/ou com débito cardíaco elevado, aumentando o desempenho cardíaco, quando na fase descendente da curva de Starling.

Reduções na pós-carga (RVP) com vasodilatadores beneficiarão hipertensões que cursam com RVP elevada, protegendo o desenvolvimento e regredindo a vasculopatia hipertensiva. Estudo realizado por Schiffrin e cols (18), particularmente, demonstrou por biópsia significativa redução da hipertrofia arteriolar após 12 meses, em hipertensos controlados com Cilazapril, não sendo observada nenhuma redução em hipertensos controlados com Atenolol, no mesmo período. Reduções na pós-carga também aumentarão o DS na disfunção ventricular, reduzindo o trabalho e o consumo miocárdico, na doença isquêmica.

Reduções na contractilidade, com inotrópicos negativos, beneficiarão hipertensões que cursam com DS aumentado, também reduzindo o trabalho e consumo miocárdico.

Vale a pena ressaltar que, hipertensões que cursam

com HVE e redução da complacência ventricular, tomam particular importância, em virtude do risco aumentado de doença coronariana, morte súbita, insuficiência cardíaca e doença oclusiva arterial, sendo um indicador sensível de alterações estruturais vasculares, tanto em grandes como em pequenas artérias e que sua reversibilidade é marcadamente diferente entre os diversos e equipotentes anti-hipertensivos, sendo notada com drogas simpátolíticas e, mais evidentes, com bloqueadores do Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona(19).

A seguir descrevemos os anti-hipertensivos mais utilizados na prática diária, evidenciando sua atuação hemodinâmica.

### 1- Diuréticos

\* Tiazídicos - Entre os diuréticos, é o que tem o melhor efeito hipotensor, provocando, inicialmente, redução da volemia e DC e, posteriormente (tardio), da RVP. A longo prazo, mesmo em doses elevadas, o efeito redutor da volemia torna-se discreto, permanecendo o efeito vasodilatador, sendo satisfatória a dose diária equivalente a 12,5 - 25 mg de hidroclorotiazida. Habitualmente, doses maiores não aumentam o efeito anti-hipertensivo. Quando utilizados como monoterapia, estimulam a síntese e a liberação de renina plasmática (20).

\* Diuréticos de Alça - Grande poder na redução da volemia, porém de curta duração. Baixo poder anti-hipertensivo, quando utilizados por longos períodos. Também estimulam o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (20).

\* Espironolactona - Efeito anti-hipertensivo comparável aos tiazídicos, em doses acima de 100 mg/dia (20,21). O bloqueio da aldosterona é benéfico na proteção e regressão da fibrose miocárdica e da HVE (22).

**2- Estimulantes a2 Adrenérgicos** (Metil-dopa, Clonidina, Guanabenz) - Reduzem a RVP, sem interferir no DC ou FC, em pacientes mais jovens. Em pacientes idosos, o DC e a FC podem diminuir por redução na pré-carga (capacitância venosa). Reduzem, discretamente, a secreção de renina plasmática. Provocam retenção de sódio e água(20).

**3- a1 Bloqueadores** (Prazozin, Indoramina, Labetalol) - Reduzem a RVP e a capacitância venosa, com aumento transitório da FC, DC e atividade da renina plasmática. A longo prazo, podem provocar retenção de sódio e água (20,22).

**4- b Bloqueadores** - Baixo efeito no coração normal e em indivíduos em repouso. Efeito evidente no

esforço, estresse e na hipersimpaticotonia. Reduzem, discretamente, a atividade da renina plasmática (20).

\* b Bloqueadores não seletivos, sem Atividade Simpaticomimética Intrínseca (ASI). (Propranolol e Nadolol) - reduzem a contractilidade miocárdica, DC e FC, com aumento transitório da RVP (20).

\* b Bloqueadores b1 seletivos, sem ASI (Metoprolol, Atenolol) - menor interferência na RVP, ritmo e automatismo cardíaco (20).

\* b Bloqueadores com ASI - Esmolol (leve), Acebutolol (moderada), Pindolol (importante) - menor redução na frequência cardíaca de repouso. Induzem à vasodilatação (20).

**5- Vasodilatadores** (Hidralazina, Minoxidil, Nitroprussiato de Sódio) - Por efeito direto, provocam relaxamento da musculatura lisa arteriolar, por mecanismo ainda obscuro, causando redução da RVP. Provocam, também, estímulo do sistema nervoso simpático, com aumento da FC e contractilidade. Também provocam aumento da renina plasmática, retenção hídrica, estímulo do sistema nervoso simpático com aumento da FC e contractilidade (20).

**6- Antagonistas do Cálcio** - Reduzem a RVP, relaxando a musculatura lisa arteriolar. Retardam a despolarização das células cálcio dependentes, provocando redução da FC (Verapamil e Diltiazem). As dihidropiridinas, desprovidas de ação bradicardizante, possuem efeito taquicardizante (leve a moderado), por estímulo adrenérgico. Este efeito toma particular importância em formulações de efeito rápido, podendo agravar isquemia miocárdica em coronariopatas graves, na medida em que provocam redução brusca da pressão arterial e estímulo simpático simultâneo(19,20).

Não exercem qualquer efeito no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

**7- Bloqueadores do Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona** - Reduzem a RVP e aumentam a complacência dos grandes vasos, bloqueando a síntese e, no caso do losartan, a própria angiotensina II, competindo com seus receptores. Também inibem a degradação das bradicininas e o tônus simpático, exacerbado pela angiotensina II, potencializando o efeito inicial. Reduzem, parcialmente, a secreção da aldosterona. Aumentam o fluxo renal, sem necessariamente aumentar a taxa de filtração glomerular. Em situações de disfunção ventricular esquerda, produzem aumento do DC e redução do trabalho ventricular. Atuam mais intensamente em pacientes hiperreninêmicos e naqueles em que haja, ou se induza, uma hiponatremia (20).

## CONCLUSÕES

A necessidade, cada vez maior, do entendimento da fisiopatologia nos distúrbios circulatórios que ocorrem em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), fez com que fossem desenvolvidos métodos de análise e monitoração dos parâmetros hemodinâmicos, a fim de ser instituído um Tratamento Direcionado a estas alterações.

A BIT, quando utilizada na UTI, tem limitações, na medida que os pacientes ali internados apresentam, com frequência, patologias que os incluem nas limitações do método, sendo preconizados, na maioria dos casos, métodos invasivos e complexos para determinação e monitoração dos parâmetros hemodinâmicos, ficando a BIT indicada nos casos mais selecionados e naqueles em que os métodos invasivos devam ser retirados, mas ainda existindo indicação de monitoração hemodinâmica.

A análise de pacientes em regime ambulatorial, iniciada em 1987 (23), avalia pacientes que raramente apresentam condições que limitam a utilização da BIT. O objetivo da BIT Ambulatorial é de trazer fácil acesso a informações hemodinâmicas confiáveis, atualmente só disponíveis em UTI, permitindo que a terapêutica seja baseada não somente em dados estatísticos, mas sim em informações hemodinâmicas individualizadas, para que se determine, também, um Tratamento Direcionado ao paciente ambulatorial.

Esperamos que esta revisão traga mais subsídios para que possamos, em breve, determinar uma forma ideal de investigação e determinação terapêutica para a HA, protegendo contra o desenvolvimento silencioso de suas graves conseqüências, observadas nos pacientes sem controle adequado, furtando-lhes a qualidade de vida e de trabalho, onerando ainda mais o nosso sistema de saúde e previdenciário.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 - Mattar J.A., Auler J.O., Jatene A. Pileggi F, e cols.: "A clinical comparison between cardiac output measured by thermodilution versus non-invasive thoracic electrical Bioimpedance." *Acute Care*. 1986. 12: 58.
- 02 - Baruzzi A.C.A., Esgaib A.S., Mattar J.A.: "Correlação entre fração de ejeção do ventrículo esquerdo por ecocardiografia e bioimpedância torácica." *Arq Bras Cardiol*. Julho 1986 (supl. 1). 47: 182
- 03 - Sramek B.B.: "Status report on Bomed's thoracic electrical bioimpedance (TEB) technology, as implemented in NCCOM-3." *April 1987: 1*
- 04 - Northridge D.B., Findlay I.N., Henderson E.: "Non-invasive determination cardiac output by

- doppler echocardiography and electrical bioimpedance." *Br Heart J.* 1990. 63: 93
- 05 - Campos L.A., Amorim E., Carvalho H.D.: "Bioimpedância torácica: uma técnica não invasiva para avaliação hemodinâmica, à beira do leito, em pacientes críticos." *Prática Hospitalar.* 1990. 5 (5): 6
- 06 - Mattar J.A.: "Non-invasive cardiac output determination by thoracic electrical bioimpedance." *Intensive and Crit Care Digest.* June 1988. 07 : 14
- 07 - Mattar J.A.: "Monitorização contínua não invasiva do débito cardíaco por bioimpedância torácica." *Arq Bras Cardiol.* Julho 1986 (supl. 1). 47 : 182
- 08 - Ferreira L.F.B., Baruzzi A.C.A., Mattar J.A.: "Monitorização contínua não invasiva do débito cardíaco por bioimpedância torácica na manobra de Valsalva." *Arq Bras Cardiol.* Julho 1986 (supl.1). 46: 182
- 09 - Mattar J. A., Shoemaker W.C., Diamend D.: "Systolic and diastolic time interval in the critically ill patient." *Crit Care Med.* Nov 1991. 11 (19): 1382 - 6
- 10 - Mattar J.A., Esgaib A.S., Factore L.A.P., e cols.: "Clinical interpretation of the first derivative of thoracic electrical bioimpedance." *Braz J Med Biol Res.* 1986. 19: 425
- 11 - Eiras Fo, R.R.: "Bioimpedância torácica no acompanhamento das cardiopatias." Comunicado ao corpo clínico da Beneficência Portuguesa - Petrópolis. 1988. 1
- 12 - Eiras Fo, R.R.: "Hipertensão arterial. Planejamento terapêutico convencional versus uso da bioimpedância torácica." *Boletim do Depto de Cardiol Beneficência Portuguesa - Petrópolis.* 1993. 1
- 13 - Benchimol A.B.: "Hipertensão Arterial" in: *Enciclopédia Médica Brasileira, 1a ed. Rio de Janeiro (R.J.); Livro Médico.* 1978. 1
- 14 - Nobre F.: "Tratamento Farmacológico da Hipertensão Arterial." *Revista da SOCESP.* 1992. 02: 35
- 15 - "II Consenso Brasileiro para o Tratamento da Hipertensão Arterial." *Arq Bras Cardiol.* 1994. 63: 334
- 16 - Martins L.R.F. e Thom A.F.: "Função ventricular: estudos com radionuclídeos." in: *SOCESP Cardiologia atualização e reciclagem, 1a ed. São Paulo: Atheneu.* 1993. 142
- 17 - De Mey C., Belz G.G.: "Pitfalls and limitations in the use of impedance cardiography." *Br Heart J.* 1989; 61: 128 - 9
- 18 - Schiffrin E.L., Deng Ly, Larochele P.: "Efeitos de um b-bloqueador ou um inibidor da enzima de conversão em artérias resistentes na Hipertensão Arterial." *Hypertension.* Janeiro 1994. 23 (1)
- 19 - Agabiti-Rosei E.: "Evaluation of the cardiac effects of anti-hypertensive agents." *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 1994 (supl.5). 23: 542
- 20 - Gerder J.G., Nies A.S.: "Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension." in: *Gilman, A.G e cols. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª ed. Dallas: McGraw-Hill.* 1993. 784
- 21 - Sanguliani A.F.: "Tratamento farmacológico da hipertensão arterial primária." *Revista Brasileira de Medicina* 1984. 51 (8):1010
- 22 - Albanesi F.M.: "Hipertrofia ventricular esquerda e risco cardiovascular. Análise crítica do emprego dos diuréticos e dos b- bloqueadores adrenérgicos." *Arq Bras Cardiol.* 1995. 65 (6): 549
- 23 - Mattar J.A. e Tasca J.: "Monitorização hemodinâmica não invasiva por bioimpedância torácica (BIT) em doentes hipertensos." *Arq Bras Cardiol.* 1987 (supl.1). 49: 139

# Miocárdio: Vivo ou Morto?

## Algumas considerações sobre a avaliação da viabilidade miocárdica pelo ecocardiograma

*Luís Henrique Weitzel*

Cardiolab - RJ, Hospital de Cardiologia de Laranjeiras - MS - RJ

Endereço para correspondência:  
Rua Anita Garibaldi, 42/801 - Copacabana  
22041-080 - Rio de Janeiro - RJ

### CONCEITUAÇÃO DE MIOCÁRDIO VIÁVEL

Está bem estabelecido que a disfunção contrátil segmentar na doença coronária nem sempre representa um processo irreversível devido à necrose miocárdica (1,2), podendo haver recuperação da contratilidade com a revascularização do miocárdio (3-6), com melhora do prognóstico e aumento da sobrevida dos pacientes (7-9). Assim, a detecção de miocárdio disfuncionante mas não necrosado (viável) é de grande relevância clínica, principalmente naqueles pacientes que estão sendo considerados para uma terapêutica intervencionista (10). Conceitualmente, a questão da viabilidade miocárdica é relacionada a duas condições diferentes em sua fisiopatologia, que são o miocárdio hibernante (hibernating myocardium) e o miocárdio atordoado ou entorpecido (stunned myocardium) (1,2).

O miocárdio hibernante refere-se a uma condição de crônica disfunção contrátil regional secundária a prolongada hipoperfusão miocárdica sem necrose dos miócitos, com a finalidade de reduzir a demanda energética (11), havendo recuperação total ou parcial da contratilidade com a revascularização (12), na maioria das vezes precocemente no follow-up (13,14). Já o miocárdio atordoado refere-se a uma situação de injúria isquêmica com adequada perfusão, embora a disfunção contrátil

persista enquanto o miocárdio se recupera da isquemia por um período de dias a semanas (15). Sua gênese é multifatorial e parece que a sobrecarga intracelular de cálcio e lesão por radicais livres estão envolvidos (16) e, ao contrário do miocárdio hibernante, que necessita de revascularização para recuperar a função contrátil, sua recuperação se dá espontaneamente (17).

### VIABILIDADE MIOCÁRDICA - IMPORTÂNCIA CLÍNICA E DIFICULDADES

Diversas linhas de evidência reforçam a importância da demonstração de miocárdio viável. A melhora da função ventricular esquerda com a revascularização miocárdica é associada ao aumento da sobrevida (7-9) e a identificação de viabilidade miocárdica permitiria a seleção de pacientes com doença coronária, cuja função ventricular seria melhorada com a revascularização (18-20). Após o infarto agudo do miocárdio, o prognóstico é dependente da função ventricular esquerda (21) e a precisa identificação de disfunção contrátil reversível é fundamental para a avaliação terapêutica e prognóstica dos pacientes (17,22).

Ao mesmo tempo, diversas dificuldades surgem ao se tentar diferenciar o miocárdio viável do miocárdio fibrótico. A utilização de um vaso coronário epicárdico ocluído como marcador de miocárdio não

viável é imprecisa, visto que a circulação colateral é capaz de manter a função contrátil em repouso (23-25) e durante exercício (25-27). Um vaso coronário pérvio pós-trombólise também não é evidência suficiente de viabilidade no miocárdio por ele perfundido (28). Como a maior parte do espessamento sistólico da parede ventricular é resultado de espessamento endocárdico (29,30), na presença de necrose endocárdica poderá haver persistência da disfunção contrátil mesmo que o fluxo seja restaurado nas camadas mais externas da parede ventricular (31). Ao mesmo tempo, nem sempre a revascularização restaura o fluxo sanguíneo a níveis normais, em virtude da presença de microvasculatura anormal dentro do leito revascularizado (32).

Outra importante dificuldade de relevância clínica consiste em se avaliar os benefícios da revascularização miocárdica em pacientes com coronariopatia crônica e disfunção ventricular. Avaliar se somente a função ventricular em repouso pode subestimar o nível de benefício recebido, pois, mesmo na ausência de melhora da função sistólica global em repouso, os pacientes podem apresentar melhora da classe funcional, redução dos diâmetros cavitários e da pressão de enchimento ventricular e aumentar sua capacidade de esforço após a cirurgia (33).

## O ECOCARDIOGRAMA NA PESQUISA DA VIABILIDADE MIOCÁRDICA

Os métodos usuais de avaliação da viabilidade miocárdica pelo ecocardiograma focalizam a reserva contrátil ou a perfusão miocárdica (34). A reserva contrátil consiste na capacidade de um segmento disfuncionante aumentar sua força contrátil e foi originalmente demonstrada na ventriculografia durante estimulação inotrópica (7) ou potenciação pós-extrassistólica (35). Mais recentemente, a ecocardiografia de estresse com dobutamina (ESD) tem sido utilizada com esta finalidade (14,36-38), ao demonstrar que segmentos com melhora da função contrátil durante infusão de dobutamina em baixas doses reverteram sua disfunção contrátil com a revascularização, o mesmo não acontecendo com aqueles segmentos que não responderam ao estímulo inotrópico (38). Evidência de integridade microvascular à perfusão miocárdica pela ecocardiografia de contraste com microbolhas tem sido relacionada à presença de miocárdio viável em pacientes após infarto agudo do miocárdio (39-41) ou como preditor da recuperação funcional pós-revascularização em pacientes com doença coronariana crônica (34). O método usa microbolhas

Figura 1 - ESD para pesquisa de viabilidade miocárdica. Corte longitudinal demonstrando hipocinesia antero-septal basalmente e o aumento da contratilidade nesta parede com a infusão de dobutamina em doses 5, 10 e 20 microgramas/kg/min. Observar os quadros superior esquerdo (basal) e inferior direito (20microgramas) para melhor comparação.



ecogênicas de tamanho próximo ao das hemácias produzidas pela sonificação (agitação ultra-sônica com frequência de 20 KHZ) de diversas substâncias (a mais usada é a albumina humana a 5%) e que contrastam o miocárdio na ecocardiografia bidimensional após injeção intracoronária (42), o que limita sua utilidade clínica devido à necessidade de cateterismo cardíaco. O emprego de contrastes injetados em veias periféricas e que atravessam a circulação pulmonar para atingir o miocárdio, já demonstrado experimentalmente (43), vai obviamente resolver esta limitação. Assim, no nosso meio, a ESD vem sendo muito mais empregada na avaliação da viabilidade miocárdica que a ecocardiografia de contraste.

Na metodologia do exame administra-se a dobutamina em infusão contínua, iniciando-se em geral com 5 microgramas/kg/min, aumentando-se depois para 10, 20, 30 e 40 microgramas/kg/min, cada estágio durando de 3 a 5 minutos. Na avaliação da viabilidade em geral interrompe-se em 20 microgramas/kg/min. Os pacientes são monitorizados eletrocardiograficamente e a pressão arterial é tomada ao final de cada estágio. Imagens para análise da contratilidade são captadas antes do início da infusão e ao final de cada etapa, com armazenamento digital para posterior comparação dos diversos cortes "lado a lado", o que aumenta a sensibilidade e a especificidade do exame (44). Constituem contraindicações específicas hipertensão arterial e arritmias cardíacas não controladas (45). São considerados viáveis aqueles segmentos que, com disfunção contrátil basalmente e obstrução significativa da artéria nutridora (no caso da hibernação miocárdica) ou critérios de reperfusão (no caso do atordoamento miocárdico), aumentam a contratilidade com a dobutamina (figura 1).

## ECOCARDIOGRAFIA DE ESTRESSE x OUTROS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

A demonstração de atividade metabólica em áreas hipoperfundidas pela tomografia por emissão de pósitrons (PET) é considerada a melhor evidência da presença de miocárdio não necrosado, tornando-se o exame "padrão-ouro" para a avaliação da viabilidade miocárdica (44). No miocárdio normal, os ácidos graxos são a principal fonte para produção de energia, mas seu metabolismo no interior da mitocôndria é muito sensível à falta de oxigênio (46). Assim, durante isquemia ou hipóxia miocárdica, o miócito compensa esta perda com uma maior utilização de glicose (47,48). A maior captação de F-fluordesoxiglicose (um análogo da glicose utilizado na PET como traçador) em regiões com perfusão diminuída constitui-se a base para a aplicação da PET na identificação do miocárdio viável (48). Sua principal limitação é o alto custo. Pierard et al. registraram uma concordância de 79% entre a ESD e a PET na identificação de miocárdio viável em 17 pacientes com infarto agudo tratados com trombólise (19). Baer et al. também observaram uma concordância superior a 90% entre os dois métodos em 40 pacientes pós-infarto (49). Com grande emprego clínico, a cintigrafia com tâlio tem demonstrado identificar a presença de miocárdio viável e prever a recuperação da função contrátil após a revascularização miocárdica (50-52). Ela identifica miocárdio viável baseada na captação e redistribuição do radiofármaco, primariamente dependente da perfusão miocárdica e da integridade da membrana celular (53). ESD e cintigrafia foram utilizados comparativamente por Alfieri et al. em 14 pacientes com

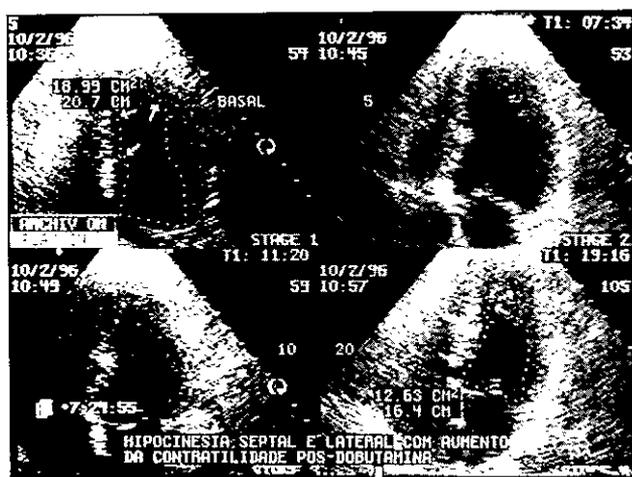
miocárdio hibernante, demonstrando sensibilidade semelhante nos dois métodos (91% da ESD e 93% da cintigrafia), mas especificidade muito superior da ESD (78% X 44%) (54). Elsässer et al. demonstraram sensibilidade de 96% para a ESD contra 84% para a cintigrafia em relação à previsão de recuperação funcional pós-revascularização miocárdica (55).

Não é demais lembrar que os três métodos avaliam a viabilidade miocárdica de maneira diferente: enquanto a PET e a cintigrafia pesquisam atividade metabólica e perfusão miocárdica, a ESD analisa a reserva contrátil. É possível que a atividade metabólica e a perfusão miocárdica possam estar presentes na ausência de função contrátil (36). Bodenheimer et al. demonstraram que pequenas ilhas de miócitos viáveis podem existir dentro de uma região predominantemente fibrosada e que não responderá favoravelmente à revascularização miocárdica (56). Vanoverschelde et al., utilizando biópsias miocárdicas obtidas durante cirurgias de bypass, demonstraram marcadas alterações estruturais com perda de elementos contráteis em regiões miocárdicas com evidências de perfusão e atividade metabólica pela PET (57). Tais achados explicariam as discordâncias entre os métodos na avaliação da viabilidade miocárdica.

## ACHADOS AO ECOCARDIOGRAMA BASAL E A RESPOSTA AO ESTÍMULO INOTRÓPICO COM A DOBUTAMINA

É nossa observação, em concordância com a literatura, que a maioria dos segmentos hipocinéticos em repouso responderá positivamente ao estímulo inotrópico num percentual que chega a 90% (14,34,38) (figura 2) e, destes, mais de 80% apresentarão melhora da contratilidade com a revascularização (34). Perrone-Filardi et al. já haviam demonstrado que virtualmente todos os segmentos hipocinéticos identificados por ressonância magnética apresentavam evidência metabólica de viabilidade pela PET (58), enquanto Bodenheimer et al. apresentavam achados de fibrose mínima à biópsia nestes segmentos (56). De Fillipi et al., utilizando ecocardiografia de contraste, também demonstraram que 97% dos segmentos hipocinéticos apresentavam sinais de perfusão (34). Deve ser concluído, então, que os segmentos hipocinéticos são em sua grande maioria viáveis e vão recuperar parcial ou totalmente sua força contrátil com a revascularização. Assim, temos adotado a política de não realizar o teste de viabilidade com a dobutamina quando, no ecocardiograma basal, demonstra-se somente segmentos hipocinéticos e não acinéticos (figura 3). Primeiro, porque embora a ESD seja o menos dispendioso dos testes de viabilidade, ainda seja

Figura 2 - Aumento da contratilidade com doses de 5, 10 e 20 microgramas/kg/min de dobutamina em paciente com hipocinesia septal e lateral ao corte apical. Observar os quadros superior esquerdo (basal) e inferior direito (20 microgramas) para melhor comparação.



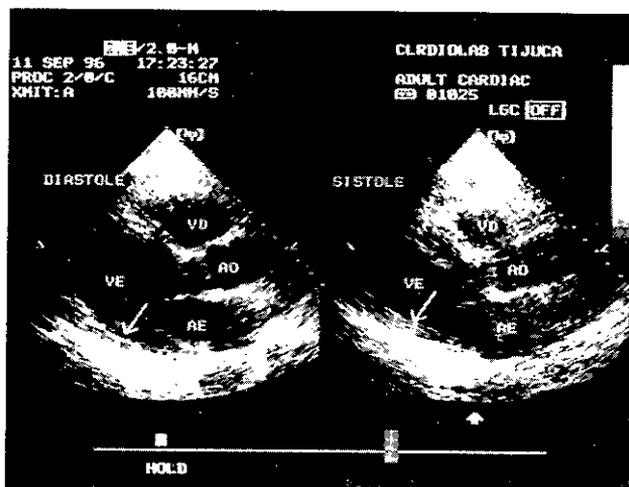


Figura 3 - Ecocardiograma basal em paciente com infarto infero-posterior prévio demonstrando ao corte longitudinal hipocinesia da parede posterior e não acinesia (observar o espessamento da parede com a sístole), indicando a presença de miocárdio viável.

relativamente caro principalmente no âmbito da medicina pública. E segundo porque, embora segura, não seja isenta de complicações (59). É importante ressaltar também que, na cardiomiopatia isquêmica, a hipocinesia pode decorrer de remodelação ventricular e não de hibernação miocárdica e que embora as paredes remodeladas aumentem sua contração com a dobutamina, isto não deve ser confundido como sinal de viabilidade miocárdica (figura 4). Só há sentido em definir um determinado segmento hipocinético como viável quando houver uma artéria "culpada". Não se limitar o teste de viabilidade à dose de 20 microgramas/kg/min pode ajudar a diferenciação entre o miocárdio hibernado e o miocárdio remodelado, pois quando houvesse uma obstrução coronária subjacente haveria uma piora da contração em doses mais altas de dobutamina seguindo a melhora demonstrada nas doses mais baixas (a chamada resposta bifásica), indicando viabilidade e isquemia miocárdicas (60,61) (figura 5). Afridi et al. já demonstraram, estendendo o exame até a 40 microgramas/kg/min, que a resposta bifásica é um melhor preditor de recuperação funcional pós-revascularização que a simples melhora em doses baixas (14).

Em relação aos segmentos acinéticos, a resposta ao estímulo inotrópico é intermediária. La Canna et al. demonstraram que 63% dos segmentos acinéticos em repouso normalizaram a contração ou tornaram-se hipocinéticos durante a ESD e, destes, 90% aumentaram a contratilidade com a cirurgia de revascularização, enquanto 77% dos 37% que não apresentaram resposta à ESD continuaram acinéticos após a revascularização (37). Perrone-Filardi et al. demonstraram aumento da contratilidade com a ESD em apenas 28% dos

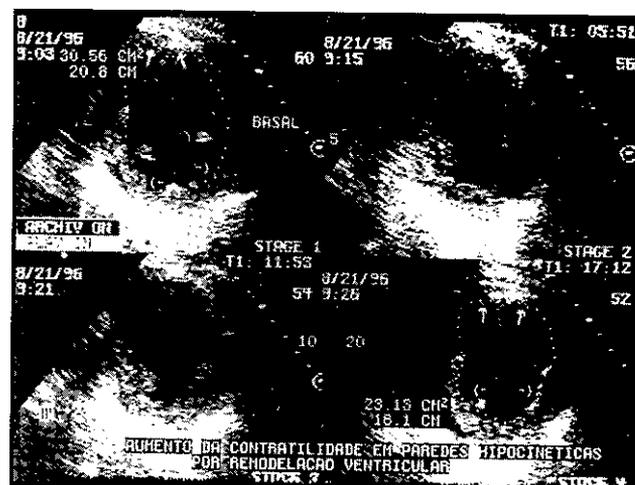


Figura 4 - ESD para pesquisa de viabilidade miocárdica em paciente com oclusão de descendente anterior pós-angioplastia e sem obstrução em outras artérias. Observa-se basalmente ao corte transversal (quadro superior esquerdo) dilatação do VE com fibrose e acinesia anterior e antero-septal e hipocinesia das demais paredes por remodelação ventricular. Ao contrário das paredes hipocinéticas, que aumentaram a contratilidade com doses de 5, 10 e 20 microgramas de dobutamina, as acinéticas não se modificaram (comparar com o quadro inferior direito - 20 microgramas), demonstrando ausência de viabilidade miocárdica nestas paredes à ESD.

segmentos acinéticos em repouso, mas a melhora da contratilidade pós-revascularização foi demonstrada em 41% deles, pois alguns segmentos melhoraram sua contratilidade mesmo sem terem apresentado resposta à dobutamina (38). De Filippi et al. demonstraram melhora da contratilidade com a revascularização em apenas 32% dos segmentos inicialmente acinéticos, sendo que a maioria destes segmentos (em torno de 90%) apresentavam evidências de perfusão miocárdica à ecocardiografia de contraste (34). Já em relação aos segmentos discinéticos em repouso, eles quase nunca apresentam reserva contrátil à ESD e também não melhoram sua contração com a revascularização (34). Nos parece claro, portanto, que é no grupo dos segmentos acinéticos onde reside a principal indicação da ESD para a avaliação da viabilidade miocárdica. La Canna et al. demonstraram que os segmentos acinéticos que melhoraram sua função contrátil com a revascularização apresentavam espessura diastólica maior (10 X 6 mm, em média) que aqueles que não responderam à cirurgia (37), coincidindo com a nossa observação de que quando há fibrose miocárdica ao ecocardiograma em repouso, com afinamento e hiperecogenicidade da parede, a resposta contrátil é menor que naqueles segmentos acinéticos, cuja espessura diastólica é normal, muito embora sua detecção no ecocardiograma basal não invalide o exame (figura 6).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

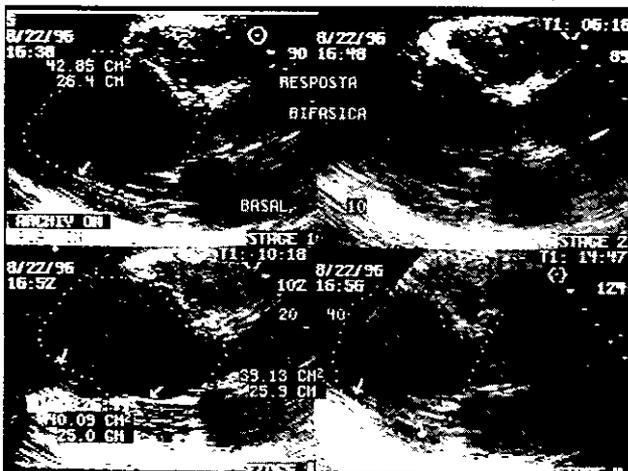
Queremos ressaltar alguns pontos ao final desta breve revisão:

- 1 - A ESD é um excelente método de avaliação da viabilidade miocárdica, com resultados comparáveis à PET e à cintigrafia, mas com a vantagem de um menor custo.
- 2 - A ESD é um método examinador-dependente, daí a importância de um treinamento específico para sua execução, visando fundamentalmente a avaliação da contratilidade segmentar, aumentando sua sensibilidade e especificidade (62).
- 3 - Utilizar a ESD para avaliar a viabilidade miocárdica em pacientes sem áreas acinéticas em repouso parece desnecessário, já que virtualmente todos os segmentos hipocinéticos apresentarão resposta contrátil à dobutamina.
- 4 - A principal indicação para pesquisa da viabilidade reside em pacientes com áreas acinéticas em repouso, principalmente naqueles sem demonstração de fibrose, muito embora sua presença não contraindique o exame.

## AGRADECIMENTOS

O autor agradece aos Drs. Jorge Neval Moll Filho e Arthur de Carvalho Azevedo pela revisão do artigo.

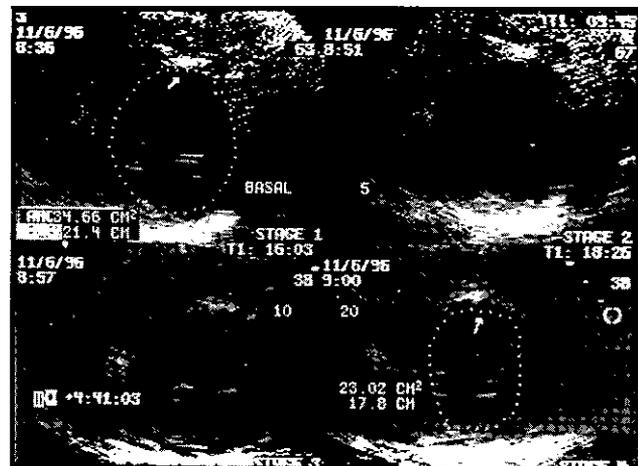
Figura 5 - Resposta bifásica em parede posterior durante ESD. Hipocinesia posterior basalmente ao corte longitudinal (quadro superior esquerdo) com melhora da contratilidade em baixa dose (20 microgramas/kg/min - quadro inferior esquerdo) e piora na dose alta (40 microgramas - quadro inferior direito) indicando viabilidade miocárdica e isquemia miocárdicas.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146-9.
- 2 - Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1467-70.
- 3 - Rees G, Bristow JD, Kremkau KLE, et al. Influence of aortocoronary bypass on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1971;284:1116-20.
- 4 - Chatterjee K, Swan HJC, Parmley WW, Sustaita H, Marcus H, Matloff J. Depression of left ventricular function due to acute myocardial ischemia and its reversal after aortocoronary saphenous vein bypass. *N Engl J Med* 1972;286:1117-22.
- 5 - Brundage BH, Massie BM, Botvinick EH. Improved regional ventricular function after successful surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:902-8.
- 6 - Rankin JS, Newman GE, Muhlbaier LH, Behar VS, Fedor JM, Sabiston DC Jr. The effects of coronary revascularization on left ventricular function in ischemic heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:818-32.

Figura 6 - Aumento da contratilidade com doses de 5, 10 e 20 microgramas/kg/min de dobutamina em paciente com acinesia antero-septal por infarto prévio. Observar a área acinética antero-septal basalmente ao corte transversal (quadro superior esquerdo) com aumento da contratilidade na dose de 20 microgramas (quadro inferior direito), indicando a presença de viabilidade miocárdica em região com aspecto fibrótico ao ecocardiograma basal.



- 7 - Nesto RW, Cohn LH, Collins JJ Jr, Wynne J, Holman L, Cohn PF. Inotropic contractile reserve: a useful predictor of increased 5-year survival and improved postoperative left ventricular function in patients with coronary artery disease and reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 1982;50:39-44.
- 8 - Alderman El, Fisher LD, Litwin P, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983;68:785-95.
- 9 - Pigott JD, Kouchoukos NT, Oberman A, Cutter GR. Late results of surgical and medical therapy for patients with coronary artery disease and depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1036-45.
- 10 - Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993;87:120.
- 11 - Ross J Jr. Myocardial perfusion-contraction matching: implications for coronary heart disease and hibernation. *Circulation* 1991;83:1076-83.
- 12 - Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-21.
- 13 - Topol EJ, Weiss JL, Guzman PA, et al. Immediate improvement of dysfunctional myocardial segments after coronary revascularization: detection by intraoperative ransesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1123-34.
- 14 - Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:663-70.
- 15 - Ellis SG, Henschke CI, Sandor T, Wynne J, Braunwald E, Kloner RA. Time course of functional and biochemical recovery of myocardium salvaged by reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1047-55.
- 16 - Bolli R. Mechanism of myocardial stunning. *Circulation* 1990;82:723-38.
- 17 - Thomas JD, Topol EJ. Wanted: dead or alive. Assessment of myocardial viability after thrombolysis. *Circulation* 1993;88:797-9.
- 18 - Lemlek J, Heo J, Iskandrian AS. The clinical relevance of myocardial viability in patient management. *Am Heart J* 1992;124:1327-31.
- 19 - Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1021-31.
- 20 - Barilla F, Gheorghide M, Alam M, Khaja F, Goldstein S. Low-dose dobutamine in patients with acute myocardial infarction identifies viable but not contractile myocardium and predicts the magnitude of improvement in wall motion abnormalities in response to coronary revascularization. *Am Heart J* 1991;122:1522-31.
- 21 - Tibbits PA, Evaul JE, Goldstein RE, et al. Serial acquisition of data to predict one-year mortality after acute myocardial infarction. *AM J Cardiol* 1987;60:451-5.
- 22 - Smart SC, Sawada S, Ryan T, et al. Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:405-15.
- 23 - Knoebel SB, Henry PL, Phillips JF, Pauletto FJ. Coronary collateral circulation and myocardial blood flow reserve. *Circulation* 1972;46:84-94.
- 24 - Levin DC. Pathways and functional significance of coronary collateral circulation. *Circulation* 1974;50:831-7.
- 25 - Schwarz F, Flameng W, Ensslen R, Sesto M, Thormann J. Effects of coronary collaterals on left ventricular function at rest and during stress. *Am Heart J* 1978;95:570-7.
- 26 - Goldberg HL, Goldstein J, Borer JS, Moses JW, Collins MB. Functional importance of coronary collateral vessels. *Am J Cardiol* 1984;53:694-9.
- 27 - Dilsizian V, Cannon RO, Tracy CM, McIntosh CL, Clark RE, Bonow RO. Enhanced regional left ventricular function after distant coronary bypass via improved collateral blood flow. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:312-8.
- 28 - DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.
- 29 - Myers JH, Stirling MC, Choy M, Buda AJ, Gallagher KP. Direct measurement of inner and outer wall thickening dynamics with epicardial echocardiography. *Circulation* 1986;74:164-72.

- 30 - Weintraub WS, Hattori S, Aggarwal JB, Bodenheimer MM, Banka V, Helfant RH. The relationship between myocardial blood flow and contraction by myocardial layer in the canine left ventricle during ischemia. *Circ Res* 1981;48:430-8.
- 31 - Touchstone DA, Beller GA, Nygaard TW, Tedesco C, Kaul S. Effects of successful intravenous reperfusion therapy on regional myocardial function and geometry in man: a tomographic assessment using two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1506-13.
- 32 - Villanueva FS, Spotnitz WD, Jayaweera AR, Gimple LW, Dent J, Kaul S. On-line intraoperative quantitation of regional myocardial perfusion during coronary artery bypass graft operations with myocardial contrast two-dimensional echocardiography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1524-31.
- 33 - Kaul S. There may be more to myocardial viability than meets the eye! *Circulation* 1995;92:2790-3.
- 34 - de Filippi CR, Willett DL, Irani WN, Eichhorn EJ, Velasco CE, Grayburn PA. Comparison of myocardial contrast echocardiography and low-dose dobutamine stress echocardiography in predicting recovery of left ventricular function after coronary revascularization in chronic ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2863-8.
- 35 - Popio KA, Gorlin R, Bechtel D, Levine JA. Postextrasystolic potentiation as a predictor of potential myocardial viability: preoperative analyses compared with studies after coronary bypass surgery. *Am J Cardiol* 1977;39:944-51.
- 36 - Cigarroa CG, deFilippi CR, Brickner ME, Alvarez LG, Wait MA, Grayburn PA. Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation* 1993;88:430-6.
- 37 - La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversible dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:617-26.
- 38 - Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro M, et al. Dobutamine echocardiography predicts improvement of hypoperfused dysfunctional myocardium after revascularization in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;91:2556-65.
- 39 - Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:1825-31.
- 40 - Ragosta M, Camarano G, Kaul S, Powers ER, Sarembock IJ, Gimple LW. Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1994;89:2562-9.
- 41 - Camarano G, Ragosta M, Gimple LW, Powers ER, Kaul S. Identification of viable myocardium with contrast echocardiography in patients with poor left ventricular systolic function caused by recent or remote myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;75:215-9.
- 42 - Morcerf FAP. Utilização de contraste ecocardiográfico na insuficiência coronariana. *Arq Bras Cardiol* 1995;64:373-82.
- 43 - Feng X, Porter TR. Acute myocardial ischemia and reperfusion can be visually identified non-invasively with intravenous perfluoropropane-enhanced sonicated dextrose albumin ultrasound contrast. *Circulation* 1994;90:1-555.
- 44 - Reis G, Donovan CL, Barbosa MM, Mathias W Jr, Armstrong WF. Avaliação não-invasiva de isquemia e viabilidade miocárdica após infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol* 1995;64:367-72.
- 45 - Mathias W Jr. Ecocardiografia de estresse. Ascensão de um novo método. *Arq Bras Cardiol* 1995;64:401-8.
- 46 - Neely JR, Rovetto MJ, Oram JF. Myocardial utilization of carbohydrate and lipids. *Prog Cardiovasc Dis* 1972;15:289-329.
- 47 - Liedtke AJ. Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1981;23:321-36.
- 48 - Camici P, Ferrannini E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;32:217-38.
- 49 - Baer FM, Voth E, Deutsch HJ, et al. Assessment of viable myocardium by low-dose dobutamine-transesophageal-echocardiography and comparison to FDG-positron emission tomography. *Eur Heart J* 1994;15(suppl):331.
- 50 - Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NMT, Leon MB, Bonow RO. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990;323:141-6.

- 51 - Dilsizian V, Smeltzer WR, Freedman NMT, Dextras R, Bonow R. Thallium reinjection after stress-redistribution imaging: does 24-hour delayed imaging after reinjection enhance detection of viable myocardium? *Circulation* 1991;83:1247-55.
- 52 - Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction: thallium-201 reinjection versus 18F-fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1991;83:26-37.
- 53 - Gould KL. Myocardial viability: what does it mean and how do we measure it? *Circulation* 1987;10:743-7.
- 54 - Alfieri O, LaCanna G, Giubbini R, Pardini A, Zogno M, Fucci C. Recovery of myocardial function. The ultimate target of coronary revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:325-30.
- 55 - Elsässer A, Müller KD, Strasser R, Gagel C, Schlepper J, Klövkorn WP. Assessment of viability: is it possible to predict the post-operative improvement of left ventricular function after bypass surgery? *Eur Heart J* 1994;15(suppl):331(1745).
- 56 - Bodenheimer MM, Banka VS, Hermann GA, Trout RG, Pasdar H, Helfant R. Reversible asynergy: histopathologic and electrocardiographic correlations in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1976;53:792-6.
- 57 - Vanoverschelde JIJ, Wijns W, Depre C, et al. Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans: new insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993;87:1513-23.
- 58 - Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Dilsizian V, et al. Metabolic evidence of viable myocardium in regions with reduced wall thickness and absent wall thickening in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:161-8.
- 59 - Mertes H, Sawada SG, Ryan T, Segar DS, Kovacs R, Foltz J, Feigenbaum H. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography: experience with 1118 patients. *Circulation* 1993;88:15-9.
- 60 - Senior R, Lahiri A. Enhanced detection of myocardial ischemia by stress dobutamine echocardiography utilizing the "biphasic" response of wall thickening during low and high dose dobutamine infusion. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:26-32.
- 61 - Williams MJ, Odabashian J, Lauer MS, Thomas JD, Marwick TH. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:132-9.
- 62 - Picano E, Lattanzi F, Orlandini A, Marini C, L'Abbate A. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:666-9.

# A Estatística é necessária para o médico?

*José Francisco Soares*

Departamento de Estatística  
Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical

*Flávio Chaimowicz*

Faculdade de Medicina - UFMG  
Instituto de Ciências Exatas - UFMG

Endereço para correspondência:  
Dr. Flávio Chaimowicz,  
Departamento de Estatística  
Caixa Postal 702 Cidade Universitária - Pampulha  
30161-970 - Belo Horizonte - MG

---

## INTRODUÇÃO

A atualização contínua do conhecimento é postura fundamental para o efetivo exercício da Medicina. No entanto, esta tarefa é dificultada pelo fato de hoje os avanços desta área serem freqüentemente divulgados nos periódicos científicos através de linguagem estatística nem sempre familiar ao médico.

O objetivo desta série de artigos é introduzir os temas básicos da Estatística Médica através de linguagem simples e acessível ao médico, facilitando assim a leitura crítica da literatura.

## PREVISIBILIDADE E VARIABILIDADE

Os eventos biológicos, tais como as características das doenças, ou a resposta a um determinado tratamento, embora variem amplamente entre diferentes indivíduos e de acordo com fatores intercorrentes, apresentam, de modo geral, algum grau de previsibilidade. Tão bem estabelecida é a "história natural" de algumas doenças que provavelmente a maioria dos médicos não prescreverá algo além de sintomáticos e observação para um paciente com infecção da vias aéreas superiores (IVAS), mas encaminhará com urgência um caso de insuficiência coronariana aguda. Em ambos os casos, a conduta terá sido guiada pelo conjunto de informações prévias às quais o médico teve acesso, sejam elas oriundas de sua experiência pessoal, do ensino formal ou da literatura médica. A segurança em prescrever sintomáticos e apenas observar a evolução de um caso de IVAS advém do

conhecimento prévio de que a maioria dos casos resolver-se-á espontaneamente em 3 ou 4 dias.

No entanto, se todos os pacientes se comportassem de modo semelhante frente às doenças, nem mesmo este período de observação seria necessário. Ele se torna necessário na medida em que pequena proporção de pacientes desenvolverá complicações, como a sinusite. É clara a noção de que um paciente idoso e tabagista desenvolverá complicações com maior freqüência. Mas indivíduos com infecção causada pelo mesmo vírus respiratório e semelhantes em relação à idade, tempo de tabagismo e outros fatores relacionados com o desenvolvimento de complicações poderão ou não desenvolver sinusite. Assim como é diferente a pressão arterial de adultos da mesma idade e peso e semelhantes em relação a outros fatores condicionantes da pressão arterial. A variabilidade é uma característica inerente aos seres biológicos. É exatamente por apresentarem as variáveis biológicas, que a partir destas características - previsibilidade e variabilidade - a eficiência do ato médico poderá ser significativamente aumentada pela utilização do conhecimento prévio.

A bioestatística é o método adequado para coletar, descrever, organizar, analisar e interpretar dados numéricos, deles extraindo as informações relevantes, isto é, o conhecimento. O próximo artigo desta série discutirá algumas características das variáveis biológicas e demonstrará que o grau de previsibilidade se relaciona com o modo pelo qual se agrupam, em torno de um valor médio, as diversas ocorrências. Serão apresentadas as medidas: média, mediana, desvio-padrão e percentis, empregadas para descrever a variabilidade.

## QUAL É A QUALIDADE DA INFORMAÇÃO ?

A medicina é uma das áreas em que o conhecimento se expande e se modifica mais rapidamente. Com crescimento análogo, as tecnologias de comunicação e informática passam a expor o médico a um gigantesco volume de informações. A capacidade de identificar e utilizar informações de boa qualidade, baseadas em sólidas evidências científicas, determina a eficiência do ato médico.

Os livros-texto apresentam freqüentemente apenas as conclusões bem estabelecidas pela pesquisa médica e informação de boa qualidade. Nenhum deles, entretanto, consegue acompanhar a velocidade da expansão e modificação do conhecimento médico. Os artigos de periódicos científicos, por outro lado, embora acompanhando a velocidade das modificações, freqüentemente publicam pesquisas que utilizaram técnicas inadequadas, mesmo contando com um corpo editorial de renome. (Freiman et al., 1978)

A correta identificação da informação de boa qualidade em revistas médicas pressupõe, em primeiro lugar, o conhecimento de noções básicas de organização da pesquisa científica. O desenho do estudo - caso-controle, coortes, ensaio clínico - é adequado para responder à questão que motivou a pesquisa? Os cuidados com a coleta e tratamento dos dados - selecionando amostras representativas, evitando vieses, comparando com grupos controle - garantiram a obtenção de informação de "boa qualidade"? O terceiro artigo da série discutirá estes temas que, embora não sejam exclusivos do campo da Estatística Médica, estão sempre presentes na análise da validade das informações produzidas por uma pesquisa. Para outros detalhes o leitor é convidado a ler a excelente série de artigos publicados no Canadian Medical Association Journal em 1981, e traduzidos pelo SEPLAN e CNPq (1984).

A análise de dados que mede as variáveis biológicas exige técnicas estatísticas desenvolvidas especialmente para se conviver de forma racional com a variabilidade. Os testes - particularmente o  $\chi^2$  (leia-se qui-quadrado) e o teste t de Student - e a análise de regressão são especialmente comuns. Seus resultados são sintetizados através do valor-p e do intervalo de confiança.

Por isto, nos artigos posteriores desta série, trataremos de familiarizar o leitor com estas técnicas, habilitando-o a decidir se um trabalho tratou corretamente os dados. Os dois exemplos apresentados a seguir ilustram estes conceitos.

### **A aspirina na profilaxia de eventos coronarianos: um exemplo do emprego correto da bioestatística.**

As propriedades analgésicas, antitérmicas e antiinflamatórias da aspirina foram verificadas há

muitos anos. Só recentemente, entretanto, foi reconhecido o seu potencial na redução do risco de doenças cardiovasculares. Um possível mecanismo bioquímico que justificava o efeito protetor da aspirina, evidências preliminares fornecidas por alguns estudos clínicos e a crença no efeito da aspirina, difundida na sociedade americana, criaram a necessidade de se verificar, cientificamente, a existência ou não do efeito. Com esta finalidade foi organizado um ensaio clínico duplo-cego (Physicians' Health Study), em que 22.071 médicos americanos, voluntários, foram divididos aleatoriamente em dois grupos (The Steering Committee of the Physicians' Health Study Group, 1989). O primeiro tomou 325 mg de aspirina em dias alternados e o segundo um placebo semelhante ao comprimido da aspirina, mas sem o seu princípio ativo.

Depois de cinco anos o comitê que, independentemente dos pesquisadores responsáveis pela rotina do projeto, acompanhava e monitorizava os dados obtidos, tomou a decisão de terminar o estudo. Os dados já coletados mostravam que os efeitos protetores da aspirina eram evidentes, como demonstra a Tabela 1, adaptada do artigo original. A proporção de infartos no grupo que tomava aspirina foi de 39/11.037, enquanto no outro grupo era de 239/11.034. O cálculo do risco relativo demonstrou que o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) no grupo que utilizava aspirina era 0,58 vezes (ou seja aproximadamente apenas 60%) em relação ao risco apresentado pelo grupo que não tomava. A questão crucial do estudo, também respondida pelo uso de métodos estatísticos foi: será que a diferença observada nas proporções foi determinada pela aspirina ou aparece simplesmente devido ao acaso? Em outras palavras, o mesmo efeito seria observado em outro grupo de pessoas se o estudo fosse repetido? O intervalo de confiança de 95% confirmava que a cada cem vezes em que se realizassem estudos semelhantes, em 95 vezes um risco 0,47 a 0,72 vezes menor poderia ser observado no grupo da aspirina. O valor p, por fim, quantifica a chance de aquele resultado se dever ao acaso ser inferior a 1/10.000.

TABELA 1: Alguns resultados do Physicians' Health Study.

Resposta	Grupo Aspirina	Grupo Placebo	Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor p
Casos de IAM	139	239	0.58	0.47-0.72	<0.00001

### **O efeito profilático dos beta-bloqueadores no infarto agudo do miocárdio: equívocos no planejamento e interpretação de um ensaio clínico.**

Embora o ISIS-1, ensaio clínico aleatorizado, controlado e duplo-cego, publicado na revista Lancet (ISIS-1, 1986), tenha estabelecido a eficácia dos beta-bloqueadores sobre a mortalidade nas primeiras

semanas após o IAM, outro ensaio clínico aleatorizado, controlado e cego, publicado na mesma revista, havia demonstrado o contrário 20 anos antes (Clausen J et al., 1966).

No estudo de 1966, dos 130 pacientes com história sugestiva de IAM, admitidos em um hospital dentro de 24 horas após o início dos sintomas, 66 foram alocados aleatoriamente ao grupo "tratamento" (propranolol 10 mg VO ou 5 mg EV, quid, 14 dias) e 64 ao grupo "não tratamento". Os médicos responsáveis pelo acompanhamento não sabiam a que grupo cada paciente pertencia e administraram outros medicamentos (e.g. digital, diuréticos), quando necessário. Ao final de 8 meses, de posse dos resultados apresentados na TAB. 2, o estudo foi interrompido e concluiu-se que "a administração profilática de propranolol nas doses descritas não foi capaz de reduzir a taxa de incidência de arritmias e óbitos" (valor  $p = 0.91$ ).

TABELA 2: Alguns resultados do estudo sobre o efeito profilático do propranolol

Resposta	Grupo propranolol	Grupo não tratado	Risco relativo	Intervalo de confiança	Valor p
Óbitos	18 (27%)	19 (30%)	0.92	0.53, 1.58	0.91
Total	66	64	-	-	-

O que se buscava no estudo era detectar a existência de diferença entre a proporção de complicações e óbitos entre os dois grupos (propranolol x não tratamento). Mas o tamanho da amostra era suficiente para detectar alguma diferença? Como será discutido nos artigos seguintes desta série, quando existem grandes diferenças - por exemplo, um efeito muito forte do propranolol sobre a mortalidade - amostras pequenas podem ser suficientes. Mas diferenças pequenas, por vezes com bastante utilidade clínica, só podem ser detectadas em amostras maiores. Em artigo publicado no *New England Journal of Medicine*, Freiman et al. (1978), avaliando este e outros "ensaios negativos" (que não detectaram diferença entre os grupos tratado e controle), através de cálculos estatísticos relativamente simples, analisaram o poder daquele estudo em detectar as diferenças às quais se propôs. As conclusões foram surpreendentes. Para desenvolver o mesmo estudo com uma chance de 90% de detectar algum efeito do propranolol, mantendo o restante da metodologia, o tamanho da amostra deveria ser quase 4 vezes maior (202 pacientes em cada grupo). Com a amostra utilizada, a chance de não detectar uma redução de 50% na mortalidade do grupo tratado era de 42% (!!). A chance de detectar uma redução de 25% da mortalidade (redução menor, mas ainda assim de grande expressão clínica) era de apenas 23%.

Valores aproximados do poder do estudo e do tamanho adequado da amostra poderiam ter sido calculados antes do início do ensaio, permitindo que conclusões fidedignas fossem elaboradas ao final, e evitando o "desperdício de tempo, esforço e dinheiro" (Freiman et al., 1978). Por outro lado, mesmo utilizando uma amostra sem poder adequado, o estudo poderia "escapar" das duras críticas de que foi alvo, se na discussão dos resultados houvesse mencionado que a ausência de efeito do propranolol poderia se dever exclusivamente ao tamanho insuficiente da amostra.

## ESTATÍSTICA E CAUSALIDADE

O objetivo imediato desta série é despertar o interesse para o desenvolvimento de uma capacidade crítica que permita ao médico selecionar a informação que deva ser incorporada à sua prática. No entanto, é nossa esperança que alguns médicos procurarão aprofundar seus conhecimentos em Estatística Médica e Epidemiologia para desenvolver suas pesquisas.

A análise bioestatística per se, no entanto, não é suficiente para determinar causas de doenças ou eficácia de tratamentos. Ela é um instrumento poderoso para, por exemplo, medir a força da associação e determinar a presença de relação dose-efeito entre um fator de risco e uma doença (e.g. hábito de fumar e carcinoma broncogênico), mas a afirmação de que o fator de risco provoca a doença dependerá de outros fatores, cuja análise demanda conhecimento aprofundado sobre a doença, como, por exemplo, a plausibilidade biológica (existem mecanismos fisiopatológicos que poderiam explicar a associação entre tabagismo e câncer?); a associação temporal (o hábito de fumar antecedeu a neoplasia?); e a reprodutibilidade (existem resultados similares em outras pesquisas?). Uma boa discussão pode ser encontrada em Schiesselman (1982).

Embora em diversos aspectos a medicina seja uma arte, sua prática deve ser cada vez mais respaldada pela ciência. O ato de decidir que método diagnóstico empregar e como avaliar seu resultado, ou se um tratamento é indicado - ou qual é o mais indicado - pode e deve levar em consideração a experiência acumulada e descrita na literatura. A utilização de informações derivadas de estudos bem conduzidos e corretamente analisados aumenta a chance de sucesso da prática médica, esta arte de administrar incertezas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Clausen J, Felsby M, Jorgensen FS, Nielsen BL, Roin J, Strange B. Absence of prophylactic effect of propranolol in myocardial infarction. *Lancet* II:920-4, 1966.

- 2 - Freiman JA, Chalmers TC, Smith H, Kuebler RR. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 "negative" trials.
- 3 - N Engl J Med 299:690-4, 1978.
- 4 - ISIS-1 (First International Study on Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. Lancet II:57-66, 1986.
- 5 - Schlesselman JJ. Case-control studies: Design, conduct and analysis. New York: Oxford University Press, 1982. 354p.
- 6 - SEPLAN/CNPq. Como ler revistas médicas. Brasília: SEPLAN/CNPq, 1984. 83 p. (Original em Inglês).
- 7 - The steering Committee of the Physicians' Health Study Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. N Engl J Med 321:129-35, 1989.

# Evidência do fenômeno R sobre T na morte súbita cardíaca registrada no holter de 24 horas.

## Evidence of R/T phenomenon in sudden death in 24 hours holter.

*Martha Rustum Andréa, Washington Maciel, Sergio Bentim, Marciano Carvalho*

Hospital dos Servidores do Estado - GMF Cardiologia - Rio de Janeiro - RJ

Endereço para Correspondência:

Dra. Martha Andréa

Hospital dos Servidores do Estado (Serviço de Cardiologia)

Rua Sacadura Cabral 178, Rio de Janeiro - RJ

---

### RESUMO

Os autores relatam um caso de morte súbita, registrada na Eletrocardiografia Dinâmica pelo sistema Holter, em um paciente de 43 anos, portador de doença coronária. O evento foi desencadeado após uma extra-sístole ventricular (EV) sobre a onda T. Não houve nenhuma outra ectopia nas 21 horas de gravação prévias ao evento. Esta EV deu origem a uma taquicardia ventricular extremamente rápida, que degenerou em fibrilação ventricular, em curto período de tempo. Foram observadas discretas alterações do ST-T prévias ao evento. Esta forma de morte súbita é freqüente e está associada à doença coronária aguda em muitos casos.

### PALAVRAS-CHAVES

morte súbita, extra-sístole ventricular, holter.

### SUMMARY

A case of sudden death recorded by 24 hours Holter is reported in 43 years old male patient with coronary artery disease. The event occurred after a single ventricular premature beat with R on T phenomenon in 21 hours recording. This ectopy caused a ventricular tachycardia which lead to a ventricular fibrillation in very short time. Some assymptomatic alterations were present in ST-T, before final event. This sudden death form very usual and it's frequently associate with acute coronary disease.

### KEY-WORDS

sudden death, ventricular premature beat, holter.

A morte súbita (MS) cardíaca tem sido alvo de extensa investigação. Tem mecanismos fisiopatológicos complexos (1), com gênese principal em arritmias malignas. Há várias pesquisas sobre os mecanismos arritmogênicos, visando diagnóstico prévio e tratamento preventivo (2).

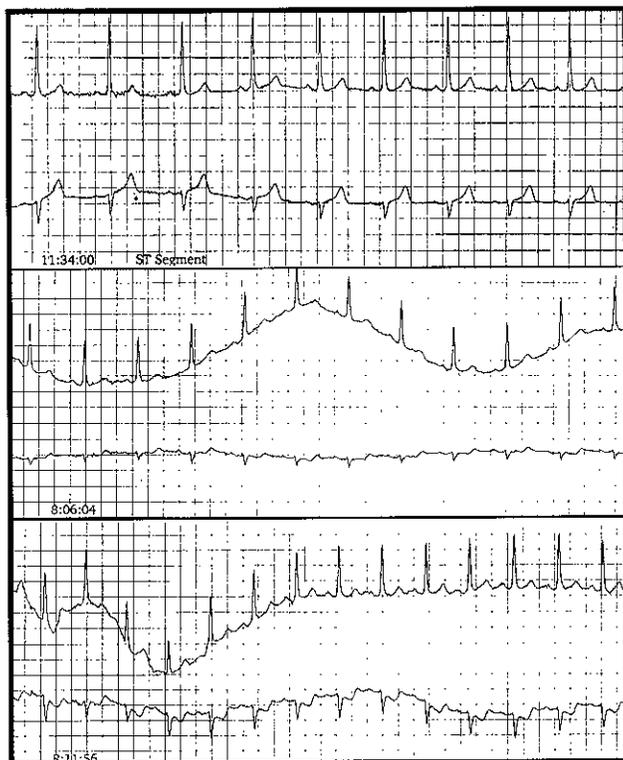
Define-se como MS um evento súbito, inesperado e atraumático, com morte ocorrendo em menos de uma hora do início dos sintomas.

As primeiras documentações eletrocardiográficas eram restritas a pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva, porém, com o advento da eletrocardiografia dinâmica (Holter), houve possibilidade de registro ambulatorial, tornando possível a observação dos eventos desencadeantes.

Este método diagnóstico possibilita a análise de todos as modificações eletrocardiográficas prévias à MS, bem como a análise dos sintomas que antecederam o evento (3).

Várias publicações da literatura que documentaram a MS pelo Holter demonstraram que as taquicardias ventriculares, flutter e fibrilação ventricular são as causas precipitantes mais freqüentes (3,5,6), ficando as bradi-arritmias como situações incomuns (4). As patologias de base mais comumente associadas a este evento são a doença coronária seguida da miocardiopatia dilatada.

**Fig.1 - Início das alterações da repolarização ventricular ( strip 8:06:04 ), com infradesnívelamento do segmento ST, com onda T tendendo ao isodifasismo ao segundo canal ( comparar com strip 11:34:00, que apresenta repolarização normal ). Repolarização intensamente alterada às 8:11:56.**



Há evidências de que uma ectopia isolada possa ser responsável pelas arritmias fatais, por incidir na fase vulnerável do potencial de ação ventricular, instabilizando eletricamente o miocárdio. Este é o chamado fenômeno R sobre T (3,6,7,8,10), que significa a superposição de uma despolarização ectópica ventricular (onda R) sobre a onda T precedente (relação R/R' < 1). Este fenômeno tem sido considerado de alta malignidade para indução de taqui-arritmias em pacientes portadores de doença coronária.

Registramos um caso de MS, no Holter, desencadeado por uma taquicardia ventricular monomórfica não sustentada, que degenerou, rapidamente, para fibrilação ventricular e cujo evento indutor foi o fenômeno R sobre T, ocorrido após discretas alterações eletrocardiográficas assintomáticas, da repolarização ventricular.

## RELATO DO CASO

P.C.P.F, 43 anos, masculino, foi monitorizado com Holter de 24h contínuas, em gravador DMS científico, modelo 420, com 2 canais de registro eletrocardiográfico.

A indicação do exame foi avaliação de isquemia silenciosa.

O paciente era portador de insuficiência coronária crônica tendo sido submetido à angioplastia dois meses antes.

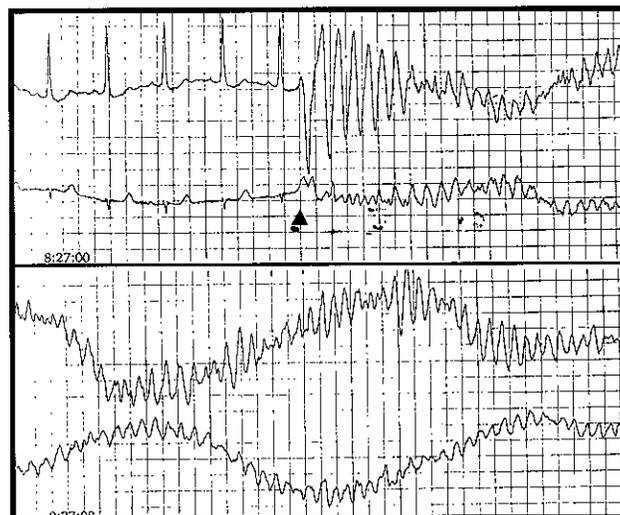
O relatório do paciente não indicava nenhum sintoma durante toda a gravação.

A análise da fita K7 foi feita no analisador Delmar, modelo 153, com impressão a laser.

A gravação foi iniciada às 11:22h, havendo registro de 21h.

O registro demonstrou ritmo sinusal, com condução atrio-ventricular e intra-ventricular normais, freqüência

**Fig.2 - Extra-sístole ventricular apresentando fenômeno R sobre T, com relação de 0,88 ( strip 8:27:00 ). Observar seta no traçado. Presença de taquicardia ventricular monomórfica rápida ( flutter ventricular ), evoluindo para fibrilação ventricular.**



variando entre 65 e 96 bpm, com média de 80 bpm. Foram observadas as seguintes alterações envolvendo a MS:

- 1- Alterações do segmento ST com infradesnivelamento do ponto J e ST (melhor observável no segundo canal) e onda T discretamente achatada, quando comparada com os registros anteriores. Estas alterações iniciaram-se 21 minutos antes do evento final. ( Fig.1 )
- 2- Extra-sístole ventricular apresentando fenômeno R sobre T ( $RR'/QT < 1$ ) com relação de 0,88 às 8:27h. ( Fig.2 )
- 3- Taquicardia ventricular monomórfica com frequência entre 260 e 300 bpm (flutter ventricular) e duração de 1200 msec. ( Fig.2 ).
- 4- Fibrilação ventricular e morte. ( Fig.2 ).
- 5- Ausência de qualquer outra ectopia durante o registro prévio.

Foi realizada análise da variabilidade de RR com resultado normal.

## DISCUSSÃO

Apesar da alta incidência de MS, poucos pacientes têm registro do evento final antes do Holter. Este permite o detalhamento das alterações eletrocardiográficas, nas derivações analisadas e a análise das ectopias que desencadearam a morte.

Há vários estudos que documentam a MS, indicando que as taquicardias ventriculares são o grande fator desencadeante e a doença coronária a principal patologia de base (2,3,5,6,8,10).

Uma extra-sístole ventricular isolada pode desencadear taquicardia ventricular. Primeiramente descrito por Smirk (9), as ectopias que exibem fenômeno R sobre T apresentam alto grau de malignidade e sua presença, para alguns, sobretudo em doença coronária, impõe uma conduta agressiva. Alguns trabalhos identificam este fenômeno como altamente prevalente na MS (3,8).

Este caso ilustra esta forma de MS, chamando atenção para algumas peculiaridades, como: alterações do ST-T sem critérios de isquemia, ausência de qualquer ectopia nas 21h precedentes, fenômeno R sobre T e taquicardia ventricular extremamente rápida, degenerando para fibrilação ventricular e morte.

Concluindo, observamos que o caso enfatiza o fenômeno R sobre T na gênese do evento arritmico e que a ausência de arritmias no registro eletrocardiográfico não é igual a bom prognóstico,

embora esteticamente o registro seja mais agradável. Se a gravação fosse encerrada às 8:20h, o resultado do Holter seria normal e o paciente sofreria MS sete minutos após a retirada do gravador.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Myerbrung R I, Kessler K M, Basset A L, Castellanos A: *A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. Am. J. Cardiol. 63: 1512-1516, June 15, 1989.*
- 2- Cobb L.A.: *Sudden death: the mechanisms predictors and prevention of sudden cardiac death. In: Hurts I W - The heart 7th ed., Mc Graw Hill, 1990, p.604.*
- 3- Nicolich G, Bishop R L, Singh I B: *Sudden death recorded during holter monitoring. Circulation 66, N 1, 1982.*
- 4- Andréa E M, Ferraz L, Andréa M, Maciel W, Oliveira R, Murad Neto S. *Morte súbita, uma rara manifestação da disfunção do nódulo sinusal. Ver. Socerj, 4, 212-216, Nov. 1991.*
- 5- Leclerca I F et al: *Mecanismo de la muert súbita com monitorizacion por holter. In: Diagnostico e tratamento de las arritmias cardíacas. Ediciones Doyma, 1988, p. 1980.*
- 6- Milner P G, Platia E V, Reid P R, Griffith L S C: *Ambulatory electrocardiography recordings at the time of fatal cardiac arrest. Am. J. Cardiol. 56: 588-582, 1985.*
- 7- Engel T R, Meister S G, Frankl W S: *The "R on T" phenomenon, Na update and critical review. Ann. Intern. Med. 88: 221, 1978.*
- 8- El Sherif N, Myerburg R I, Scheriyay B I, Befeber B, Aranda I M, Castellanos A, Lazzarra R: *Eletrocardiographic antecedents of primary ventricular fibrillation. Value of R on T phenomenon in myocardial infarction. Br. Heart J. 38: 415-422. 1976.*
- 9- Smirk F H, Palmer D G: *A myocardial syndrome with particular reference to the occurrence of sudden death and of premature systoles interrupting antecedent T waves. Am. J. Cardiol. 6: 620-629, 1960.*
- 10- Tye K H, Samanta A, Desser K B, Benchimol A: *R on T or R on P phenomenon? Relation to the genesis of ventricular tachycardia. Am. J. Cardiol. 44: 632, 1979.*



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

### SUPERDOSE

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

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

e/ou hipoglicemia.

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

O atenolol pode ser removido da circulação por hemodiálise.

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

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

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

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS-1213.0024

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



(2agdco3)

**ANGIPRESS-CD**

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

**USO ADULTO****FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

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

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido 25/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 50/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 100/25 mg contém:

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

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

### PRECAUÇÕES

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

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

O produto modifica a taquicardia da hipoglicemia.

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

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

contida no produto raramente causa problemas.

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

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

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

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

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

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

### **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

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

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

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

### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

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

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

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

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

**POSOLOGIA**

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

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

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

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

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

**CONDUTA NA SUPERDOSE**

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

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS-1213.0188

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0011-88

Indústria Brasileira



(4cdrco1)



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

#### **USO ADULTO**

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

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

#### **COMPOSIÇÕES**

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

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

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

#### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

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

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

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

### FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

### FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

## USO PEDIÁTRICO

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## POSOLOGIA

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

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

A dosagem deve ser ajustada segundo as necessidades do paciente.

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

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

## CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

### CORDAREX 2,5 mg Besilato de Amlodipina

Comprimidos

Biosintética

Contém 20 comprimidos.

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

Composição:

Cada comprimido contém

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

(equivalente a 2,5 mg de Amlodipina base)

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

---

### CORDAREX 5 mg Besilato de Amlodipina

**Comprimidos  
Biosintética**

Contém 10 ou 20 comprimidos.

**USO ADULTO**

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

Composição:

Cada comprimido contém

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

(equivalente a 5 mg de Amlodipina base)

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

---

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

Contém 20 comprimidos.

**USO ADULTO**

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

Composição:

Cada comprimido contém

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

(equivalente a 10 mg de Amlodipina base)

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

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

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

MS-1.1213.0010

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



(4crsco1)



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

## USO ADULTO

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:

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

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

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

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

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

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

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

### **FARMACODINÂMICA**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **FARMACOCINÉTICA**

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

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

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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

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

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

aumentam a eliminação de sódio.

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

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

#### REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

#### POSOLOGIA

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

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

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

#### CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

---

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

Contém 14 ou 28 comprimidos.

#### USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam .....25 mg

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

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

---

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

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

## USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam .....50 mg

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

MS-1213.0179

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(4crhco1)



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

## USO ADULTO

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

### COMPOSIÇÃO

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

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

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

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

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

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

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

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

### FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

### FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

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

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

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

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

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

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

### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

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

### POSOLOGIA

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

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

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

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

### CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

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

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar longe do calor excessivo e da umidade.

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

MS - 1213.0195

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - S.P.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2dsgca1)



**DISGREN®**  
**TRIFLUSAL**

#### **FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:**

Cápsulas. Embalagens com 20 cápsulas de 300 mg.

#### **USO ADULTO**

##### **Composição**

Cada cápsula contém:

Triflusal.....  
300 mg

#### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

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

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

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

#### **INDICAÇÕES**

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

#### **CONTRA-INDICAÇÕES**

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

**PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS****Gravidez**

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

**Incompatibilidades**

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

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

**REAÇÕES ADVERSAS**

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

**POSOLOGIA**

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

**SUPERDOSE**

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

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

Manter o equilíbrio eletrolítico. Instalar tratamento sintomático.

**DISGREN®****Triflusal****USO ADULTO**

Contém: 20 cápsulas

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

Cada cápsula contém:

Triflusal.....300mg

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



*Cuidados pela vida*



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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

### PRECAUÇÕES

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

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

interrupção do diurético.

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

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

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

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

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

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

#### REAÇÕES ADVERSAS

O EUPRESSIN (maleato de enalapril) é geralmente bem tolerado, a freqüência de interrupção do tratamento como consequência dos efeitos colaterais está próximo de 16%. Os efeitos colaterais mais freqüentemente relatados incluem: tosse, cefaléia (dor de cabeça), tonturas e cansaço. Outros efeitos colaterais foram observados em menos de 2% dos casos e incluíam: hipotensão, hipotensão ortostática, síncope, náuseas, diarreia, câimbras musculares e erupção cutânea. Foram relatados raros casos de edema angioneurótico com edema da face, da língua e da glote, associados a dispnéia. Nestas circunstâncias, EUPRESSIN (maleato de enalapril) deve ser descontinuado e medidas clínicas apropriadas devem ser iniciadas imediatamente. (VIDE PRECAUÇÕES).

#### Achados laboratoriais

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

## POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

Comprimidos  
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

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

Comprimidos  
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

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

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

MS - 1.1213.0023

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

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

*Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800-151036*





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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

### Farmacodinâmica

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

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

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

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

## PRECAUÇÕES

### Hipotensão e desequilíbrio hidro-eletrolítico

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

### Deterioração da Função Renal

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

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

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

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

### Cirurgia/Anestesia

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

### Efeitos Metabólicos e Endócrinos

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

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

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

### Hipersensibilidade/Edema Angioneurótico

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

### Uso na Gravidez

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

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

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

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

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

#### **Lactação**

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

#### **Uso Pediátrico**

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

#### **Uso em Idosos**

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Potássio Sérico**

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

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

#### **Lítio**

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

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

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

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

Pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

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

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

#### **Antiinflamatórios Não Esteróides**

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

### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

Ainda menos comuns foram os seguintes eventos listados por sistema:

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

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

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

**RESPIRATÓRIO**: dispnéia - tosse.

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

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

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

#### **Efeitos Laboratoriais:**

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

### **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**

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

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

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

#### **Hipertensão Arterial**

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

#### **Terapia Diurética Anterior**

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

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

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

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

#### **Laboratórios Biosintética Ltda**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira





**MINOR 20 mg - Comprimidos**

**Lovastatina**

**FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

Comprimidos 20 mg. Embalagem com 30 comprimidos.

**COMPOSIÇÕES**

Cada comprimido de MINOR Lovastatina 20 mg contém:

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

**|USO ADULTO**

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

**MODO DE AÇÃO**

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

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

rapidamente hidrolisada para o hidróxiácido aberto, um inibidor competitivo da 3-hidróxi-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 triglicéridos plasmáticos. MINOR Lovastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, a enzima que catalisa a conversão de HMG-CoA para mevalonato. Em virtude desta conversão ser um passo precoce na biossíntese do colesterol, a terapia com MINOR Lovastatina presumivelmente não causa acumulação de esteróis potencialmente tóxicos. Além disso, a HMG-CoA é rapidamente metabolizada de volta a acetil-CoA que participa em muitos processos de biossíntese no organismo.

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Opacidades Lenticulares

**Número de pacientes: 431**

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

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

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

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

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

## USO PEDIÁTRICO

A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas.

## USO EM IDOSOS

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

Em estudos clínicos controlados, os efeitos colaterais (considerados possíveis, prováveis ou definitivamente ligados à droga) que ocorreram com frequência maior do que 1% foram: flatulência, diarreia, constipação, náuseas, dispepsia, tonturas, visão embaçada, cefaléia, câibras e mialgias, erupções cutâneas e dor abdominal. Os pacientes que receberam medicamentos controle ativos tiveram incidência igual ou maior de queixas gastrintestinais. 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 seqüestradores de sais biliares.

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

## SUPERDOSE

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

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

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

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

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

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

## Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



# Miodaron

## MIODARON

### Amiodarona

## FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos: Embalagem com 20 comprimidos.

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

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

Cada ampola contém:

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

## USO ADULTO

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

. Use este medicamento sempre sob prescrição médica.

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

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

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

#### INDICAÇÕES

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

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

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

### Microdepósitos de córnea; alterações de visão:

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

### Fotossensibilidade

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

### Anormalidades Tireoideanas

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

### Distúrbios Eletrolíticos

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

## ADVERTÊNCIA

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

### Exacerbação de Arritmias

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

### Alterações Hepáticas

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

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Digitálicos

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

### Anticoagulantes

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

## EFEITOS COLATERAIS

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

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

## POSOLOGIA

### Comprimidos

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

### Ampolas

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

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

## Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(cod. Nifelat)

**NIFELAT**

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

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

Cápsulas 10/25 mg - Caixas com 28 unidades.

Cápsulas 20/50 mg - Caixas com 28 unidades.

**COMPOSIÇÃO**

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

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

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

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

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

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

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

A Nifedipina, composto dihidropiridínico, é o mais potente antagonista do cálcio e seu mecanismo de ação baseia-se no bloqueio da passagem do cálcio dos espaços extracelulares para as fibras do miocárdio e dos músculos vasculares com conseqüente diminuição da contratilidade. Como efeito dessa ação ocorre a vasodilatação da rede coronariana com maior oferta de oxigênio ao miocárdio, bem como diminuição da resistência vascular periférica, devido à vasodilatação sistêmica, baixa da pressão arterial, aumento de débito cardíaco e ligeiro aumento da frequência cardíaca. O Atenolol é um beta-bloqueador cardiosseletivo beta 1, que não possui atividade simpaticomimética nem atividade estabilizadora de membrana. Sua longa meia-vida plasmática permite a terapêutica em dose única diária na maioria dos pacientes. Estudos clínicos indicaram que o Atenolol é totalmente compatível com outros agentes anti-hipertensivos como antagonistas do cálcio e diuréticos.

A associação do Atenolol e Nifedipina produz efeitos antianginosos superiores aos

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

## INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial e/ou insuficiência coronariana.

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

## USO NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

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

Em pacientes com tendência a broncoespasmos (p.ex.: bronquite asmática) é possível a ocorrência de dispnéia em virtude do aumento da resistência das vias aéreas devido a seletividade  $\beta_1$  do Atenolol.

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

## POSOLOGIA

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

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

## CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0047

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira (made in Brazil)



# NITRENCORD

**NITRENCORD** 10 e 20 mg - comprimidos

## NITRENDIPINA

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 10 mg: caixas com 30 comprimidos.

Comprimidos 20 mg: caixas com 30 comprimidos.

### COMPOSIÇÕES

Cada comprimido **NITRENCORD** 10 mg contém:

Nitrendipina ..... 10 mg

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

Cada comprimido **NITRENCORD** 20 mg contém:

Nitrendipina ..... 20 mg

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

### USO ADULTO

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

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

Manifesta efeito máximo dentro de quatro horas.

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

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

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

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

Depuração 81 a 87 l/h.

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

Não se recomenda o uso pediátrico.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

A interrupção abrupta do tratamento pode causar o efeito rebote.

## POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

## SUPERDOSAGEM

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

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

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

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICAS

MS-1213.0043

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06|

Indústria Brasileira



*Cuidados pela vida*

(20xrco1)

## OXCORD - R

### OXCORD RETARD

Nifedipina  
20 mg  
Comprimidos revestidos  
Uso adulto

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

### COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de OXCORD Retard 20 mg contém:

Nifedipina ..... 20 mg

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

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

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### INFORMAÇÃO TÉCNICA

#### Mecanismo de ação:

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

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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

## CONTRA-INDICAÇÃO

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

**POSOLOGIA**

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

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

**SUPERDOSE**

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS-1213.0016

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mario Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



## nicotinell TTS®

### S(-)-nicotina

#### TERAPIA AUXILIAR NO ABANDONO DO TABAGISMO

#### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

#### COMPOSIÇÃO

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

#### USO ADULTO

#### MODO DE AÇÃO

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

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





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

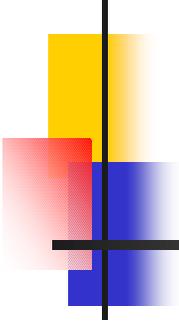
#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

#### Laboratórios Biosintética Ltda.

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





# FEMADE TECNOLOGIA

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

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

Médica

Ensino

Financeira

Comercial



Qualquer dúvida na utilização  
Deste produto favor contactar-nos

Telefone: 556-2149

556-3671

557-3815

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

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

**Solicite uma visita para demonstração**