

**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 ROMÊO 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: 1,2,3,4  
1997, 10: 1,2,3,4  
1998, 11: 1  
ISSN 0104-0758

INDEXADA NO INDEX MEDICUS LATINO AMERICANO

IMPRESSA NO BRASIL - PRINTED IN BRAZIL

TIRAGEM: 3.000 EXEMPLARES

REVISTA DA SOCERJ - (REV. SOCERJ)

# ÍNDICE

- CURSOS E CONGRESSOS - Agenda
- PRÓXIMOS NÚMEROS
- PÁGINA DO EDITOR
- PÁGINA DO EDITOR CONVIDADO
- DIRETORIA DA SOCERJ
- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO
- ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

**Efeitos da Atividade Física sobre o Sistema Nervoso Autônomo no Cardiopata** ..... 10  
**Effects of Physical Activity on the Autonomic Nervous System of the Patient with Cardiac Disease**  
Antonio Cláudio Lucas da Nóbrega

**Atividades Esportivas em Indivíduos com Cardiopatia** ..... 16  
**Physical Competitive Activity and Heart Disease**  
Ricardo Vivacqua Cardoso Costa

**Atividade Física e Morte Súbita** ..... 19  
**Physical Activity and Sudden Death**  
Marcos Aurélio Brazão de Oliveira

**Importância do Aspecto Psicológico na Reabilitação do Paciente Cardiopata** ..... 31  
**Psychologic Behavior in Cardiac Rehabilitation**  
Regina Lúcia da Côrte

**Importância da Ergoespirometria na Prescrição de Exercício ao Cardiopata** ..... 38  
**Value of Cardiopulmonary Testing in Exercise's Prescription in Heart Disease**  
Cláudio Gil Soares de Araújo

## - CASO CLÍNICO

**Angina Variante de Prinzmetal - Diagnóstico pelo Teste Ergométrico** ..... 48  
**Exercise Stress Test as Indicator of Prinzmetal Variant Angina**  
Carlos Leite Romano

## CURSOS E CONGRESSOS

### EVENTOS NACIONAIS/98

- \* 23/25/ABR  
III CONGRESSO FRANCO-BRASILEIRO DE RITMOLOGIA E MARCAPASSO  
Salvador - BA - Brasil
- \* 25/ABR  
PROVA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM CARDIOLOGIA  
Rio de Janeiro - RJ - Brasil
- \* 01/04/JUL  
CONGRESSO PARANAENSE DE CARDIOLOGIA  
Curitiba - PR - Brasil
- \* 02/04/JUL  
IX CONGRESSO MINEIRO DE CARDIOLOGIA  
Belo Horizonte - MG - Brasil
- \* 05/08/AGO  
CONGRESSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL  
Goiânia - GO - Brasil
- \* 13/15/AGO  
XV CONGRESSO DA SOC. CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - SOCERJ  
Rio de Janeiro - RJ
- \* 17/19/SET  
XIX CONGRESSO DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO  
Campos de Jordão - SP - Brasil

### EVENTOS INTERNACIONAIS/98

- \* 29/MAR/01ABRIL  
47<sup>TH</sup> ANNUAL SCIENTIFIC SESSION  
American College of Cardiology  
Atlanta - GA - USA
- \* 23/25/ABR  
III WORLD CONGRESS OF ECHOCARDIOGRAPHY AND VASCULAR ULTRASOUND  
Organizing Committee  
Rua Beira Rio, 45/3<sup>o</sup> andar  
Vila Olímpia - São Paulo - SP - Brasil
- \* 26/30/ABR  
XIII WORLD CONGRESS OF CARDIOLOGY  
SBC  
Rua Ipu, 32 - Botafogo - Rio de Janeiro - Brasil
- \* 22/26/AGO  
XX CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY  
ESC  
Viena - Áustria
- \* 08/11/NOV  
71<sup>ST</sup> SCIENTIFIC SESSIONS OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION  
AHA  
Dallas - TX - USA

## PRÓXIMOS NÚMEROS

Abr/Mai/Jun	1998	Arritmias Cardíacas
Jul/Ago/Set	1998	Doença Coronária
Out/Nov/Dez	1998	Cardiomiopatias

## PÁGINA DO EDITOR CONVIDADO

Caros Colegas,

Esse é o segundo número sucessivo da Revista da SOCERJ dedicado a Reabilitação Cardíaca.

À semelhança do primeiro, especialistas com vasta experiência nos apresentam artigos que abordam, de forma clara, temas voltados basicamente para o cardiologista clínico.

No artigo inicial, Dr. Antônio Cláudio Lucas da Nóbrega evidencia o papel que o exercício físico desempenha sobre a atividade do sistema nervoso autônomo, assim como a importância da expressão da modulação anatômica na incidência de eventos cardiovasculares.

Orientações quanto a prática de atividade física competitiva têm sido publicadas e o Dr. Ricardo Vivacqua Cardoso Costa nos apresenta o tema controverso da associação da prática de esportes e doença cardíaca.

A morte súbita, situação ainda mais dramática quando ocorrida durante a prática de atividade física, nos é apresentada no artigo seguinte pelo Dr. Marcos Aurélio Brazão de Oliveira.

Dentro da visão multiprofissional da reabilitação cardíaca, a importância do enfoque psicológico é abordada pela Dra. Regina Lúcia da Corte.

O aprimoramento da individualização da prescrição de exercícios através da realização do teste cardiopulmonar ou ergoespirometria, método cada vez mais presente nos laboratórios de ergometria, nos é trazida pelo Dr. Cláudio Gil Soares de Araujo.

Encerrando este número, Dr. Carlos Leite Romano e cols. nos trazem um caso muito interessante de vasoespasma coronário em que o teste ergométrico foi o procedimento decisivo para o diagnóstico.

Leiam os artigos e guardem a revista para consulta posterior.

Esses dois números da Revista da SOCERJ, tiveram como autores, colegas que atribuem aos programas de reabilitação cardíaca o mérito de promover, de forma não invasiva e a custo reduzido, uma intervenção altamente positiva na expectativa de vida do cardiopata

**Salvador Serra**

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

**Conselho Fiscal:** Carlos Alberto Toscano da Graça  
Moysés 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 Aboan  
**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

**Departamento de Hipertensão Arterial**

**Presidente:** Maria Michel EJ Khoury  
**Vice-Presidente:** Ivan Luiz Cordovil de Oliveira  
**Secretário:** Gerson Paulo Goldwasser  
**Tesoureiro:** Rosane Souza Magalhães  
**Diretor Científico:** Evandro Tinoco Mesquita  
**Coord. de Ensino:** Lílian Soares da Costa

**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) assume 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.

# Efeitos da Atividade Física sobre o Sistema Nervoso Autônomo no Cardiopata

*Palavras Chaves:*

*Sistema Nervoso Autônomo*

*Atividade Física*

*Cardiopatia*

## Effects of Physical Activity on the Autonomic Nervous System of the Patient with Cardiac Disease

*Keywords:*

*Autonomic Nervous System*

*Physical Activity*

*Heart Disease*

*Antônio Cláudio Lucas da Nóbrega*

Professor Adjunto e Chefe do Departamento de Fisiologia  
Instituto Biomédico  
Universidade Federal Fluminense

Endereço para Correspondência: Rua Prof. Hernani Melo 101 Sao Domingos, Niterói, RJ CEP 24210-130 Fax: (021) 620-0623 r.211 e-mail: anobrega@web4u.com.br

### RESUMO

O exercício físico pode ser utilizado para avaliar a função autonômica através da observação do comportamento da frequência cardíaca submetida continuamente ao controle dinâmico dos sistemas simpático e parassimpático. Por outro lado, o exercício físico regular provoca aumento crônico da atividade vagal e diminuição da atividade adrenérgica. Estas adaptações fisiológicas autonômicas parecem ser responsáveis, pelo menos parcialmente, pelo efeito protetor do treinamento em pacientes portadores de cardiopatia. Alternativas farmacológicas que provocam efeitos autonômicos semelhantes àqueles induzidos pelo treinamento podem conferir proteção, mas não substituem os diversos efeitos crônicos do exercício físico no paciente portador de cardiopatia.

### SUMMARY

Physical exercise can be used to evaluate the autonomic function through the changes in heart rate submitted continuously to the dynamic control of the sympathetic and parasympathetic systems. On the other hand, regular exercise provokes chronic increases in vagal activity e reduction in sympathetic activity. These autonomic physiological adaptations seem to be responsible, at least in part, for the protecting effect of exercise training in patients with heart disease. Pharmacological alternatives that produce autonomic effects similar to those induced by exercise training may confer protection, but do not substitute the various chronic effects of physical exercise in cardiac patients.

## INTRODUÇÃO

O sistema nervoso autônomo regula a atividade cardiovascular em função dos fenômenos físicos ambientais e de fatores metabólicos internos. Desta forma, os ajustes autonômicos modulam as respostas hemodinâmicas ao exercício e, seguindo um processo adaptativo, o treinamento físico modifica a atividade autonômica cardíaca em indivíduos saudáveis ou portadores de cardiopatia. A manipulação experimental da influência autonômica sobre o coração produz grandes modificações metabólicas e elétricas, favorecendo ou inibindo o aparecimento de isquemia e arritmias. Epidemiologicamente, existem evidências convincentes do poder preditivo para eventos cardíacos e mortalidade dos marcadores de disfunção autonômica cardíaca em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) e também provavelmente para portadores de insuficiência cardíaca (ICC). A combinação destas informações sugere fortemente que os efeitos crônicos do exercício sobre o sistema nervoso autônomo explicam, pelo menos parcialmente, a redução da mortalidade cardiovascular em indivíduos cardiopatas fisicamente condicionados.

Este texto tem o objetivo de revisar sumariamente os efeitos agudos e crônicos do exercício físico sobre a função autonômica cardíaca e descrever as aplicações clínicas da fisiologia autonômica relacionada ao exercício, destacando o papel da adaptação funcional do sistema nervoso autônomo na redução do risco cardiovascular no cardiopata fisicamente treinado.

## EFEITOS FISIOLÓGICOS AGUDOS E CRÔNICOS DO EXERCÍCIO SOBRE O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O exercício físico é constituído fundamentalmente pela contração muscular esquelética, que por sua vez, representa um estresse fisiológico ao organismo na medida em que os músculos em atividade aumentam em muitas vezes sua atividade metabólica de repouso. Vários mecanismos regulatórios reflexos são ativados e, através do sistema nervoso autônomo, provocam efeitos cardiovasculares que permitem em conjunto o aumento do fluxo sanguíneo e a oferta de  $O_2$  ao músculo ativo. Como conseqüência aos exuberantes efeitos agudos do exercício sobre o sistema nervoso autônomo, observam-se também efeitos crônicos (adaptações) marcantes após o treinamento físico, em indivíduos saudáveis e em pacientes portadores de cardiopatias.

## A REPOSTA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA COMO INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO

Muito embora possam existir padrões seletivos de ativação e inibição autonômica para a circulação de diferentes órgãos nas várias situações cotidianas, durante o exercício físico ocorre um ajuste autonômico caracterizado pelo aumento da atividade adrenérgica e diminuição da atividade parassimpática cardíaca (1,2). Em resposta a estes ajustes ocorre taquicardia, aumento da contratilidade miocárdica e aumento da velocidade de condução intracardíaca do estímulo, e conseqüentemente, aumento do débito cardíaco e da pressão arterial.

A participação relativa da ativação simpática e inibição vagal nas respostas cardiovasculares durante o esforço depende de fatores como tipo predominante de contração (estática ou dinâmica), intensidade do esforço e tempo decorrido desde o início do exercício. Esta última característica decorre de diferenças na cinética de ativação/inibição simpática e vagal, como demonstrado experimentalmente utilizando-se o controle da frequência cardíaca como modelo (3,4). Desta forma, no início do exercício, o aumento da frequência cardíaca decorre da inibição da atividade vagal sobre o coração, enquanto que a participação da ativação simpática torna-se evidente somente após alguns segundos de esforço (5,6). Buscando desenvolver uma metodologia para avaliação isolada da função parassimpática cardíaca, descrevemos um teste, denominado teste de 4 segundos (T4S) realizado em cicloergômetro com quatro segundos de pedalagem sem carga, durante o qual registramos a FC através do ECG e quantificamos a resposta cronotrópica induzida pelo esforço (6,7). Utilizando bloqueio autonômico seletivo e combinado dos ramos simpático e parassimpático em indivíduos jovens saudáveis com propranolol (0,20 mg/kg de peso i.v.) e/ou atropina (0,04 mg/kg de peso i.v.), demonstramos que o aumento da FC neste teste depende somente da inibição vagal, sem influência da atividade adrenérgica, validando assim o T4S para a avaliação específica da função parassimpática cardíaca. Em adendo, os resultados do T4S correlacionam-se com os da arritmia sinusal respiratória, método tradicional para avaliação não-invasiva da função vagal cardíaca. Estudos posteriores com o T4S identificaram hipoatividade vagal em diferentes grupos de pacientes (8). Especificamente nos pacientes com infarto agudo do miocárdio, registrou-se hipoatividade vagal no primeiro mês após o evento

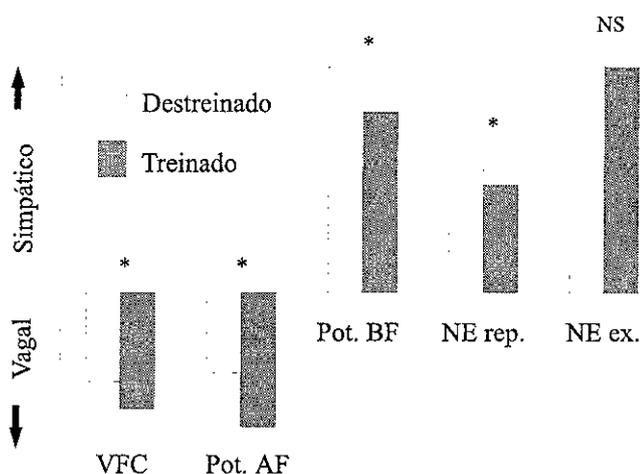
agudo seguido de uma recuperação parcial ao longo dos primeiros seis meses de convalescência (9). Estes resultados concordam com outros estudos que utilizaram a análise da variabilidade da FC como indicador de função parassimpática (10).

## ADAPTAÇÃO AUTÔNOMICA AO TREINAMENTO

Os efeitos crônicos do exercício sobre o sistema nervoso autônomo caracteriza-se por uma diminuição da atividade adrenérgica e aumento da atividade parassimpática produzindo bradicardia e aumento da variabilidade da FC seja em indivíduos saudáveis (1,11-19) ou em pacientes portadores de doenças cardiovasculares (20-29).

Estudando 17 pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva estabilizada de gravidade moderada e severa submetidos ao treinamento aeróbico, Coats et al (27) registraram uma redução da atividade adrenérgica e aumento da atividade vagal cardíaca (Figura 1). Após o período de treinamento observou-se em repouso, redução da secreção de norepinefrina marcada com radioisótopos sem modificação da taxa de remoção. Esta técnica permite uma análise mais apropriada da atividade simpática do que a simples dosagem plasmática, uma vez que esta última pode ser influenciada por modificação dos mecanismos de recaptção, do fluxo sanguíneo regional e do clearance renal, os quais podem estar alterados na insuficiência cardíaca e durante o exercício. Por outro lado, o treinamento induziu aumento dos indicadores de modulação vagal como o desvio-padrão dos intervalos RR e o componente da baixa frequência da análise espectral da FC.

Figura 1



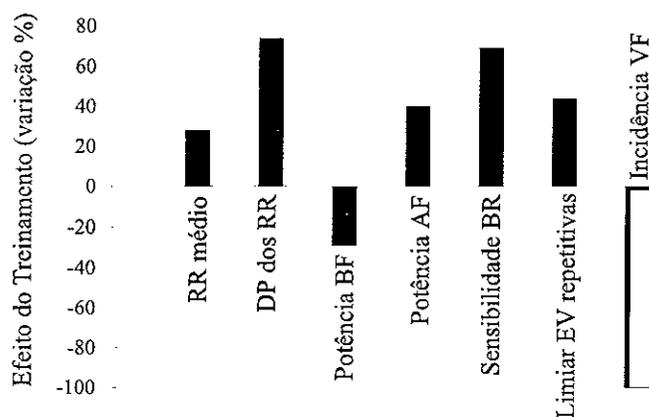
## IMPACTO CLÍNICO DA ADAPTAÇÃO AUTÔNOMICA AO TREINAMENTO

Pode-se atualmente sugerir que a atividade física regular reduz a mortalidade cardiovascular em cardiopatas através de adaptações funcionais no controle autonômico cardíaco protegendo o miocárdio contra arritmias, ainda que não exista uma comprovação experimental inequívoca em humanos. Esta interpretação advém da análise conjunta de informações tais como: 1) atividade física regular reduz a mortalidade em pacientes portadores de cardiopatia (30,31); 2) A atividade adrenérgica aumentada e a atividade vagal reduzida estão associadas a um pior prognóstico em cardiopatas (32-34); 3) atividade física regular provoca adaptações funcionais no controle autonômico cardíaco com diminuição da atividade adrenérgica e aumento da atividade vagal (ver acima); 4) tais efeitos autonômicos do treinamento, quando provocados experimentalmente protegem o miocárdio contra arritmias (35-41).

É importante destacar que a simples redução da FC pode representar um efeito protetor importante, principalmente após IAM. Vários trabalhos demonstraram ser a FC o fator mais importante na determinação do consumo miocárdico de oxigênio, superando a contratilidade miocárdica e a tensão intramural do ventrículo esquerdo (42,43). Este é um dos prováveis mecanismos que explicam o poder preditivo independente da elevada FC e eventos cardíacos em pacientes com doença coronária (44-47). Estudando uma amostra de 1807 pacientes com IAM, Hjalmarson et al (45) verificaram que pacientes com FC > 90 bpm na admissão apresentavam uma mortalidade aumentada na fase intra-hospitalar e após um ano de acompanhamento. Estes estudos sugerem que a diminuição da FC poderia reduzir a ocorrência de desequilíbrio na relação oferta/demanda miocárdica de oxigênio prevenindo o desenvolvimento de isquemia (47,48). Vários estudos sustentam esta hipótese ao demonstrar que o efeito redutor de mortalidade dos  $\beta$ -bloqueadores após IAM relaciona-se primariamente com a redução da FC (49-51). Analogamente, a bradicardia induzida pela treinamento físico constitui um mecanismo protetor, uma vez que reduziria a demanda miocárdica de oxigênio e o aparecimento de isquemia. Se por um lado, a redução da FC protege contra isquemia e consequentes arritmias fatais, os ajustes autonômicos que colaboram para este efeito bradicárdico também podem interferir diretamente sobre o miocárdio ventricular conferindo maior estabilidade elétrica (52-54). Por exemplo, Noakes et al (52) demonstraram um aumento do limiar de fibrilação ventricular em corações isolados de ratos

treinados e a relação de causa-efeito entre treinamento, alterações autonômicas e efeito anti-arrítmico foi demonstrado por Hull Jr. et al (54) utilizando um modelo canino. Neste estudo os autores treinaram por seis semanas, cinco de oito cães previamente identificados como susceptíveis à fibrilação ventricular induzida por isquemia miocárdica durante o exercício. Os demais três cães susceptíveis permaneceram restritos como controle. Após o período de treinamento, os cães apresentaram diferentes indicadores de aumento da modulação vagal (Figura 2) como bradicardia de repouso (FC pré =  $84 \pm 5$  bpm, FC pós =  $65 \pm 3$  bpm:  $P < 0,01$ ) aumento da variabilidade da frequência cardíaca determinada no domínio do tempo (desvio-padrão dos intervalos RR +74%) e pela análise espectral (potência do componente de alta frequência +40%), além de aumento da sensibilidade do barorreflexo (+69%). Todos os animais treinados tornaram-se resistentes à indução de fibrilação ventricular induzida por oclusão coronária durante o exercício, enquanto que os cães não treinados permaneceram susceptíveis à fibrilação. A consistência dos resultados foi demonstrada pela repetição do fenômeno protetor do treinamento quando os cães previamente utilizados como controle foram exercitados por outras seis semanas e tornaram-se também resistentes à fibrilação induzida.

Figura 2



Utilizando-se da informação de que o aumento da modulação vagal e conseqüente redução da FC protege contra efeitos cardíacos deletérios, alguns estudos recentes têm procurado estudar o potencial efeito protetor de drogas que mimetizam esta condição (47,55-59). Apesar de tais estudos poderem vir a oferecer uma nova alternativa terapêutica, não serão capazes de substituir a grande pletoira de efeitos benéficos do treinamento físico regular sobre os diferentes aspectos biológicos, psicológicos e sociais do paciente com cardiopatia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ekblom B, Kilborn A, Soltysiak J. Physical training, bradycardia, and autonomic nervous system. *Scan J Clin Lab Invest* 1973; 73: 251-256.
2. Victor RG, Seals DR, Mark AL. Differential control of heart rate and sympathetic nerve activity during exercise: insight from intraneural recordings in humans. *J Clin Invest* 1987; 79: 508-516.
3. Warner HR, Cox A. A mathematical model of heart rate control by sympathetic and vagus efferent information. *J Appl Physiol* 1962; 17: 349-355.
4. Levy MN, Martin PJ, Stuesse SL. Neural regulation of the heart beat. *Annu Rev Physiol* 1981; 43: 443-453.
5. Fragaes L, Linnarsson D. Autonomic origin of heart rate fluctuations at the onset of muscular exercise. *J Appl Physiol* 1976; 40: 679-682.
6. Araújo CGS, Nóbrega ACL, Castro CLB. Heart rate responses to deep breathing and 4 seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res* 1992; 2: 3540.
7. Nóbrega ACL, Castro CLB, Araújo CGS. Relative roles of the sympathetic and parasympathetic systems in the 4 exercise test. *Brazilian J. Med Biol Res* 1990; 23: 1259-1262.
8. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte II. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59: 151-158.
9. Castro CLB, Nóbrega ACL, Araújo CGS. Cardiac vagal tone is still depressed two years after myocardial infarction. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25(suppl): S67.
10. Bigger Jr JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Schneider WJ. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1643-1649.
11. Maciel B, Gallo Jr L, Neto J, Filho C, Filo J, Manço J. Parasympathetic contribution to bradycardia induced by endurance training in man. *Cardiovasc Res* 1985; 19: 642-648.
12. Kenney WL. Parasympathetic control of resting heart rate: relationship to aerobic power. *Med Sci Sports Exerc* 1985; 17: 451-455.
13. Smith M, Hudson D, Graitzer H, Raven P. Exercise training bradycardia: the role of autonomic balance. *Med Sci Sports Exerc* 1989; 21: 4044.

14. Seals DR, Chase PB. Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulation control. *J Appl Physiol* 1989; 66: 1886-1895.
15. De Meersman RE. Respiratory sinus arrhythmia alteration following training in endurance athletes. *Eur J. Appl Physiol* 1992; 64: 434-436.
16. Goldsmith RL, Bigger JT, Steinman R, Fleiss J. Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 552-558.
17. Sacknoff DM, Gleim GW, Stachenfeld N, Coplan NL. Effect of athletic training on heart rate variability. *Am Heart J* 1994; 127: 1275-1278.
18. Shi X, Stevens GHJ, Foresman BH, Stern SA, Raven PB. Autonomic nervous system control of the heart: endurance exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 1406-1413.
19. Goldsmith RL, Bigger Jr JT, Bloomfield DM, Steinman RC. Physical fitness as a determinant of vagal modulation. *Med Sci Sport Exerc* 1997; 29: 812-817.
20. Latec B, Cribier A, Desplanches JF. A study of left ventricular function in coronary patients before and after physical training. *Circulation* 1977; 56: 375-378.
21. Mazuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Gianuai P, Giordano A. Long-term adaptation of 24 hours heart rate variability after myocardial infarction: the EAMI Study Group. *Exercise training in anterior myocardial infarction. Chest* 1978; 39: 311-316.
22. Conn EH, Williams RS, Wallace AG. Exercise responses before and after physical conditioning in patients with severely depressed left ventricular function. *Am J Cardiol* 1982; 49: 296-300.
23. Squires RW. Exercise training after cardiac transplantation. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23: 686-694.
24. Somers VK, Conway J, Johnston J, Sleight P. Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in borderline hypertension. *Lancet* 1991; 337: 1363-1368.
25. Adamopoulos S, Piepoli A, McCance A, et al. Comparison of different methods for assessing sympathovagal balance in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1576-1582.
26. Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation and autonomic function. *Circulation* 1992; 85: 2119-2131.
27. Coats AJS. Exercise rehabilitation in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (suppl. A): 172A-177A.
28. La Rovere MT, Mortara A, Sandrone GS, Lombardi F. Autonomic nervous system adaptations to short-term exercise training. *Chest* 1992; 101 (Suppl.): 299S-303S.
29. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm M. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988; 260: 945-950.
30. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenberger Jr RS, Hennekens CH. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234-244.
31. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ and The Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.
32. Odemuyea O, Malik M, Farrell T et al. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68:434-438.
33. Yusuf S, Venkatesh G, Teo KK. Critical review of the approaches to the prevention of sudden death. *Am J Cardiol* 1993; 72: 51 F-58F.
34. Kent KM, Smith ER, Redwood DR, Epstein SE. Electrical stability of acutely ischemic myocardium: influences of heart rate and vagal stimulation. *Circulation* 1973; 47: 291-298.
35. Kolman BS, Verrier RL, Lown B. The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle. Role of sympathetic-parasympathetic interactions. *Circulation* 1975; 52: 578.
36. Kent KM, Epstein SE. Neural basis for the genesis and control of arrhythmias associated with myocardial infarction. *Cardiology* 1976; 61: 61-74.
37. Billman G, Schwartz PJ, Stone HL. The effects of daily exercise on susceptibility to sudden cardiac death. *Circulation* 1984; 69: 1182-1189.

38. Zuanetti G, De Ferrari GM, Priori SG, Schwartz PJ. Protective effect of vagal stimulation on reperfusion arrhythmias in cats. *Circ Res* 1987; 61: 429-435.
39. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull Jr. SS, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991; 68: 1471-1481.
40. Sneddon JF, Bashir Y, Ward DE. Vagal stimulation after myocardial infarction: accentuating the positive. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1335-1337.
41. Redwood DR, Smith EH, Epstein SE. Coronary artery occlusion in the conscious dog: effects of alterations in heart rate and arterial pressure on the degree of myocardial ischemia. *Circulation* 1972; 47: 323-332.
42. Kjekshus J. Heart rate reduction: a mechanism of benefit? *Eur Heart J* 1987; 8 (suppl L): 115-122.
43. Dyer AR, Persky V, Stamler J et al. Heart rate is a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: finding in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 736-749.
44. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J et al. Influence of heart rate on mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 547-553.
45. Thaulow E, Erikssen JE. How important is heart rate? *J Hypertension* 1991; 9 (supl 7): S27-S30.
46. Frishman WH, Gabor R, Pepine C, Cavusoglu E. Heart rate reduction in the treatment of chronic stable angina pectoris: experiences with a sinus node inhibitor (Editorial). *Am Heart J* 1996; 131: 204-210.
47. Collin P, Fox KM. Pathophysiology of angina. *Lancet* 1990; 1: 94-6.
48. Schroll M, Hagerup LM. Risk factors of myocardial infarction and death in men aged 50 at entry. A ten year prospective study from the Glostrup population studies. *Dan Med. Bull* 1977; 24: 252-255.
49. Frishman WH, Furberg CD, Friedwald WT.  $\beta$ -adrenergic blockade in survivors of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 310: 830-837.
50. Gundersen T, Grottnum P, Pedersen T, Kjekshus for the Norwegian Multicenter Study Group. Effect of timolol on mortality and reinfarction after acute myocardial infarction: prognostic importance of heart rate at rest. *Am J Cardiol* 1986; 58: 20-25.
51. Nokes TD, Higginson L, Opie LH. Physical training increases ventricular fibrillation threshold of isolated rat hearts during normoxia, hypoxia and regional ischemia. *Circulation* 1983; 67: 24-30.
52. Posel D, Noakes T, Kantor P, Lambert M, Opie LH. Exercise training after experimental myocardial infarction increased the ventricular fibrillation threshold before and after the onset of reinfarction in the isolated rat heart. *Circulation* 1989; 80: 138-145.
53. Hull Jr SS, Vanoli E, Adamson PB, Verrier RL, Foreman RD, Schwartz PJ. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1994; 89: 548-552.
54. Casadei B, Pipilis A, Sessa F, Conway J, Sleight P. Low doses of scopolamine increase cardiac vagal tone in the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 353-357.
55. De Ferrari GM, Mantica M, Vanoli E, Hull SS Jr, Schwartz PJ. Scopolamine increases vagal tone and vagal reflexes in patients after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1327-1334.
56. Pedretti R, Colombo E, Sarzi Braga S, Caru B. Influence of transdermal on cardiac sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 384-392.
57. Vybiral T, Glaeser DH, Morris G, Hess KR, Yang K, Francis M, Pratt CM. Effects of low-dose scopolamine on heart rate variability in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1320-1326.
58. Hull Jr SS, Vanoli E, Adamson PB, Verrier RL, Foreman RD, Schwartz PJ. Do increases in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case of scopolamine. *Circulation* 1995; 91: 2516-2519.
59. Nóbrega ACL, Carvalho ACG, Bastos BG. Resting and reflex heart rate responses during cholinergic stimulation with pyridostigmine in humans. *Brazilian J Med. Biol Res* 1996; 29: 1461-1465.

# Atividades Esportivas em Indivíduos com Cardiopatia

**Palavras Chaves:**

**Cardiopatia**

**Atividade Física**

**Competição**

## Physical Competitive Activity and Heart Disease

**Key Words**

**Heart Disease**

**Physical Activity**

**Competition**

*Ricardo Vivacqua C. Costa*

Médico Cardiologista, Especialista em Medicina Esportiva.  
Diretor Técnico do Serviço de Ergometria e Reabilitação Cardiovascular do Hospital Pró-Cardíaco - Prograf.

A atividade esportiva em indivíduos portadores de cardiopatia constitui um procedimento cercado de riscos como morte súbita ou progressão da doença, exigindo um consenso de segurança para estas pessoas.

Um atleta que se programa para uma competição necessita de um treinamento diário, devendo ser controlado não só em relação à intensidade e frequência cardíaca, como também deve ser alertado sobre sintomas que podem ocorrer, tais como fadiga precoce, tonteira, desconforto precordial e outro qualquer sintoma (1). Estes parâmetros merecem especial atenção porque na percepção das pessoas o atleta competitivo constitui o segmento mais dinâmico e saudável da nossa sociedade e, conseqüentemente, tragédias provocam acentuados impactos emocionais (2). Desta forma as recomendações para atividades esportivas em atletas com cardiopatia devem ser as mais prudentes e cuidadosas, levando-se em consideração a patologia cardiovascular, a resposta psicológica do atleta a competições e qualquer outro fator médico relevante. Existem doenças cardiovasculares que têm um elevado potencial para morte súbita em competições, podendo-se considerar as mais freqüentes, principalmente em jovens: cardiomiopatia hipertrófica, anomalia congênita de artérias

coronárias, síndrome de marfan e miocardite (3), merecendo um destaque a displasia arritmogênica de ventrículo direito (4), detectada com mais freqüência a partir de métodos diagnósticos mais acurados como a ressonância magnética. Em atletas com mais idade, a doença arterial coronariana tem sido a principal causa de morte súbita (5). Estas patologias constituem contra-indicação para a prática de atividade desportiva.

Em relação a drogas, a cocaína é causadora de vasoespasma coronariano e conseqüente redução do suprimento de oxigênio ao miocárdio (6), podendo ser prejudicial em atividades esportivas que demandem alto consumo de oxigênio miocárdico, principalmente na presença de uma cardiopatia.

Vale lembrar a posição do médico que atende um atleta com cardiopatia e com maior potencial de risco em competições. A decisão de liberação do atleta deverá ser em conjunto com o treinador e os dirigentes, que deverão estabelecer a relação custo - benefício. O médico deve fornecer um relatório da patologia ao atleta e seus familiares.

Passaremos a descrever as cardiopatias mais freqüentes e que demandam uma definição para a prática desportiva.

Dentre as cardiopatias congênitas destacamos a comunicação interatrial por ser uma das menos

detectadas em exames clínicos de atletas, devendo-se considerar as seguintes recomendações: indivíduo com pequeno defeito e sem hipertensão pulmonar pode participar de atividades esportivas (7), porém com controle semestral e, a qualquer momento, em caso de sintomas durante o exercício, com redução da performance. A hipertensão pulmonar e/ou cianose constituem contra-indicações para a prática de atividades esportivas.

A presença de forame oval pérvio, considerado benigno, constitui contra-indicação para atividades submarinas, mesmo em pesca submarina com megalho livre, porque a manobra de Valsalva, comum entre os megalhadores, pode provocar elevação da pressão em átrio direito com risco de passagem de bolhas de nitrogênio para a circulação arterial e conseqüente complicações embólicas na fase de descompressão (8).

A estenose aórtica considerada moderada é aquela em que o gradiente V.E./Ao. é menor que 20mmHg, com débito cardíaco normal. Este grupo de indivíduos poderá exercer atividade atlética desde que apresente um eletrocardiograma de esforço normal, boa tolerância no teste ergométrico, sem arritmia, dor precordial ou tonteira. O teste ergométrico em portadores desta patologia deve ser executado com protocolos de carga progressiva (protocolo de rampa) e precedido por uma avaliação clínica e ecocardiográfica (9).

Cardiopatias congênitas com grandes "shunts" são consideradas contra-indicação para a prática desportiva.

O prolapso da valva mitral é, geralmente, benigno, caracterizado pela protusão sistólica dos folhetos valvares para o átrio esquerdo, detectado pelo ecocardiograma ou por estudos angiográficos (10). Nesses indivíduos a atividade esportiva está contra-indicada nas seguintes situações: história de síncope, principalmente arritmogênica, morte súbita na família, taquiarritmias supra ventriculares ou ventriculares desencadeadas pelo exercício, regurgitação mitral, mesmo moderada, e eventos trombóticos anteriores. A doença arterial coronariana, como citado anteriormente, constitui a causa mais freqüente de morte súbita ou eventos cardíacos durante exercícios, principalmente os mais intensos e nos atletas com mais idade (11). O exame de portadores de doença arterial coronariana que se candidatem à atividade esportiva deve constar de: avaliação da função ventricular esquerda através do ecocardiograma (12), de radionuclídeos ou da angiografia, teste ergométrico máximo, em bicicleta ergométrica ou esteira rolante, para análise dos parâmetros clínicos, metabólicos, hemodinâmicos e eletrocardiográficos que correspondam a uma satisfatória mobilização das reservas miocárdicas com o esforço, ausência de isquemia e/ou sintomas (13).

Indivíduos portadores de doença arterial coronariana,

considerados de médio risco, que se proponham a exercer atividades esportivas com segurança, devem exibir os seguintes parâmetros: fração de ejeção > 50% em repouso; tolerância ao exercício, no Teste Ergométrico > 10Mets, nos indivíduos com menos de 50 anos, > 9Mets de 50 a 59 anos, > 8Mets de 60 a 69 anos e > 7Mets acima dos 70 anos de idade; ausência de resposta isquêmica e de arritmia ventricular induzida pelo exercício (14). Preenchidos estes parâmetros, a atividade esportiva deve se limitar a baixo ou moderado componente estático e baixo componente dinâmico (15).

Em relação às arritmias cardíacas, destacamos a fibrilação atrial que pode estar presente de forma intermitente ou crônica, devendo-se eliminar a presença de tireotoxicose, doença arterial coronariana ou hipertensão arterial, que, quando associados, constituem contra-indicação para a prática desportiva. Para avaliação destes indivíduos, consideramos necessário: teste ergométrico máximo equivalente ao nível de atividade esportiva pretendida ou já executada, complementado por uma gravação do eletrocardiograma por 24 horas (Holter) e um ecocardiograma que poderá detectar eventual alteração estrutural do coração. Indivíduos que satisfaçam os parâmetros exigidos neste exames, com freqüência cardíaca durante o esforço físico equivalente a de um ritmo sinusal neste nível de exercício, estariam aptos à atividade esportiva, porém o uso de digital, bloqueador do canal de cálcio e, principalmente, betabloqueador, contra-indica esta atividade que estaria prejudicada porque sempre vem acompanhada de um componente competitivo que exigiria maior e mais rápida mobilização do cronotropismo e do inotropismo.

Indivíduos portadores de síndrome de Wolff-Parkinson-White, que se proponham a atividade esportiva, devem se submeter aos seguintes exames: teste ergométrico para avaliação funcional e de alterações do ritmo e da condução em níveis elevados de freqüência cardíaca, gravação do ECG por 24 horas (Holter) para detecção de arritmia grave e estudo fisiológico para identificação da via acessória da condução do estímulo (16).

Autores (17) têm considerado a ablação por radiofreqüência indicada em atletas que se proponham à atividade competitiva, principalmente que implique em níveis mantidos elevados de freqüência cardíaca.

Os métodos de avaliação cardiológica citados neste estudo são padronizados internacionalmente (18) e possíveis de serem executados nas principais cidades do nosso país.

Procuramos focar as cardiopatias mais freqüentes e que mais limitam o atleta de qualquer nível para atividade competitiva. Vale lembrar que o médico cardiologista que atua na área desportiva deve estar sempre atento a estes indivíduos seja em fase de

treinamento ou de competição com vistas a eventuais sintomas, como redução da tolerância ao treinamento, referência a palpitações, tonteira ou dor torácica, que, muitas vezes, podem prenunciar um agravamento de um quadro cardiológico, contra-indicando a continuidade de um programa de treinamento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maron B.J., Epstein S.E., Mitchell. Bethesda Conference No.16: Cardiovascular abnormalities in the athlete: recommendations regarding eligibility for competition: introduction. *J Am Coll Cardiol* 6: 1189-1190, 1985.
2. Fainaru S., Foreman J., Golden D., Mac Mullan J., Manly H., Kurkhan S. The death of Reggie Lewis. A search for answers. *Boston Globe*, September 12: 70-76, 1993.
3. Maron B.J., Shirani J., Mueller F.O., Cantu R.C., Roberts W.C.. Cardiovascular causes of "athletic field" deaths: analysis of sudden death in 84 competitive athletes (Abstract). *Circulation* 88:1-50, 1993.
4. Corrado D., Thiene G., Nava A., Rossi L., Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med* 89:588-596, 1990.
5. Maron B.J., Epstein S.E., Roberts W.C. Causes of sudden death in competitive athlete. *J Am Coll Cardiol* 7: 204-214, 1986.
6. Lange R.A., Cigarroa R.G., Yancy Jr C.W., et al. Cocaine-induced coronary - artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 321:1557-1562, 1989.
7. Graham T.P., Bricker J.T., James F.W., Strong W.B. Congenital Heart Disease *Med Sci Sports Exerc.* 26(Supplement):246-253, 1994.
8. Vivacqua R.C. Avaliação funcional em portadores de cardiopatias congênitas para atividades competitivas. *LII Congresso da Soc Bras Cardiol Mesa Redonda: Esporte e Coração*, 1996.
9. Munt B., Catherine O.M. Utility of stress testing in valvular aortic stenosis. *Cardiol In Rev* 5:55-62, 1997.
10. Barlow J.B., Pocock W.A. The mitral valve prolapse enigma-two decades later *Mod. Concepts Cardiovasc Dis.* 53, 13-57, 1984.
11. Willich S.N., Lewis M., Lowel H., Arntz H-R., Schubert F., Schroder R. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329: 1684-1690, 1993.
12. Morcerf F.A.P. Ecocardiografia uni-bidimensional e doppler. *Livraria e Editora Revinter*, 1990.
13. Vivacqua R.C., Hespanha R.F. *Ergometria e Reabilitação em Cardiologia*. Medsi - Editora Médica e Científica Ltda., 1992.
14. Thompson P.D., Klocke F.J., Levine B.D., Van Camp S.F. Coronary Artery Disease. *Med.Sci.Sports Exerc.* 26 (Supplement): 271-275, 1994.
15. Mitchell J.H., Haskell W.L., Raven P.B. Classification of Sports. *Med.Sci. Sports Exerc.* 26 (Supplement): 242-245, 1994.
16. Leitch J.W., Klein G.J., Yee R., Murdock C. Prognostic value of electrophysiology testing in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern. *Circulation* 82: 1718-1723, 1990.
17. Zipes D.P., Garson Jr A.. Arrhythmias. *Med.Sci. Sports Exerc.* 26 (Supplement): 276-283, 1994.
18. Franklin B.F., Pollock M.L., Van Camp S.F., Levine B.D. Cardiovascular Evaluation of the Athlete. *Med. Sci. Sports Exerc.* 29 (Supplement):S1, 1997

# Atividade Física e Morte Súbita

*Palavras Chaves:*

*Morte Súbita*

*Exercício*

*Atividade Física*

*Prevenção*

# Physical Activity and Sudden Death

*Keywords:*

*Sudden Death*

*Exercise*

*Physical Activity*

*Prevention*

*Marcos Aurélio Brazão de Oliveira*

Cardiologista e Médico Desportivo do Serviço Social do Comércio (SESC) - RJ  
Pós-Graduado em Medicina Desportiva pela U.F.R.J.  
Presidente da Sociedade de Medicina Desportiva do Rio de Janeiro  
Presidente-Eleito da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte  
Membro da Federação Internacional de Medicina do Esporte

---

## RESUMO

A morte súbita é um evento dramático e tem sido demonstrado que na maioria das vezes é devida a uma doença cardiovascular congênita ou adquirida. O objetivo deste artigo é revisar as principais causas de morte súbita relacionada com o exercício e sugerir medidas para prevenir esta condição.

## SUMMARY

Sudden death is a dramatic event and it has been shown that in the most of times is due to congenital or acquired cardiovascular diseases. The aim of this article is to review the main causes of sudden death exercise-related and to suggest some measures to prevent this condition.

## INTRODUÇÃO

Nas últimas três décadas, o homem passou a se utilizar com maior frequência da atividade física com diferentes objetivos. Seja para o controle de determinados fatores de risco coronariano (combate à obesidade, auxiliar no tratamento da hipertensão arterial e do diabetes mellitus, como coadjuvante no controle das dislipidemias aumentando o HDL-colesterol e diminuindo o colesterol total, etc.), seja para tentar minimizar os efeitos do estresse, visando a participação em competições ou, ainda, com o objetivo puramente estético, a prática do exercício, indubitavelmente, experimentou um extraordinário incremento. Como conseqüência desta massificação da prática da atividade física associada à falta de orientação médica, multiplicaram-se as lesões mio-ósteo-articulares e os problemas cardiovasculares induzidos pelo exercício, sendo o mais dramático e temido, sem dúvida, a morte súbita (M.S.) que representa um verdadeiro desafio para os profissionais que atuam nas áreas de Medicina do Exercício e Cardiologia do esporte.

## DEFINIÇÃO

Várias são as definições propostas para a M.S. e uma das mais aceitas é a do National Heart, Lung and Blood Institute (U.S.A.) que a descreve como uma condição ocorrida devido a um mecanismo cardíaco primário, dentro de 24 horas após o início dos sintomas, em indivíduos que possuíam apenas sintomas discretos ou eram totalmente assintomáticos.

Taylor (1), por sua vez, define M.S. cardíaca como aquela que ocorre dentro das primeiras 6 horas após o início dos sintomas, em indivíduos previamente saudáveis, na ausência de outras doenças que pudessem causar M.S. e excluindo mortes por acidentes, suicídio ou homicídio. O mesmo autor define como M.S. relacionada com o exercício aquela que ocorre 1 hora após o término de uma atividade física. Uma outra definição proposta para M.S. relacionada com o exercício seria aquela que a considera uma condição dramática, traumática e inesperada em indivíduos aparentemente saudáveis, ocorrida 6 a 24 horas após o início dos sintomas ou até 2 horas após a prática da atividade esportiva (2,3,4). Para Burke(4), essa definição é a mais adequada porque 6 horas seriam, segundo ele, o período de tempo necessário para que as alterações produzidas pela isquemia miocárdica se tornassem histologicamente aparentes.

## INCIDÊNCIA

Apesar de ser uma condição extremamente dolorosa e, poderíamos dizer, catastrófica, especialmente para os familiares e amigos das vítimas a M.S., felizmente,

é um acontecimento raro se comparado o número de ocorrências com o número de praticantes de esportes ou horas de atividade. No trabalho de Thompson (5), a incidência encontrada foi de 1 morte/396.000 homem-hora de atividade (corrida) ou 1 morte por ano para 7260 corredores. Em outro levantamento do mesmo autor (6), feito com atletas jovens, os valores encontrados foram de 0,75/100.000 atletas do sexo masculino e 0,13/100.000 do sexo feminino.

Kitada e col. (7), ao acompanharem uma população de jovens entre 5 e 19 anos no período de 24 meses, registraram 62 casos de M.S. em meninos e 30 em meninas, dando uma relação de 3/100.000 para os meninos e 1,5/100.000 para as meninas. Do total de mortes, 29,7% dos casos se deveram à morte cardíaca. Um dado importante do estudo é que em 57,8% dos casos, a M.S. ocorreu em indivíduos em condições físicas aparentemente perfeitas e, destas, 14 mortes (21,9%) estavam associadas ao exercício.

Burchers e col. (8), na Áustria, estudaram a incidência de M.S. em praticantes de esportes de montanha (caminhada e esqui) e encontraram 416 mortes cardíacas, dando um índice de 1 morte/1630000 horas de esqui e 1 morte/78000 horas de caminhada. As mortes ocorreram, principalmente, em altitudes entre 1.100 a 2.100 metros. Os autores acreditam que a principal causa de M.S. relacionada com o exercício seja a doença coronariana e que, nos esportes de montanha, a altitude somada ao exercício pode contribuir para o risco de M.S. No último "Statement on Exercise" da American Heart Association (9), os autores participantes estimam a incidência de M.S. cardíaca em 0 a 2,0/100.000 horas de exercício em populações gerais e de 0,13 a 0,61/100.000 em programas de reabilitação cardíaca.

Em artigo publicado por C. Pons (10), integrante do Comitê Científico da Federação Internacional de Medicina Desportiva, o autor calcula que a incidência de M.S. relacionada com o esporte possa variar entre 0,77 a 8,5/100.000/ano.

Maron (11) e col., estudando 215.413 maratonistas que participaram deste tipo de competição entre 1979 e 1994, encontraram 4 casos de M.S. (incidência de 0,002%). Finalmente, Winget e col.(12) estimaram em 100 o número de casos de M.S. em atletas por ano, nos E.Unidos, o que corresponderia a 4 mortes/1.000.000 de atletas por ano.

## CAUSAS DE M.S.

As causas de M.S. podem ser divididas em cardíacas e não cardíacas. Entre as não cardíacas, a mais freqüente é a hemorragia intracraniana que ocorre em conseqüência à ruptura de aneurisma de uma das artérias cerebrais. Existem várias outras causas não cardíacas como asma brônquica e outras patologias

pulmonares, certas doenças hematológicas (como os portadores de hemoglobina S, leucemias, etc...), uso de substâncias consideradas doping, utilização de determinadas drogas e outras.

Julgamos importante registrar que a doença de Chagas é uma das maiores causas de M.S. não relacionada com o esforço, estimando-se que 12 a 37% dos chagásicos morram subitamente(13) em qualquer fase evolutiva da doença. Além disto, a doença de Chagas se constitui num grave problema de Saúde Pública para a América Latina afetando, segundo dados recentes, cerca de 16 milhões de pessoas e expondo ao risco de adquirir a infecção outros 90 milhões (14). Por outro lado, apesar de se saber que a M.S. em portadores de doença de Chagas possa ocorrer, também, durante qualquer atividade física (15), existe uma escassez de artigos abordando o assunto na literatura médica.

Provavelmente, isto se deve ao fato de que, uma vez diagnosticada a doença, os pacientes são obviamente aconselhados a se afastarem das atividades esportivas. Outro fator a ser considerado é que muitos dos pacientes evoluem por algum tempo assintomáticos, desconhecendo serem portadores da patologia e sem o diagnóstico firmado. Por outro lado, sabe-se que os chagásicos que apresentam taquiarritmias possuem maior risco de M.S.

Em trabalho de De Paola e col. (16), esses autores estudaram através do teste ergométrico o prognóstico de 69 pacientes portadores de miocardiopatia chagásica e arritmias ventriculares. 44 pacientes (grupo I) desenvolveram taquicardia ventricular durante o T.E. (5 sustentadas e 39 não sustentadas) e 25 pacientes não apresentaram arritmias (grupo II). Após follow-up de 24 meses, houve M.S. em 7 pacientes do grupo I e nenhuma no grupo II. Os autores concluem que a taquicardia ventricular observada no T.E. está associada de maneira significativa com a M.S. cardíaca em pacientes com miocardiopatia chagásica crônica.

## **CAUSAS DE MORTE SÚBITA RELACIONADAS COM O EXERCÍCIO**

### **1 - EM INDIVÍDUOS ABAIXO DE 30 - 35 ANOS**

#### ***Miocardiopatia Hipertrófica***

Existe, praticamente, um consenso de que a miocardiopatia hipertrófica seja a principal causa de M.S. em jovens. Os estudos iniciais de Braunwald (17), nos Estados Unidos, e Mackenna (18), na Inglaterra,

sobre a história natural da miocardiopatia hipertrófica chamaram a atenção para a relação entre esta patologia e a M.S., tendo esses autores encontrado 10 óbitos/126 pacientes e 32 óbitos/254 pacientes, respectivamente.

Mais tarde, Maron (19), estudando 41 indivíduos (de 8 famílias diferentes) portadores de miocardiopatia hipertrófica, detectou 23 casos de M.S., sendo que, neste trabalho, o autor não havia feito a correlação com a prática de esporte. Num estudo posterior, o mesmo Maron (20), analisando 29 atletas altamente condicionados fisicamente, com idade entre 13 e 30 anos, verificou que houve 22 óbitos durante ou imediatamente após o exercício e destes, 14 eram portadores de miocardiopatia hipertrófica. Na série de Waller (21), entre 87 atletas que morreram subitamente, 19 eram portadores de miocardiopatia hipertrófica.

No maior estudo já realizado com atletas jovens utilizando dados coletados de julho/83 a junho/93 pelo "National Center of Catastrophic Sports Injury Research" (6), as anomalias cardíacas congênitas foram as maiores causas de M.S. com os seguintes índices: miocardiopatia hipertrófica - 56%, anomalias congênitas de coronárias - 13%, miocardites - 7%, estenose aórtica - 6% e cardiomiopatia dilatada - 6%.

Em estudo de Koga (22), objetivando avaliar a longo prazo o prognóstico da miocardiopatia hipertrófica, este autor em 314 portadores desta condição detectou 10 casos de M.S. durante ou imediatamente após exercícios vigorosos, sendo que 8 tinham menos de 30 anos. Em outro trabalho, Cannan (23) analisou a evolução de portadores de miocardiopatia hipertrófica no período de 1976 a 1990. 37 pacientes foram considerados como sendo portadores da miocardiopatia hipertrófica clássica e 24 como miocardiopatia hipertrófica hipertensiva. Os resultados sugeriram que os pacientes portadores de miocardiopatia hipertrófica hipertensiva possuem maior risco de sofrerem M.S. cardíaca ou não cardíaca do que os portadores de miocardiopatia hipertrófica clássica. O autor conclui que a miocardiopatia hipertrófica parece ter uma evolução mais benigna do que se pensava, particularmente, nos portadores de miocardiopatia clássica (não hipertensiva).

Em seu mais recente trabalho sobre miocardiopatia hipertrófica, Maron (24) estudou a relação entre a M.S. durante o esforço e o ciclo circadiano, constatando que 46% das mortes (43 de 94) ocorreram no primeiro pico, entre 7 horas e 13 horas. Em 39% dos casos, a morte estava relacionada com o exercício. Ao final do trabalho, o autor comenta que, de acordo com os dados obtidos, parece haver na M.S. em portadores de miocardiopatia hipertrófica um padrão bimodal de variabilidade circadiana nas 24 horas do dia, com predominância no período da manhã; padrão este semelhante ao da doença coronariana.

Em interessante estudo, Semsarian e col. (25) procederam à análise do DNA numa família em que havia portadores de miocardiopatia hipertrófica com o objetivo de pesquisar as 6 mutações genéticas mais comuns na beta-miosina de cadeia pesada e correlacioná-las com a evolução da doença, visto que essas alterações têm sido descritas como "benignas". A família estudada apresentou uma M.S. para cada três indivíduos afetados. Em razão dos dados obtidos, os autores questionam o termo "benigno" que vem sendo utilizado para designar esse tipo de mutação genética.

### **Origem anômala de coronárias**

Em praticamente todas as revisões bibliográficas, a origem anômala de coronárias aparece como a 2ª maior causa de M.S. em jovens. No trabalho de Waller (21), por exemplo, analisando M.S. em atletas jovens (menos de 30 anos), entre 87 óbitos, 30 foram atribuídos à origem anômala de coronárias.

Entre os 6 tipos descritos de origem anômala de coronárias, os que mais têm sido correlacionados com M.S. são:

1) Origem anômala do tronco da coronária esquerda ou da descendente anterior no seio de Valsalva direito ou na coronária direita. Em 33 portadores dessa anomalia estudados por Cheitlin (26), 9 tiveram M.S., sendo 7 relacionadas com o exercício. Maron (27), analisando 215.413 maratonistas, encontrou um caso de M.S. numa jovem de 19 anos portadora desta patologia.

Liberthson (28) descreveu 3 casos e Tsung e col. (29), 2 casos de M.S. em indivíduos com a mesma anomalia. Pedal e col. (30), recentemente, relataram o caso de uma menina de 7 anos que faleceu quando praticava esportes na escola e cujo estudo necroscópico mostrou origem anômala de coronária esquerda no seio de Valsalva direito.

Na revisão de Taylor e Virmani (1), entre 78 casos de M.S. em portadores de origem anômala de coronárias, a maioria possuía origem anômala de coronária esquerda no seio de Valsalva direito. Recentemente, Garfia e col. (31) descreveram o caso de uma jovem de 12 anos que teve M.S. durante a prática de esporte na escola (corrida de 100 m. rasos) e em cujo estudo necroscópico foi encontrada uma anomalia rara de coronária esquerda que acometia seu segmento inicial, seu trajeto intermediário e sua porção terminal. Segundo os autores, esse é o primeiro caso publicado deste tipo de anomalia relacionado a M.S. e exercício.

2) Origem anômala de coronária direita à esquerda - Isner e col. (32) descreveram um caso, Roberts (33), 2 casos e, mais recentemente, Maresi e col. (34)

também fizeram o registro de 2 casos de M.S. durante o exercício em portadores desta anomalia.

3) Artérias coronárias hipoplásicas: na revisão de Taylor (1), citada anteriormente, em 13 casos de portadores de artérias hipoplásicas, 5 tiveram M.S., sendo 3 relacionadas com o exercício.

4) Origem anômala do tronco da coronária esquerda na artéria pulmonar: Os pacientes portadores dessa anomalia podem evoluir assintomáticos ou apresentar quadros de insuficiência cardíaca, angina, infarto agudo do miocárdio e M.S.. Na casuística de Taylor (1), dois pacientes com esta anormalidade morreram subitamente.

A origem anômala de coronárias deve ser suspeitada em jovens com sinais e sintomas de isquemia miocárdica detectados pelo teste ergométrico e/ou cintilografia miocárdica.

### **Miocardiopatia de V.D.**

Nos últimos anos tem sido investigada a chamada miocardiopatia de V.D. como causa de M.S. Conhecida também como displasia arritmogênica de V.D., essa patologia se caracteriza pela presença de fibrose e áreas de infiltração gordurosa entremeadas com miócitos e acomete vários integrantes de uma mesma família. O portador desta condição patológica pode ser assintomático e seu eletrocardiograma de repouso normal, entretanto muitos pacientes podem apresentar inversão de onda T nas precordiais direitas, extrassístoles ventriculares isoladas e episódios de taquicardia ventricular com padrão de bloqueio de ramo esquerdo (35). Corrado e col. (36), entre 22 atletas que morreram subitamente, encontraram 6 que eram portadores de displasia de V.D.

Este autor também estudou 16 membros de uma família e em 7 encontrou um E.C.G. com padrão de bloqueio de ramo direito e elevação persistente do segmento ST, sendo que 4 deles apresentavam alterações estruturais de V.D. no ecocardiograma. Houve M.S. num desses pacientes e o estudo necroscópico mostrou, além das alterações, características de miocardiopatia de V.D., uma interrupção esclerótica do ramo D. (37)

Brookfield (48) descreveu o caso de um jovem de 15 anos que teve M.S. quando praticava natação e possuía história familiar de M.S., envolvendo 3 gerações, inclusive um irmão. O paciente apresentava antecedente de síncope relacionada com o exercício e vinha sendo tratado com nadolol. A necrópsia mostrou aumento cardíaco, coronárias normais e hipertrofia septal de V.D.. Nava (39) e col. estudaram a ocorrência de M.S. em 19 indivíduos de 9 a 63 anos pertencentes a uma mesma família portadora de

miocardiopatia de V.D.. Quatro deles tiveram M.S. (todos jovens). Nos 15 restantes foram feitos estudos com Holter, teste ergométrico e ecocardiograma uni e bidimensional. Em 7 houve o aparecimento de taquicardias ventriculares polimorfias induzidas pelo exercício. Essas arritmias responderam bem ao tratamento com beta-bloqueadores.

Os autores finalizam o trabalho comentando que os dados obtidos são sugestivos de que a miocardiopatia de V.D. pode cursar com formas ocultas de instabilidade elétrica.

Em artigo publicado por Tada e col. (40), esses autores descreveram o caso de uma jovem que apresentava síncope esforço-induzida e episódios de taquicardia ventricular espontânea e induzida e vinha sendo tratada com propranolol. Após o período de 5 anos, a paciente teve M.S.. O exame necroscópico mostrou severa dilatação de V.D. e aspecto microscópico de displasia arritmogênica de V.D. Mais recentemente, Coumb e col. (41) descreveram 3 casos de M.S. desta mesma patologia.

Em importante trabalho de Rossi (42), este autor chama à atenção para o fato de que a cardiomiopatia arritmogênica de V.D. e a cardiopatia chagásica crônica com envolvimento predominante do V.D. apresentam aspectos morfológicos e clínicos em comum.

### **Prolapso de Válvula Mitral**

Outra condição relacionada com M.S., principalmente em jovens, é o prolapso de válvula mitral (P.V.M.). Essa patologia está presente em cerca de 5 a 7% da população geral (43). Kligfield (44) e col. acreditam que o maior risco de M.S. estaria associado à presença de insuficiência mitral grave. Entretanto, para a maioria dos autores, incluindo Barlow (45), a M.S. em portadores de P.V.M. é provocada por uma arritmia, geralmente uma fibrilação ventricular. O mesmo autor afirma que a grande dificuldade nesses pacientes seria a identificação daqueles que se encontrariam no grupo de risco de desenvolver arritmias e M.S.. Para Pocock e Barlow (46) e Sloman (47), o exercício físico, sobretudo o intenso, poderia produzir arritmias que não preexistiriam em repouso. Segundo Fishleder (48), o aparecimento ou a gravidade das arritmias que ocorrem no P.V.M. não podem ser previstas pela presença ou ausência de alterações no E.C.G. basal.

Existem inúmeros trabalhos que fazem referência à M.S. em portadores de P.V.M. Na série de Waller (21), por exemplo, entre 132 atletas que morreram subitamente, 4 possuíam P.V.M.. Ghorayeb (49), estudando a prevalência de cardiopatia em 1514 atletas, encontrou uma incidência de 26% de P.V.M., tendo constatado um caso de portador de P.V.M. com insuficiência mitral e arritmia complexa, desencadeada durante esforços, e que teve M.S. logo

após um jogo de basketball. Martini e col. (50) descreveram o caso de uma paciente portadora de P.V.M. e arritmias ventriculares que teve M.S. após fibrilação ventricular documentada pelo Holter. A paciente possuía história de 4 episódios anteriores de síncope relacionada com o esforço. O ECG de repouso e o Teste ergométrico foram normais. O Ecocardiograma mostrou marcado P.V.M. e alterações estruturais de V.D.. O estudo post-mortem confirmou o diagnóstico.

Em documento elaborado pelo American College of Cardiology e American College of Sports Medicine (51), Maron e col. consideram contra-indicações para a prática da atividade física em portadores de P.V.M. as seguintes condições:

- a) *História de síncope, documentada como sendo de origem arritmogênica;*
- b) *História familiar de M.S. associada à P.V.M.;*
- c) *Formas repetitivas de taquiarritmias sustentadas ou não sustentadas, particularmente se essas forem desencadeadas pelo exercício;*
- d) *Moderada ou marcada regurgitação mitral;*
- e) *Evento embólico anterior;*

Outras condições patológicas podem estar associadas à M.S. em jovens, entre as quais poderíamos citar: H.V.E. idiopática, miocardiopatia congestiva, doenças do sistema de condução, miocardites (na maioria dos casos provocadas pelo vírus cosackie B), etc.

## **CAUSAS DE MORTE SÚBITA RELACIONADA COM O EXERCÍCIO**

### **2 - EM INDIVÍDUOS COM IDADE ACIMA DE 30-35 ANOS**

#### **Insuficiência Coronariana**

Acima de 35 anos, sem dúvida, a insuficiência coronariana aparece como a principal causa de M.S. durante a atividade física. No clássico estudo de Waller (21), entre 60 atletas (com idade acima de 35 anos) que faleceram subitamente, 58 eram coronariopatas. Numa revisão de Thompson (52), em 18 casos de M.S., 13 foram devidos à doença arterial coronariana. Em outro levantamento, Ragosta e col.(53), analisando a ocorrência de M.S. em 81 indivíduos, detectou nesta série 88% de casos de doença coronariana, sendo que em 7% deles não havia evidência de cardiopatia prévia e nem foram identificados fatores de risco coronariano.

Segundo Ciampricotti (54), um dos mecanismos prováveis que poderiam levar à M.S. seria a

possibilidade do exercício provocar infarto agudo do miocárdio, por induzir à ruptura de uma placa ateromatosa, a qual poderia produzir um espasmo coronariano, trombose ou ambos. O outro mecanismo proposto seria a ocorrência de arritmias ventriculares fatais precipitadas pela insuficiência coronariana, particularmente a fibrilação ventricular. Em artigo dos Drs. da Luz, P.L. e Solimene, M<sup>a</sup> C. (55), os autores comentam que os mecanismos eletrofisiológicos responsáveis pela fibrilação ventricular são a reentrada e a automaticidade aumentada nos focos ectópicos e que dados experimentais recentes sugerem a participação do acúmulo do cálcio intra-celular nas arritmias de origem tóxica ou isquêmica, acrescentando que o sistema nervoso simpático desempenha papel fundamental na gênese das referidas arritmias seja por stress emocional ou atividade física.

Outro fato que deve ser mencionado diz respeito ao que esses autores chamaram de "relação aparentemente paradoxal entre o exercício e a M.S. nos portadores de doença arterial coronariana". Assim como a atividade física regular tende a diminuir o número de eventos coronarianos, um exercício vigoroso pode desencadear infarto agudo miocárdio e M.S. Este assunto foi abordado em 2 trabalhos recentes. No primeiro, Mittleman (56), após analisar 1228 pacientes, concluiu que 4,4% dos pacientes com I.A.M. apresentaram este quadro imediatamente após exercício. No grupo estudado, observou-se que os indivíduos não habituados à prática da atividade física apresentaram risco significativamente maior de sofrerem um I.A.M.. O autor comenta que, apesar de vários estudos demonstrarem esta relação, ainda não foi possível quantificar a associação entre o exercício vigoroso e o I.A.M., nem examinar os fatores que podem alterar o risco do exercício desencadear um evento coronariano. Em outro estudo, Willich (57) encontrou entre 1194 pacientes com I.A.M., 7,1% logo após o exercício, sendo o grupo de indivíduos que não se exercitava regularmente o de maior risco, conclusão semelhante à de Mittleman.

### **Ponte intra-miocárdica**

Embora a obstrução arterial coronariana por doença aterosclerótica seja a maior causa de isquemia miocárdica e infarto, podendo às vezes levar à morte, essa seqüência de eventos pode ocorrer na ausência de aterosclerose coronariana e os mecanismos responsáveis podem ser: a) espasmo coronariano, provavelmente secundário à uma atividade inapropriada do receptor alfa adrenérgico; b) por compressão de uma ponte intra-miocárdica.

A ponte intra-muscular das artérias coronarianas envolve, mais comumente, a descendente anterior. Sua incidência é extremamente variável e, segundo

Polacek e Zechemeister (58), depende do conhecimento do patologista e das técnicas empregadas. Maia e col.(59) encontraram entre 17.945 cinecoronariografias 196 casos de ponte intra-miocárdica isolada (1,1%), isto é, sem doença coronária obstrutiva fixa, sintomáticos, com diagnóstico clínico de insuficiência coronariana. Noble e col.(60), analisando 5.000 coronariografias, encontraram 0,51% de casos de ponte intra-miocárdica.

Esses mesmos autores, estudando 11 pacientes com angina pectoris e ponte intra-miocárdica de descendente anterior, sugeriram que uma compressão cíclica desta artéria produziria isquemia. Mais tarde, Morales e col.(61), descrevendo 3 casos e Boucek (62), 9 casos, todos de M.S. relacionada com o exercício em portadores de ponte intra-miocárdica, levantaram a hipótese da ocorrência desta associação. Em nosso meio, Bestetti e col. (63) relataram o caso de um homem de 38 anos portador de ponte intra-miocárdica que morreu subitamente quando jogava tênis. Cutler e col. (64) descreveram outro caso de M.S. em uma paciente portadora de ponte intra-miocárdica que apresentava episódios de fibrilação ventricular recorrentes.

Os estudos indicam que deve-se suspeitar de ponte intra-miocárdica de descendente anterior nos pacientes jovens com dor anginóide, nos quais exista um E.C.G. sugestivo de fibrose septal e/ou apresentem um teste ergométrico com resposta isquêmica.

### **Dopping e drogas**

Vários trabalhos foram publicados em relação ao uso de dopping como causa de M.S.. Numa revisão de William (65) sobre o assunto, foram contabilizados 70 óbitos em atletas causados pelo uso de substâncias dopantes. A maioria dos trabalhos apontam as anfetaminas e os anabolizantes como os principais causadores de M.S. em atletas. Recentemente, Luke e col. (66) descreveram o caso de um jovem de 21 anos, previamente sadio, que praticava levantamento de peso e sofreu M.S. durante o esforço. Esse paciente vinha tomando esteróides anabolizantes por via parenteral há vários meses. Os achados necroscópicos incluíram marcas das hipertrofias renal e cardíaca, além de hepato-esplenomegalia com fibrose miocárdica e necrose focal. Na urina *post-mortem* foram encontrados metabólitos da nandrolona.

Têm sido descritos casos de M.S. durante o exercício em usuários de cocaína, inclusive em atletas profissionais. O uso desta droga pode predispor ao aparecimento de arritmias por seus efeitos simpáticos agudos ou por sua associação com miocardites e fibrose miocárdica(12). Outras complicações relatadas são: isquemia miocárdica (espontânea ou induzida pelo esforço), hipertensão arterial, infarto agudo do

miocárdio, espasmo coronariano, ruptura de aorta e hemorragia subaracnóidea. (67,68)

### **Outras causas raras de M.S.**

Algumas condições raras têm sido apontadas como causas de MS. Pamukcoglu (69), por exemplo, relatou o caso de um jovem que morreu subitamente e teve como provável "causa mortis" a chamada hipertermia maligna. Ryan e Tedeschi (70) descreveram caso semelhante de um jovem de 23 anos que teve M.S. durante exercício moderado e possuía história familiar importante desta mesma patologia.

Koponen (71), em artigo recente, descreveu um caso de M.S. durante o exercício num rapaz de 17 anos, cujo estudo necroscópico revelou a existência de um hamartoma de ventrículo esquerdo, patologia congênita com poucos registros na literatura.

Sherrid e col.(72) recentemente descreveram um caso de M.S. provocada por dissecação espontânea de artéria coronária.

MacDougall e col. (73) relataram um caso de M.S. provocada por sarcoidose com acometimento cardíaco, sendo este, segundo os autores, o primeiro caso comprovado desta associação.

Green (74) e col. descreveram 2 casos de M.S. em atletas, atribuídas à concussão cardíaca. O estudo necroscópico das vítimas não revelou nenhuma lesão intratorácica ou cardíaca. Os autores defendem a hipótese de que as mortes ocorreram por arritmia cardíaca provocada pelo impacto de curta duração sobre o tórax. Maron (75), em trabalho semelhante publicado em agosto/95, estudou 25 casos de M.S. em crianças e adolescentes (24 do sexo masculino e 1 do sexo feminino) durante a prática do exercício nos últimos 20 anos. A idade variou de 3 a 19 anos. Em todos, o óbito ocorreu minutos após um traumatismo torácico, geralmente através de objetos como bastão de baseball ou taco de hockey. Em 16 casos, os acidentes ocorreram em esportes competitivos durante torneios ou campeonatos oficiais e em 9 casos, os locais da ocorrência foram em *playgrounds*, escola ou em casa. Os esportes mais comuns foram o baseball e o softball (esporte semelhante ao baseball).

Os autores especulam que muitas das mortes súbitas relacionadas com impactos sobre o tórax (não associadas com injúria traumática) seriam devidas à uma arritmia ventricular induzida por um golpe abrupto e curto sobre o precórdio, presumivelmente deflagrada numa fase eletricamente vulnerável da excitabilidade ventricular. Outros mecanismos propostos para a M.S. nesses casos seriam as alterações temporárias da distribuição do fluxo coronariano ou um reflexo vascular reativo transitório com extrema resposta vaso-vagal, dissociação eletromecânica, danos no sistema de condução e apnéia.

Várias outras condições patológicas têm sido descritas

como causas de M.S. relacionadas com o exercício. Dentre elas poderíamos citar: síndrome do QT longo, síndrome de Wolf-Parkinson-White, síndrome de Marfan (freqüentemente associada à insuficiência aórtica, dissecação aórtica, P.V.M. e arritmias), doença de Kawasaki etc...

### **Prevenção da M.S. em candidatos à prática da Atividade Física**

Diversas instituições científicas internacionais têm elaborado normas e recomendações como tentativa de prevenir a ocorrência de M.S. relacionada com o exercício.

01 – Exame Médico: Todo candidato à prática da atividade física deverá se submeter a exame médico prévio. Firor e Faulkner (76) recomendam que o exame clínico seja precedido da utilização do questionário denominado PAR-Q (Preparation for Activity Readiness Questionnaire) por considerarem o mesmo um método adequado para "screening" de candidatos à prática da atividade física em grandes grupos populacionais, principalmente nos indivíduos de meia idade.

A American Heart Association recomenda (77,78) que os atletas devam ser submetidos a exame médico, pelo menos uma vez por ano, acompanhado por uma história pessoal para pesquisar dor torácica, desmaios, dispnéia ou fadiga exagerada relacionados com a prática de esportes. Além disto, deverá ser feita, também, uma história familiar a fim de se detectar casos de doenças cardiovasculares ou morte prematura em algum integrante da família.

Uma vez detectada alguma patologia, deverão ser observadas as recomendações da 26ª Conferência de Bethesda para orientação do candidato à prática do exercício. (79)

02 – Apesar de possuir algumas limitações, o eletrocardiograma de 12 derivações tem sido proposto como uma alternativa de baixo custo e que pode fornecer informações importantes. Com efeito, o E.C.G. é anormal em 95% dos casos de Miocardiopatia hipertófica, pode ser freqüentemente anormal em lesões letais como anomalias de coronárias e pode identificar portadores de síndrome do QT longo.(78)

03 – Teste Ergométrico (T.E.): A realização do T. E. em indivíduos sedentários acima de 35 anos deverá ser solicitada, sempre que possível, nos permitindo maior segurança na prescrição do exercício.

OBS.:

a) Para atletas amadores ou profissionais, o T.E. tem sido considerado por muitos autores um exame obrigatório.

b) Em documento da American Heart Association

(Exercise Standards - A statement for Health Professionals from the A.H.A.) (9), no item em que é abordada a utilização do Teste Ergométrico em indivíduos aparentemente saudáveis, os especialistas recomendam este exame para aqueles com idade acima de 40 anos, sedentários, que pretendam iniciar programa de exercícios.

c) No recente Consenso Nacional de Ergometria (1995), para essa mesma categoria de pacientes, os autores participantes recomendam o Teste ergométrico para homens acima de 30 anos e mulheres acima de 45 anos (80).

d) Já o American College of Sports Medicine (81) preconiza a realização do T.E. antes de se iniciar um programa de exercícios, em homens acima de 40 anos e mulheres acima de 50 anos, com um ou mais fatores de risco coronariano.

04 - Ecocardiograma: Este método complementar pode ser de grande auxílio na avaliação de indivíduos com suspeita de valvulopatias (congenitas ou adquiridas), cardiopatias congênitas ou portadores de soprológia a esclarecer.

OBS.: Alguns autores questionam a relação custo-benefício do ecocardiograma por considerarem um exame relativamente caro para ser utilizado em grandes grupos populacionais e devido à baixa prevalência de patologias congênitas nestes grupos (82).

Com o objetivo de prevenir casos de M.S. em crianças e adolescentes, Driscoll e col. (83) recomendam uma avaliação cardiológica minuciosa nos pacientes enquadrados nos seguintes casos:

1) História de síncope induzida pelo esforço; 2) Síncopes não vaso-depressoras; 3) História familiar de miocardiopatia hipertrófica; 4) História familiar de M.S.

O Comitê Científico da Federação Internacional de Medicina Desportiva, em seu documento denominado "Position Statement of the Fédération Internationale de Médecine Sportive" (84), recomenda uma avaliação cardiológica mínima em indivíduos acima de 35 anos, candidatos à prática do exercício, com o objetivo de se detectar possíveis anormalidades que possam causar problemas cardiovasculares induzidos pelo esforço, inclusive morte súbita. Esta avaliação deverá constar de:

1 - História pessoal e familiar completa em relação a sintomas ou doenças cardiovasculares. Deve ser dada ênfase a sintomas como dispnéia, fadiga ou dor relacionadas com o esforço. Antes do exame físico é aconselhável o preenchimento de um questionário adequado.

2 - Exame físico detalhado.

3 - Eletrocardiograma de 12 derivações em repouso.

4 - Teste ergométrico máximo avaliando a adaptação ao exercício, a capacidade funcional, a incidência de arritmias, a evolução da curva pressórica e as alterações eletrocardiográficas.

5 - Raio X de tórax

OBS: Se as explorações precedentes mostrarem alguma anomalia (sopros, hipertensão arterial, alterações eletrocardiográficas, etc.), deverá ser realizada uma avaliação mais detalhada, incluindo a realização de Ecocardiograma uni e bidimensional para afastar defeitos estruturais, bem como o acompanhamento por um cardiologista.

Em casos de mínimas alterações eletrocardiográficas durante o teste ergométrico, a interpretação deverá ser cautelosa por parte do examinador tendo em conta a baixa incidência de doença coronariana nesses indivíduos e valorizando a existência de possíveis fatores de risco.

Em casos duvidosos, deverá ser realizada uma complementação com a cintilografia miocárdica com <sup>201</sup>Thalium ou <sup>99m</sup>Técnesio e, dependendo do resultado desse estudo, poderá ser feita uma cinecoronariografia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Taylor, A.J.; Roban, K.M.; Virmani, R. - Sudden cardiac death associated with isolated congenital coronary artery anomalies - *J.A.A.C. vol.20, No 3 September 1992:640-7*
2. Cruz, Cely A.S. - Morte súbita durante atividade esportiva - *Arq. Bras. Cardiol. 45/2 79-82, Agosto, 1985*
3. Amsterdam, E.A. - Sudden death during exercise - *Cardiology; 1990; 77(5); P 411-7*
4. Burke, A.P.; Farb, A.; Virmani, R.; Goodin, J.; Samialek, J.E.; - Sports related and non-related sudden cardiac in young adults - *Am. Heart J.; 1991 Feb; 121(2) Pt1; P 568-75*
5. Thompson, P.D.; Funk, E.J.; Carleton, R.A.; Sturner, W.Q.: Incidence of death during jogging in Rhode Island from 1975 through 1980 - *JAMA; 1982 May 14; 247(18); P 2535-8*
6. Thompson, P.D. - The cardiovascular complications of vigorous physical activity. - *Arch. Intern. Med. 1996, 156:2297-2302, November 11, 1996*
7. Kitada, M.; Nakagawa, T.; Yamaguchi, Y. : "A survey of sudden death among school children in Osaka Prefecture. - *Jon. Circ. J; 1990, Apr.: 54(4) : P 401- 11.*

8. Burtchers, M.; Philadelphia, M; Likar, R.- Sudden death during mountain hiking and downhill skiing *New England Journal of Medicine*, Dec. 1993 - P 1738-9
9. *Statement on Exercise – Benefits and Recommendations for Physical Activity – Programs for All Americans – A Statement for Health Professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology - American Heart Association – Circulation vol.86 No 1 – 1992 P :340 - 344*
10. C. Pons: Cabedo – *Boletín Fede de Federación Española de Medicina Del Deporte – nº 21: 1 – 12 – 1994.*
11. Maron, B.J.; Poliane, L.C., Roberts, W.O. – “Risk of Sudden Cardiac death associated with marathon running – *J.A.C.C. vol. 28, nº 2, August, 1996 : 428-31 .*
12. Winget, J. F.; Capeless, M.A.; Ades, P.A. – “Sudden death in athletes” *Sports Med. 18 (6) : 375-383, 1994*
13. Mady, C.; Nacrueth, R. - *História natural da cardiopatia chagásica crônica- Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo: 1994; 2:124-128*
14. Mendoza, I.; Frederico, M.; Marques, J.- *Morte súbita na doença de Chagas Arq Bras Cardiol - Vol.59, nº 1, 1992*
15. Wanderley, Dalva M.V. - *Epidemiologia da doença de Chagas - Rev Soc Cardiol E São Paulo, 1994; 2:77-84*
16. De Paola, A. A., Gomes, J. A.; Terzian, A. B.; Myamoto, M.H.; Martinez, F.E.E. – “Ventricular tachycardia during exercise test as a Predictor of sudden death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias” - *Br Heart J 1995 Sep; 74(3) 293-5*
17. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr., Morrow AG: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients - *Circulation 30 (suppl IV): IV-3, 1964*
18. Makenna, W.J. - *Noninvasive assessment and management of the patient at risk of sudden death - Clin Cardiol, 1988 Mar, 11 (3 suppl 2); P II 22-5*
19. Maron, B.J.; Roberts, W.C.; McAllister, H.A. et al. - *Sudden death in young athletes- Circulation vol.62, No.2 August 1980; 62 : 218-229*
20. Maron BJ, Roberts WC, Edwards JE, McAllister HA, Foley DD, Epstein SE: Sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy: characterization of 26 patients without previous functional limitation *Am J Cardiol, 41:803, 1978*
21. Waller B.F.: *Exercise-related sudden death in young (age<30 years) and old (age>30 years) conditioned subjects. In Wenger NK(ed): Exercise and Heart - Edition 2. Philadelphia, F.A Daves, 1985*
22. Koga, Y.; Kihara, K.; Tsubaki, K.; Toshima, H.; - *Sudden death in hypertrophic and dilated cardiomyopathy- Jpn Circ J ; 1989 Dec.; 53(12): P 1546-56*
23. Cannan, R.C.; Reeder, G.S.; Bailey, K.R.; Melton, J.L.; Gersh, B.J. - *Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy - A population-Based Study, 1976 Through 1990- Circulation Vol 92, No 9, November 1, 1995*
24. Maron, B.J.; Kogan, J.; Proschan, M.A.; Hecht, G.M.; Roberts, W.C.; - *Circadian variability in the occurrence of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy - J Am Coll Cardiol 1994 May; 23(6):1405-9*
25. Semsarian, C.; Yu, B.; Rice, C.; Lawrence, C.; Washington, H.; Trente, R.J. – “Sudden cardiac death in familial hypertrophic cardiomyopathy: are “benign” mutations really benign? – *Pathology, 1997 Aug, 29 (3) : 305-308*
26. Cheitlin, M.D.; De Castro, C.M.; MacAllister, H.A.: *Sudden death as a complication of anomalous left coronary origin from the anterior of Valsalva A not-so-minor congenital anomaly - Circulation 50:780, 1974*
27. Maron, B.J.; Poliac, L.C.; Roberts, W. O. – “Risk of sudden cardiac death associated with marathon running” – *JACC vol.28, no 2, August 1996 : 428-31*
28. Liberthson, R.R.; Dinsmore, R.E.; Bharati, S.; Rubinstein, J.J.; Caufield, J.; Wheeler, E.O.; Harthorne, J.W.; Lev, M. - *Aberrant coronary artery origin from the aorta. Diagnosis and clinical significance - Circulation, 50: 774, 1974.*
29. Tsung, S.H.; Huang, T.Y.; Chang, H.H. - *Sudden death in young athletes- Arch Pathol Lab Med; 1982 Apr; 106(4); P 168-70*
30. Pedal, J.; Tenfel, M.: *Sudden cardiac death due to an abnormal origin of the coronary arteries.- Dtsch. Med. Wochenschr. 1993 Jun 11; 118(23) 861-6*

31. Garfía, A.; Rodriguez,M.; Chavarria,H.; Garrido, M. – "Sudden cardiac death during exercise due to an isolated multiple anomaly of the left coronary artery in a 12-year-old girl: clinicopathologic findings – J.Forensic Sci 1997 Mar; 42(2) 330-334
32. Isner,J.M.; Shen, M.E.; Martin, E.T.; Fortin, R. V. – "Sudden unexpected death as a result of anomalous origin of the right coronary artery from the left sinus of Valsalva – Am J Med 76: 155,1984
33. Roberts,W.C. ;Slegal,R.J.;Zipes,D.P. - Origin of the right coronary artery from the left sinus of Valsalva and its functional consequences:analysis of 10 necropsy patients. Am J Cardiol, 49:863,1982
34. Maresi, E.; Orlando, E.; Becchina, G.; Milone, I.; Procacciani,P.;Gamesi,G.: Anomalous origin of the right coronary from the left sinus of Valsalva A possible cause fo juvenile sudden death - G.Ital.Cardiol.1993 Oct.; 23(10): P 995 -1003
35. Marcus, F.I.; Fontaine, G. – "Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review" – Pacing Clin. Electrophysiol. 1995 Jun;18 (6) : 1298 - 314
36. Corrado, D. et al. - Sudden death in young competitive athletes. Am J Med,89: 588-96;1990
37. Corrado, D.; Nava, A. ; Buja, G. ; Martini, B., Fasoli, G.; et al. – "Familial Cardiomyopathy undrlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death " – J Am Coll Cardiol 1996; 27:443-48
38. Brookfield,L; Bharati,S.;Dener,P;Halstead R.D.; Lev,M - Familial sudden death.Report of a case and review of the literature-Chest; 1988 Nov; 94 (5)P 989-93 39 - Nava,A; Canciani,B; Dalunto, L; Miraglia, G.Buja,G; Fasoli, G; Martini, B; Scognamiglio,R;Thiene,G. - Juvenile sudden death and effort ventricular tachycardias in a family with right ventricular cardiomyopathy - Int J.Cardiol;1988 Nov.; 21(2); P111-26
40. Tada, H. ; Ohe, T. ; Yutani, C.; Schimizu, W.; Kurita, T. et al. – "Sudden death in a patient with apparen idiopathic ventricular tachycardia" Jpn Circ J 1996 Feb; 60 (2) 133-6
41. Coumb, A. ; Perez-Martinez, <sup>a</sup>L.; Fegan,<sup>a</sup>W.; Hill, I.R. – "Arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD) : an overlooked and underdiagnosed condition ? " – Med Sci Law 1997 Jul; 37(3) :262-265
42. Rossi, M.A.; - Cardiopatia chagásica crônica como modelo para um insight sobre a patogênese da cardiomiopatia arritmogênica da V.D. Arq Bras Cardiol; Vol.65, (nº1), Julho, 1995
43. Jeresaty,R.M. -Mitral valve prolapse.New York:Raven Press,1979.
44. Kligfield,P.;Levy,D.;Devereux,R.B.;Savage,D.D.; Arrythmias and sudden death in mitral valve prolapse. Am Heart J 1987:113-1298
45. Barlow,J.B.;Pocock,W.A.;-The mitral valve prolapse enigma-two decades later. Mod.Concepts Cardiovasc.Dis.1984; 53:13-7
46. Pockock,W.A. and Barlow,J.B.:Postexercise arrythmias in the billowing posterior mitral leaflet syndrome-Am Heart J.;80:740,1970
47. Sloman,G.;Wong,M.;Walker,J.;: Arrythmias on exercise on patients with abnormalities of posterior leaflet of the mitral valve - Am.Heart J. 83:312 ;1972
48. Fischleder, B.L; Howitz,S.;Friedland,C.- Síndrome mitral telesistolico Arch.Inst.cardiol.Mex. Vol.11 Mayo-Junio,1974
49. Ghorayeb, N.- Coração do atleta-Modificações fisiológicas X supertreinamento e doenças cardíacas-Arq Bras Cardiol ;vol.64,nº 2;Ago.1995 P: 161-5
50. Martini, B.; Basso, C.; Thiene,G. – "Sudden death in mitral valve prolapse with Holter-monitoring-documented ventricular fibrillation: evidence of co-existing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – Int.J. Cardiol 1995 May; 43(3) 274-8
51. Maron, B.J.; Mitchell, J.H.; -26th Bethesda Conference – Recommendations for determining eligibility for competition in the athletes with cardiovascular abnormalities - JACC,Vol.24; October,1994 P 845 - 99
52. Thompson P.D, Funk, E.J., Carleton, R.A.,Surner, W.Q.. "Incidence of death during jogging in Rhode Island from 1975 through 1980-JAMA 247: 2535-2538,1982
53. Ragosta, M.: Death during recreational exercise in the state of Rhode Island- Med Sci Sports Exerc; 1984 Aug.;16(4); P 339-42
54. Ciampricotti, R.; el Gamal, M.T.; Bonnier, J.J.; Relik,T.H.-"Myocardial infarction and sudden death after sports:acute coronary angiographic findings" - Cathe.cardiovas.Diag.: 1989 Aug.:17(4):P193-7
55. Luz, P. L.da ; Solimene, M.C.; Morte Súbita.Mecanismos e Prevenção Arq. Bras. Cardiol. Vol.63 (nº 5), 1994

56. Mittleman, A. M. ; MacLure, M.; Tofler, G.H.; Sherwood, J.B.; Goldeberg, R.J.; Muller, J.E. - Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion - Protection against triggering by Regular exertion The New England Journal of Medicine, Vol.329, December 2, 1993
57. Willich, S.N.; Lewis, M.; Loewl, H.; Arntz, H.R.; Schubert, F.; Schroder, R. - Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction - The New England Journal of Medicine, Vol.329, No23; Dec.2, 1993 P 1984-90
58. Poláček, P.; Zechmeister, A.; The Occurrence and Significance of Myocardial Bridges and Loops on Coronary arteries - Monograph 36, Opuscula Cardiologica. Brno, CSSR, Universita J.E. Purkyne V., 1968
59. Maia, G. A. ; Alfieri, R. G.; Chalela, W. A.; Moffa, P. J.; Pastore, C. A. ; Del Nero Jr. E. ; - Ponte Miocárdica - Arq Bras Cardiol, 48/6 389 - 393, Junho, 1987
60. Noble, J.; Bourassa, M.G.; Petitclerc, R.; Dyrda, I : "Myocardial bridging na milking effect of the left anterior descending coronary artery: normal variant or obstruction?" - Am J Cardiol 37:993, 1976
61. Morales, A. R.; Romanelli, R.; Boucek, R. J. ; - The mural left anterior descending coronary artery, strenuous exercise and sudden death - Circulation 62, No 2, August 1980
62. Boucek, R.J. et al. Nonatheromatous functional disorders leading to stenosis of the epicardial coronary arteries. In: Coronary artery disease. Baltimore, Willian & Wilkins, 1984, 201 P
63. Bestetti, R.B.; Costa, R.S.; Kazava, D.K.; Oliveira, J.S. ; - Can isolated myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery be associated with sudden death during exercise? - Acta Cardiol., 46(1) ; P 27-30
64. Cutler, D.; Wallace, J.M. ; - "Myocardial Bridging in a Young patient with Sudden Death. Clinical Cardiol. June 1997
65. Williams, M.H.; Drug an athletic performance. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1974 P 14
66. Luke, J.L.; Farb, A.; Virmani, R.; Samole, R.H.; - Sudden death during exercise in a weigh lifter using anabolic androgenic steroids: pathological and toxicological findings - J. Forensic, Sci.: 1990 Nov: 35(6): P 1441-7
67. Neto, R.G.T.; Oliveira, I.L.C.; Freitas, J. - "Cocaína – Repercussões malélicas no sistema cardiovascular" - Ars Curandi Cardiologia – Jan./Fev. 1995 – P 6- 8
68. Nedmane, K.; Gorelick, D.A. ; Josphson, M. A. , Ryan, M.A. et al – Myocardial Ichemia during Cocaine Withdrawal " Annals of Internal Medicine 1989; P 876 -880
69. Pamukcoglu, T. - Sudden death due to malignant hyperthermia Am J Forensi-Med. Pathol.: 1988 Jun; 9(2): P 161-2
70. Ryan, J.F.; Tedeshi, L.G. – "Sudden unexplained death in a patient with a family history of malignant Hyperthermia" - J Clin Anesth. 1997 Feb; 9(1) : 66-68
71. Koponen - MA; Siegel - R. Hamartomatous malformation of the left ventricle associated with sudden death. J - Forensic - Sci. 1995 May; 40(3); 495-8
72. Sherrid, M.V.; Mieres, J.; Mogtader, A.; Menezes, N.; Steinberg, G. – "Onset during exercise of spontaneous coronary artery dissection and sudden death. Occurrence in a trained athlete : case report and review of prior cases." Chest. 1995 Jul; 108(1) 284-7
73. Mac Dougall, N.I.; Purvis, J.A ; Wilson, C.M.; Adgey, A. A. – "Asystolic arrest as a presentation of sarcoidosis" Int J Cardiol. 1994 Dec; 47 (2) : 165 - 7
74. Green E.D.; Simson, L.R. Jr; Kellerman, H.H.; Horowitz, R.N.; Sturner, W.K.; "Cardiac concussion following softball blow to the chest." Ann Emerg Med 1980; 9:155-7
75. Maron, B.J.; Poliac, L.C.; Kaplan, J.A. Mueller, F.O. : - Blunt impact to the chest leading to sudden death from cardiac arrest during sports activities - New England Journal of Medicine - Vol 333 No 6 Aug. 10, 1995; P 337 – 342
76. Firor, W.B.; Faulkner, R.A.; Sudden death during exercise: how real hazard? - Can J Cardiol; 1988 Sep.; 4(6); P 251-4
77. American Heart Association Panel Outlines Sudden Death Screening Standards – The Physicians and Sportsmedicine – vol.34 no 10 October 1996
78. Maron, B.J.; Thompson, P.D.; Pufler, J.C. et al : Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes : a statement for health professionals from the sudden death committee (clinical cardiology) and congenital cardiac defects committee (cardiovascular disease in the young); American Heart Association Circulation 1994; 24 (4) : 845- 899

79. Maron, B.J. ; Mitchell, J.H.; - 26<sup>th</sup> Bethesda Conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities . *J.Am.Coll Cardiol* 1994; 24(4) : 845 – 899
80. Mastrocolla, L.E. et al. - Consenso Nacional de Ergometria - *Arq.Bras. Card.* Vol.65, n<sup>o</sup>2 Agosto 1995 P 189 - 211
81. Mahler, D.A. ; Froelicher, V.F.; Miller, N.H.; York, R.D.; - "A .C.M.S.'s Guidelines for Exercise Testing and Prescription – 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia,Pa: A Waverly co; 1995:25
82. Thompson, P.D. – "The cardiovascular complications of vigorous physical activity " *Archives of Internal Medicine* November 11,1996 156 : 2297 - 2302
83. Driscoll, D.J. – "Sudden death unexpected death in children and adolescents – *J.Am. Cardiol.* : 1985 Jun, 5 (Suppl) : P 118B-121B
84. F.I.M.S. - *Sport Preparticipation Assessment fo Subjects Older than 35 Years: Recommended Minimum Cardiological Evaluation - The World of Sports Medicine* N0 2, 1995

# Importância do Aspecto Psicológico na Reabilitação do Paciente Cardiopata

**Palavras Chaves:**

*Aspectos Psicológicos*

*Reabilitação Cardíaca*

*Cardiopatia*

## Psychologic Behavior in Cardiac Rehabilitation

**Key Words:**

*Psychological Aspect*

*Cardiac Rehabilitation*

*Heart Disease*

*Regina Lucia da Côrte*

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ  
Disciplina de Psicologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas  
Correspondência: Rua Rosa e Silva, 60 bloco 6 / 703  
CEP 20.541-330 - Rio de Janeiro - RJ

### RESUMO

O presente trabalho aponta para os aspectos psicológicos que se destacam no paciente cardiopata no processo de adoecimento, evolução da doença, etapas pré e pós cirúrgicas e na reabilitação. As observações aqui relatadas se originaram a partir da experiência clínica de um trabalho em equipe multidisciplinar no programa de reabilitação da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Através da realização de grupos mensais com os pacientes, coordenados por psicólogos da disciplina de Psicologia Médica da Universidade, são levantados, a partir de relatos e observações, os aspectos psicológicos importantes associados ao adoecimento, possibilitando desenvolver um trabalho de orientação, clarificação, reflexão, comunicação e troca de experiências com os demais participantes.

Apresento, inicialmente, uma introdução da concepção psicossomática, destacando os aspectos interativos no processo do adoecer, para em seguida relacionar os aspectos apontados na literatura com as observações da experiência clínica. O acompanhamento do paciente se desenvolve desde a entrada no programa, passando, às vezes, pela cirurgia de revascularização até a retomada de sua rotina

Além das entrevistas iniciais e dos grupos mensais, são realizados também atendimentos individuais para o preparo pré e pós-cirúrgico, bem como consulta conjunta com o cardiologista, se verificada a

necessidade de afastamento do programa por piora da doença, ou quando o médico percebe no paciente a vivência de alguma crise, que esteja interferindo em seu equilíbrio.

### INTRODUÇÃO

Falar de doença implica em falar de saúde. A passagem da situação de sadio para a de doente coloca o homem em contato com sua vulnerabilidade e impermanência, levando-o à consciência de seus limites físicos e limites da sua relação com o mundo.

Saúde e doença são aspectos de um mesmo movimento energético, em que equilíbrio e desequilíbrio marcam o acontecimento. A doença não é considerada como algo estranho, mas sim a consequência de um conjunto de fatores que culminam em desarmonia e desequilíbrio.

Nessa perspectiva, a doença (excluídas as doenças ditas hereditárias), que no passado era vista pela medicina clássica como um acontecimento orgânico resultante de uma interferência externa, a partir da ação de um vírus, uma bactéria, ou má nutrição, passou a ser considerada um acontecimento que permeia a influência de várias vertentes que se entrelaçam e se intercomunicam nas diversas dimensões energéticas da existência: a somática, a psíquica e a sócio-cultural. Um desequilíbrio neste sistema de forças pode apontar para o início de um

processo de degeneração. O corpo sinaliza com antecedência o seu desequilíbrio através de pequenas alterações funcionais sem substrato físico, isto é, sem apresentar nada orgânico que justifique aqueles sinais ou sintomas. A não valorização desses sinais e a manutenção do mesmo padrão de vida podem levar as alterações da homeostase orgânica (físico-químicas) a se cronificarem e lesarem algum órgão ou tecido e a doença passa a se expressar acompanhada de padrões mentais e emocionais bem definidos.

Atualmente, a urgência e a pressão vivida no dia a dia transformaram a doença coronariana em uma das mais comuns afecções, marcada por uma multifatorialidade etiológica bem conhecida, como a predisposição genética, o tabagismo, a elevação do colesterol sérico, o sedentarismo, a obesidade e o estresse oriundo de aspectos psicológicos que demandam comportamentos simpaticotônicos, entre outros.

## **FATORES PSICOSSOCIAIS NA GÊNESE DA DOENÇA**

Segundo Sidney Cobb (1), o suporte social é responsável pela comunicação que simboliza para o indivíduo sentir-se aceito, estimado, valorizado e pertencente a um grupo, em que as relações afetivas e a troca entre os seus elementos fornecem condições de identificação, reconhecimento e valor social. Os suportes sociais emergem sobretudo na família, nos grupos da escola, no trabalho e na comunidade, facilitando o enfrentamento de crises e desenvolvimento de mecanismos de adaptação emocional. Vários estudos têm sido feitos na intenção de avaliar os efeitos do suporte social e da sua eventual perda sobre o processo de adoecimento. Stewart Wolf (2), em seu estudo junto a uma comunidade italo-americana vinda de Roseto Val Forte, no sul da Itália, e instalada desde 1882 em Roseto, Pensilvânia, observou que a incidência de infarto do miocárdio era significativamente menor do que em outras comunidades. Os demais fatores de risco tinham mais ou menos a mesma incidência, mesmo sendo a dieta mais alta em calorias e, conseqüentemente, existindo um pouco mais de obesidade. Havia poucos homens solteiros acima de 25 anos e sua estrutura social era coesa e solidária, com forte estrutura familiar e laços comunitários de cooperação mútua e muita disposição para ajuda global, em casos de necessidade.

A forma como uma pessoa se relaciona e interage com o outro, o status social, a posição que exerce no seu emprego e o lugar onde mora estão diretamente relacionados aos valores desta pessoa e, conseqüentemente, ao grau de importância que o status social tem para ela. Desta maneira, qualquer mudança repentina que implique a perda de um

destes elementos pode causar impacto sobre a saúde. Kaplan (3) estudou a interferência do suporte social sobre o sistema imunológico, identificando a queda nas defesas do sistema sempre que o indivíduo sofre um desequilíbrio emocional devido a uma desestabilização em uma das áreas de suporte social, como a perda de emprego ou de um parente próximo. Estes e outros estudos referenciados por Mello Filho (4) evidenciam que o sistema imunológico funciona como um sistema intermediário entre o indivíduo com seus outros sistemas e o meio exterior, sendo responsável pela manutenção da integridade corporal, ou seja, como um sistema auto-regulador, adaptativo da vida de relação, em íntima interação com o sistema nervoso e com o sistema endócrino. Ele contribui para a compreensão do quanto é tênuo o limite existente entre o que é propriamente somático e o que é propriamente psíquico.

Cannon (5), ao pesquisar as alterações fisiológicas subjacentes aos estados de fome, dor, medo e raiva, identificou a "secreção adrenalínica de emergência" como responsável por estes estados. A partir daí, um novo rumo de investigações se abriu e as pesquisas na área de psicofisiologia se voltaram para a interação entre os estados mentais e processos fisiológicos. Todas as pesquisas que se seguiram permitiram à psicossomática aprofundar a investigação dos mecanismos intermediários da doença.

Selye (6,7) com o conceito de homeostase, referindo-se ao funcionamento harmônico, equilibrado e integrado do organismo na interação com o meio ambiente externo, muito contribuiu para o estudo da relação entre os agentes externos, ambientais e a ocorrência de alterações fisiológicas (ou fisiopatológicas). Selye chamou de "síndrome geral de adaptação" aos agentes estressores, à reação do organismo caracterizada por três fases sucessivas: alarme, resistência e esgotamento. Após estas fases, surgem as chamadas doenças de adaptação como a hipertensão, úlcera péptica e lesões miocárdicas, etc..

Nessa mesma linha de investigações sobre a reação do organismo ao estresse, Cannon (5) relaciona o primeiro estágio da reação como estágio de choque, marcado por uma descarga adrenérgica, caracterizada por taquicardia, hemoconcentração, oligúria, hiperglicemia, leucopenia e, após, leucocitose. A seguir, um segundo estágio de contrachoque, as reações hormonais e neurovegetativas se transformam devido à hiperatividade do córtex supra-renal. No terceiro estágio, o de esgotamento, ocorre a falha de mecanismos adaptativos e as alterações da primeira fase retornam, levando o indivíduo à doença.

Igualmente importante no estudo sobre as reações ao estresse é a relação entre o sistema límbico, responsável pelos fenômenos emocionais e vegetativos, e o Sistema Nervoso Autônomo Simpático

e Parassimpático, liberador de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e dopamina e derivados). A adrenalina e a noradrenalina atuam mais como hormônios, em menores proporções, atingindo vários órgãos através da corrente sanguínea, principalmente o coração, fígado e intestino. A dopamina é reconhecida como neurotransmissor cerebral que influencia o movimento e o comportamento.

O sistema límbico comanda o sistema simpático e parassimpático através do hipotálamo. Assim sendo, indivíduos com personalidade de características mais simpaticotônicas tendem a estar mais facilmente sob estresse e, conseqüentemente, mais sujeitos ao adoecimento.

Friedman e Rosenman (8), em seus estudos sobre fatores psicossociais presentes na gênese e evolução da doença coronariana, identificaram algumas características de personalidade que denominaram "personalidade Tipo A". Embora persistam algumas divergências quanto a determinadas características, esta personalidade é marcada por indivíduos acelerados, que querem fazer mais e mais em menos tempo, competitivos, impacientes, perfeccionistas, ambiciosos, excessivamente responsáveis e que necessitam aparentar serem fortes, vivendo em função das exigências internas de realização, provindas das primeiras experiências de vida.

Evidencia-se neste comportamento uma tendência a auto-suficiência, manifestada pela sobrecarga de responsabilidade, e por não confiarem na capacidade dos outros realizarem a tarefa tão bem quanto a fariam. Há também uma grande disponibilidade para ajudar e uma dificuldade em estabelecer limites para o outro, assim como reconhecer os seus próprios limites. É comum ouvirmos destes pacientes que não conseguem dizer "não", mesmo que às vezes o desejassem. Esta atitude de "agradar sempre" está relacionada ao narcisismo, no qual um indivíduo não tem contato com seus próprios sentimentos e necessidades, mas está identificado com sua própria imagem idealizada. Este comportamento tem sua origem na infância. Quando crianças, não foram vistos como indivíduos dotados de seus sentimentos. Neles foram projetados os desejos dos pais. Tiveram então que corresponder às expectativas paternas para serem amados e negar suas próprias expectativas e sentimentos. Assim, desenvolvem o empenho para serem "bonzinhos" e, fazendo tudo pelos outros, mantêm a auto-imagem. O distúrbio básico reside na negação do sentimento real. O comportamento está voltado para a realização de suas metas idealizadas (narcisismo secundário). Por trás deste comportamento existem sentimentos de inferioridade e insegurança, por isso o medo do fracasso, a necessidade de levar o mundo nas costas, assumir responsabilidades excessivas e exibir eficiência, julgando-se necessários e indispensáveis.

## IMPACTO PSICOLÓGICO DA DOENÇA NO INDIVÍDUO E NA FAMÍLIA

A repercussão psicológica do adoecimento no paciente e no seu meio familiar e social modifica a sua relação com o mundo e consigo mesmo. A doença representa uma ameaça não somente à sua condição física, mas, principalmente, ao seu destino. As implicações do adoecer atingem o corpo físico e o psíquico. As fantasias do paciente a respeito de sua doença, a forma como ele estabelece um significado para ela e o peso que ela adquire sobre sua vida determinam o percurso de sua vida.

A vivência do sofrimento, da frustração, da fragilidade e da dependência em relação aos outros provoca reações variadas, de acordo com a história de vida de cada um, do seu modo de ser e de viver. Para alguns, o comportamento é de inconformação e revolta: "Por que isto me aconteceu logo agora que eu estava para descansar, depois de ter batalhado tanto!". Outros se vêem diante da possibilidade de repensar sua vida, questioná-la e empreender mudanças, e, há ainda aqueles que encaram a doença como algo banal, mesmo que seja grave, e tendem a não se comprometer com o tratamento. Nem sempre a cirurgia se constitui na primeira opção de tratamento ao doente coronariano, porém, na maior parte das vezes, ela surge como o único recurso no decorrer da doença. Assim, o apoio psicológico em reabilitação é fundamental desde o início do tratamento, antes mesmo da cirurgia. O preparo para a cirurgia se inicia juntamente com o início da doença.

Ainda como parte do processo de reabilitação, a re-inserção do paciente no ambiente familiar e o retorno ao trabalho devem ser trabalhados tanto com o paciente quanto com a família. A família do paciente cardiopata normalmente vive todo o processo de adoecimento com as mesmas angústias. Como o cardiopata tende a ser o superprotetor, único provedor doméstico e centralizador do poder e das decisões, o seu adoecimento costuma trazer muita insegurança para a família e muita preocupação para o próprio paciente, que se vê impedido de retomar suas responsabilidades de imediato, além das restrições e mudanças nos hábitos de vida. Tal situação, freqüentemente, causa depressão e irritação e predispõe a atitudes de superproteção dos familiares.

Um dos pacientes do programa de reabilitação revelou, durante a entrevista, estar muito irritado com sua esposa, porque ela vivia tão assustada com ele depois de seu infarto que até mesmo sua respiração ela observava. "Isso me incomoda porque ela pode acabar ficando doente também", expressou.

Por esta razão, a preparação da família também é fundamental, pois ela é o seu suporte após sair do hospital. A ida do paciente para casa o deixa

inseguro, pois não terá mais o mesmo "cuidado" ou "proteção" que anseia. Porém, estando a família e o paciente orientados quanto aos limites, as novas rotinas e os cuidados relativos à fase de adaptação e reabilitação, muito da ansiedade de ambos, paciente e família, será dissipada.

Se, no entanto, são detectados conflitos familiares, estes são abordados na medida do possível. Caso contrário, podem prejudicar a reabilitação. Em nossa experiência, observamos que, em alguns casos, o conflito familiar também foi um dos fatores que estava associado ao adoecimento. Desta forma a re-inserção do paciente no ambiente familiar conflituoso dificulta a reabilitação. A indicação psicoterápica deve ser feita e o paciente encaminhado.

## **FANTASIAS E VIVÊNCIAS SUBJETIVAS QUANTO À CIRURGIA NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO**

A cirurgia cardíaca gera, inevitavelmente, insegurança e ansiedade. As fantasias em relação à operação, os procedimentos invasivos como abrir o peito, a circulação extra-corpórea, o medo da anestesia, do CTI e o medo da morte são algumas das ansiedades que atormentam o paciente. Tudo isto deixa o indivíduo vulnerável diante da limitação e da morte. O paciente sente-se atingido em seu corpo e em sua estima. A identidade fica abalada diante da perda do controle sobre si mesmo. O sentimento de perda e de fracasso existencial gera reações psicológicas comuns no aparecimento da doença, como a ansiedade, a depressão, a regressão e a negação (Spitz (9)). Quanto mais vulnerável o paciente se sentir, mais ansioso e deprimido ficará e uma série de mecanismos de defesa serão acionados, como reação à ruptura do equilíbrio fisiológico e psíquico.

Estas reações de forte insegurança, também muito frequentes no paciente cardiopata cuja personalidade se apresenta auto-suficiente e onipotente, como já descrevemos anteriormente, podem ser constatadas através dos relatos colhidos nas entrevistas individuais e nos depoimentos feitos durante os grupos: "... no pós-cirúrgico sentia medo de tossir e de andar, medo de causar dano à cirurgia."; "Na época da cirurgia, fui para a sala contando piadas de cirurgia e morte, mas, no fundo, estava com muito medo."; "Não saio sozinha, tenho medo de passar mal. Não corro, não vou nem à minha casa de praia porque tenho medo de passar mal lá."; "Agora que estou aposentado, com minhas filhas criadas, eu gostaria de viajar com minha mulher pelo Brasil e no exterior, mas tenho medo de acontecer alguma coisa por lá"; "...tenho pavor de fazer qualquer exame que enfie um tubo

nas veias, e se tiver que fazer cirurgia então, nem pensar! Acho que preciso de um tratamento psicológico, porque não tenho muita autoconfiança".

Assim sendo, é fundamental que no preparo pré-cirúrgico o paciente possa verbalizar suas fantasias e que seja orientado com todas informações possíveis a respeito da cirurgia, suas etapas, conseqüências, o despertar no CTI, como se encontrará e que sensações terá nesse momento, e porque são necessários cada procedimento. É importante que a equipe cirúrgica seja informada quanto aos temores do paciente e os fatores que desencadearam estas fantasias, bem como participe da orientação ao paciente, acolhendo suas angústias e preocupações.

O acompanhamento no pós-operatório, que também envolve toda equipe, possibilita ao paciente a sensação de estar protegido e cuidado, em um dos momentos mais difíceis do tratamento. O impacto emocional que o paciente vivencia diante da situação de estar cercado por tubos e aparelhos, a imobilidade, o desconforto e a dor, as restrições impostas por esta situação, somadas à privação do contato com os familiares mais próximos, levam o paciente a sentir-se assustado e a viver um profundo sentimento de desproteção e abandono.

Campos (10) sugere algumas medidas práticas que podem ser tomadas pela equipe no CTI: "apagar as luzes à noite, colocar relógios a vista do paciente, respeitar seu sono, liberar os horários de visitas, reduzir o tempo de permanência no CTI, apressar a mobilização, explicar-lhe os procedimentos que estiverem sendo adotados, e encorajá-lo a participar deles na medida do possível, mantê-lo vestido, tratá-lo pelo nome, conversar com ele, evitar deixá-lo só, evitar barulho ou conversas desnecessárias, ou preocupantes na sua frente, sedá-lo se necessário."

Da saída do CTI para enfermaria até a alta, o paciente vive os momentos mais fortes no processo de resgate da autoconfiança. O encorajamento para a retomada das atividades, incentivando para que ele assuma gradativamente as atividades de rotina higiênica e alimentar, bem como a orientação e os esclarecimentos quanto ao que deve ser evitado, para o que ele está liberado e como será a sua rotina em casa ajudam o paciente a recuperar o controle sobre si mesmo e a sentir-se amparado até que esteja pronto para tal.

Dependendo do ritmo ao qual o paciente esteja habituado, as restrições pós-cirúrgicas podem promover reações variadas. Há os que não conseguem ficar parados, por serem muito ativos, irritam-se com facilidade, negam a delicadeza do seu estado, mostrando-se fortes e prontos a retomar a vida cotidiana. Outros, mais passivos e retraídos, mostram-se excessivamente dependentes, se utilizando dos "ganhos" da doença para exigir atenção especial.

## **EXPERIÊNCIA NO PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDÍACA**

O presente trabalho pretende relatar a experiência clínica com grupos de pacientes cardiopatas, participantes do programa de reabilitação cardíaca, desenvolvido pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro, cujo objetivo é possibilitar ao paciente o contato com os aspectos psicológicos que podem estar comprometendo sua saúde ou favorecendo a evolução da doença.

Neste programa participam 140 pacientes coronariopatas e hipertensos, sendo que alguns têm diagnóstico de infarto sem cirurgia de revascularização, outros são revascularizados após o infarto, outros são coronarianos crônicos e hipertensos e outros apresentam somente hipertensão arterial sistêmica.

O programa é desenvolvido há 11 anos e conta com uma equipe composta por cardiologistas, professores de educação física, nutricionistas, psicólogos e enfermeiros. Os pacientes são encaminhados pelo ambulatório e enfermaria de cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, ou por cardiologistas de outras instituições, sendo triados no serviço de cardiologia, após avaliação dos exames clínicos e teste ergométrico. Em seguida, são encaminhados para entrevista com a psicologia médica e com a nutrição.

O objetivo deste programa é melhorar a condição física, restabelecer a autoconfiança abalada com o aparecimento da doença, esclarecer o paciente quanto às suas possibilidades, limites e condições necessárias à manutenção da saúde.

As atividades de educação física são realizadas nas dependências do Campus Universitário, dirigidas por professores de educação física e supervisionadas pelos cardiologistas. Durante a atividade, são verificadas as frequências cardíacas e antes da atividade é verificada a pressão arterial. Além das atividades de educação física e do acompanhamento regular da cardiologia e da nutrição, são realizados grupos mensais coordenados por psicólogos do Serviço de Psicologia Médica, ao qual também participam um representante da equipe de cada área envolvida. A finalidade do grupo de psicologia é criar um espaço para esclarecimentos, orientação, comunicação e troca de experiências entre os participantes, assim como a reflexão quanto aos aspectos psicológicos presentes no processo de adaptação à nova rotina de vida.

Embora haja uma polêmica na literatura quanto aos benefícios psicológicos deste tipo de trabalho, temos observado que, no conjunto, a atuação dos vários profissionais, juntamente com o coleguismo dos participantes, oferece ao paciente uma sensação de proteção e cuidado, suficientes ao bem-estar

emocional, manifestado em comportamentos mais auto-confiantes, assiduidade às atividades, disciplina no tratamento medicamentoso e alimentar e retomada da vida ativa no trabalho, representando um novo suporte social.

Constatamos também, a partir do acompanhamento feito com exames e testes ergométricos regularmente, a estabilização do processo evolutivo da doença. Temos pacientes revascularizados, participando do programa desde o seu início, que afirmam que o programa melhorou muito a sua qualidade de vida e que hoje se sentem uma pessoa normal como qualquer outra. São constantes as declarações de que o grupo é como se fosse uma grande família que oferece suporte, expressa em declarações como esta: "as vezes, quando me aborreço, chego aqui, converso com um e com outro, faço a aula e já saio melhor. Me distraio, sou ouvido e isso me alivia e descontra".

## **A EXPERIÊNCIA COM GRUPOS NA ENFERMARIA DE CARDIOLOGIA**

Os grupos realizados com pacientes da enfermaria de cardiologia, que incluem os pacientes pré-cirúrgicos e pós-cirúrgicos, ajudam no processo de identificação e clarificação das fantasias vivenciadas pelo paciente e ampliam a autopercepção de que a experiência individual é regulada pelo modo de ser e de viver de cada um. É interessante observar como neste momento, e durante todo o processo de reabilitação, o trabalho de grupo com os pacientes favorece a consciência dos padrões de comportamento, dos mecanismos de defesa e dos aspectos psicológicos que estão interferindo na sua recuperação.

Os próprios participantes assinalam uns aos outros suas observações, percepções e sugerem aos colegas alternativas facilitadoras do processo de adaptação. Sem dúvida, para alguns acontece um processo gradativo de desmistificação do terror da cirurgia e pós-cirúrgico; para outros acontece a consciência do modo como desvalorizam totalmente a sua doença, escondendo de si mesmo o medo de enfrentar este momento, e, ao mesmo tempo, expondo-se irresponsavelmente ao perigo por não se cuidarem.

Quando deparamos com pacientes que trazem dentro de si a desistência de viver, manifestada através do pessimismo e da desesperança, ameaçando a própria morte, percebemos que tanto a equipe quanto o grupo ficam mobilizados. Ora se produz um comportamento de temor de que a cirurgia fracasse e se concretize o profetizado, ora com um comportamento de irritação com a atitude do paciente. Vemos, então, o grupo envolvido num esforço de levantar as esperanças do paciente, que

algumas vezes são em vão, porque inconscientemente este paciente deseja morrer. Quando investigamos sua história pessoal de vida, constatamos que não existe mais interesse em viver. Para alguns desses pacientes a cirurgia evolui mal e, às vezes, de fato não sobrevivem.

## **METODOLOGIA DA EXPERIÊNCIA COM GRUPOS NO PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDÍACA**

Para finalizar, gostaria de apontar alguns dos aspectos do trabalho nos grupos mensais que fazemos com os pacientes do programa de reabilitação, num trabalho desenvolvido com os mesmos participantes há 3 anos. Inicialmente propusemos um trabalho que permitisse focar três níveis: no primeiro, a reflexão sobre os aspectos do comportamento que o estressavam e, portanto, o desequilibravam física e emocionalmente. No segundo, a consciência da tensão que mantinha no seu corpo a partir da psicodinâmica da sua personalidade. E no terceiro, a interação dos participantes no sentido de promover maior vinculação entre eles como suporte.

Foram então utilizadas como metodologia a abordagem da psicoterapia corporal, com exercícios de relaxamento, contato com a postura física e a relação desta com seu comportamento, exercícios de observação e mobilização da respiração, que, na maioria das vezes, se apresenta superficial em virtude da tensão torácica. Após os trabalhos, as vivências eram compartilhadas e os seus conteúdos trabalhados. Intercalando a esta metodologia, foram utilizados jogos de dinâmica de grupo, com a finalidade de facilitar o processo de interação grupal. A percepção de que o grupo, apesar de se encontrar com frequência para a aula de educação física, não estava vinculado, nos levou a buscar esta proposta como uma matriz de relação, na qual, trabalhando a vinculação deles enquanto grupo, poderíamos trabalhar as dificuldades de vinculação destes pacientes em sua vida, oferecendo a oportunidade de tomarem consciência do isolamento onipotente e narcísico e da necessidade de amor que sentem. No início do trabalho, os temas discutidos foram sugeridos pela equipe, a partir da observação de dúvidas levantadas nos intervalos das aulas de educação física com os professores, na consulta médica e na consulta com o nutricionista. Discutimos então sobre todos os fatores de riscos mais marcantes: estresse emocional, mecanismos de enfrentamento em situações de frustração e conflito; dieta alimentar, aspectos da hipertensão arterial e coronariopatia, tratamento medicamentoso e os efeitos colaterais; condicionamento físico e a reabilitação cardíaca.

Durante esta fase do trabalho, pudemos perceber que, apesar de passarmos as informações em todas as oportunidades sobre cada um destes assuntos, as dúvidas, a má interpretação e confusões ainda existiam. Esta etapa também foi importante para a própria equipe refletir sobre sua rotina de comunicação e informação aos participantes.

Algumas dificuldades que os cardiologistas estavam encontrando na estabilização da hipertensão, por exemplo, foram sanadas após a descoberta de que a medicação não estava sendo bem administrada por irreverência e desconhecimento das conseqüências por parte do paciente, num mecanismo de defesa de negação, muito comum nestes pacientes.

Após esta fase, abrimos espaço para que trouxessem os temas que gostariam de discutir. Assim foram trabalhados vários aspectos relacionados ao convívio familiar, dificuldades relacionais, adaptação ao trabalho, aposentadoria, sentimentos e fantasias que acompanhavam o processo de recuperação e reabilitação, como, por exemplo, a sexualidade e impotência.

## **CONCLUSÃO**

Este trabalho vem possibilitando a reflexão sobre a qualidade de vida e a construção de um novo entendimento e mudança do paciente portador de uma doença que o acompanhará até o final da vida.

Reconhecemos que o trabalho de reabilitação cardíaca é constituído por uma ação conjunta da equipe de profissionais que acompanham o paciente desde o início da doença, passando pela cirurgia até a reabilitação juntamente com a participação da família e com o paciente.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Cobb, S. *Social Support as moderator of life stress* *Psychosom Med* 1976; 38:5.
2. Wolf, S. *Psychosocial forces in myocardial infarction and sudden death*. In: Ley, L. *Society, stress and disease*. London, Oxford. Univ. Press, 1971.
3. Kaplan, H.B. *Social psychology of the immune system: a conceptual framework and review of the literature*. *Soc. Sci. Med.* Vol. 33, n.8; p. 909-921, 1991.
4. Mello Filho, J. *Concepção psicossomática - visão atual*, 5. Ed. Rio de Janeiro: Tempo Brasileiro, 1988. 55-66.
5. Cannon, W.B. *Bodily Changes in pain, hunger, fear and rage*. BOSTON, Charles T. Brandford comp. 1953.

6. Selye, H. *A syndrome produced by diverse nervous agents.* *Nature*, n. 148, p.32, 1936.
7. *Stress, a tensão da vida.* São Paulo: Ibrasa, 1965.
8. Friedmann., ROSENMAN, R,H. *Association of specific over behavior pattern with blood and cardiovascular finding.* *I am Med Ass.* 1959.
9. Spitz, L. - *As reações psicológicas à doença e ao adoecer.* Rio de Janeiro. *Cadernos IPUBE, UFRJ*, nº 6, 1977, p. 87-90.
10. Campos, E.P. *Infarto, coronariopatia e cirurgia cardíaca: o preparo psicológico e a recuperação do paciente.* *Revista Psicossomática*, jul./set./1986. P.122.

# Importância da Ergoespirometria na Prescrição de Exercício ao Cardiopata

**Palavras Chaves:**

*Teste de Esforço Cardiopulmonar*

*Limiar Anaeróbico*

*Frequência Cardíaca*

*Consumo Máximo de Oxigênio*

*Treinamento Físico*

*Reabilitação Cardíaca*

## Value of Cardiopulmonary Testing in Exercise's Prescription in Heart Disease

**Key Words:**

*Cardiopulmonary Exercise Testing*

*Anaerobic Threshold*

*Heart Rate*

*Maximum Oxygen Uptake*

*Physical Training*

*Cardiac Rehabilitation*

*Cláudio Gil Soares Araújo*

Professor Adjunto de Fisiologia e Medicina do Exercício da UFF  
Chefe do Serviço de Medicina do Exercício e do Esporte do HUCFF-UFRJ  
Diretor Médico da CLINIMEX - Clínica de Medicina do Exercício  
Professor de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Gama Filho,

Endereço para correspondência: CLINIMEX - Rua Siqueira Campos, 93/102  
22031-070 - Rio de Janeiro, RJ (cgaraujo@iis.com.br)

### INTRODUÇÃO

O exercício físico desempenha um papel importante na atenção médica ao cardiopata e, mais especificamente ao coronariopata, tanto na prevenção primária como na secundária (1). Nesse sentido, várias instituições têm manifestado explicitamente a indicação geral de exercício físico regular em seus posicionamentos de referência para o tratamento da doença coronariana (2-4). Desta forma, parece haver um atual consenso de que todo indivíduo, e em particular o coronariopata, deve incluir a atividade física dentro de sua rotina de vida. Não obstante este consenso, existem algumas discordâncias quanto à quantidade e à qualidade de exercício que seria mais apropriada para a população em geral e para um dado indivíduo em particular.

Considerando o exercício físico como um instrumento terapêutico no coronariopata, ele se constitui na medicação mais universalmente utilizada ou recomendada e por outro lado, naquela mais mal e imprecisamente prescrita. A inadequação da prescrição não costuma levar a maiores

problemas graças ao fato de que o exercício físico é uma medicação bastante segura e com uma incidência muito baixa de efeitos colaterais. Por outro lado, sabendo-se hoje que os benefícios do exercício físico regular tendem a ser dose-dependentes, é no mínimo triste constatar o potencial clínico aí desperdiçado (5-6).

O exercício físico, tal como um fármaco, demanda uma posologia correta que deverá incluir obrigatoriamente informações a respeito da sua intensidade, duração, frequência semanal, tipo e características. Em adendo, deverão ser oferecidas orientações precisas quanto à vestimenta (roupa e calçado), alimentação e hidratação e ao ajuste às condições climáticas e ambientais. Na prática, contudo, poucos médicos incluem em suas anamneses questões relacionadas ao exercício físico e mesmo quando o fazem, abordam apenas aspectos genéricos e de forma imprecisa. Ademais, raramente proporcionam uma orientação detalhada e apropriada sobre onde, quanto e como o paciente deve se exercitar.

A etiologia deste fenômeno está provavelmente ligada ao pouco conhecimento do médico, em geral, sobre o tema. Lamentavelmente, o tema exercício físico é

muito pouco discutido durante o curso de graduação em Medicina. Por exemplo, dados de Nóbrega e Araújo (7) mostram que, na década de 80, a mediana do tempo dedicado ao ensino de tópicos relacionados a exercício físico (incluindo disciplinas básicas e profissionais) era de apenas duas horas e meia no decorrer dos seis anos de curso, o que é certamente insuficiente para preparar o médico para orientar a atividade física da população sadia e enferma.

Parece-nos claro que somente com uma maior informação e formação nesta área o médico será capaz de contribuir para reduzir a elevadíssima prevalência do sedentarismo - algo ao redor de 50% (8) - e estender os benefícios do exercício físico regular a toda a população (9).

Enquanto esta situação tende a melhorar nas futuras gerações de médicos com a introdução e excelente aceitação da disciplina de Medicina do Exercício em alguns currículos (10) e com o maior desenvolvimento e aprimoramento dos programas de pós-graduação na área com um enfoque primariamente clínico, existe atualmente, um grande desequilíbrio entre a oferta de orientação médica e a demanda da população por esta informação.

Esta situação é no mínimo paradoxal, quando se constata que temos quase dois mil médicos filiados ao Departamento de Ergometria e Reabilitação Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia, que existem mais de duas mil estações de ergometria espalhadas em consultórios, clínicas ou hospitais pelo Brasil afora e que o teste de esforço é talvez um dos exames complementares mais freqüentemente solicitados e realizados na área médica, sinalizando um provável descompasso entre a formação acadêmica e científica destes médicos e sua prática profissional. Se nos ergometristas já é provável que o conhecimento da fisiologia e da medicina do exercício não seja o mais adequado, é quase certo que dentre os cardiologistas e clínicos a situação fique ainda mais evidente. Isto talvez explique, pelo menos em parte, o motivo pelo qual as informações derivadas da ergometria têm sido tão pouco utilizadas para subsidiar planos ou programas de atividade física dos pacientes. Quando passamos da ergometria convencional à ergoespirometria, a questão é ainda mais difícil. Durante o último Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia realizado em setembro de 1997 em São Paulo, tivemos oportunidade de indagar aos mais de 200 colegas que participavam do Curso de Ergometria e Reabilitação Cardíaca sobre a experiência deles com ergoespirometria e pudemos identificar o quase completo desconhecimento teórico-prático sobre o procedimento.

O objetivo deste artigo de atualização é então proporcionar subsídios para o médico desenvolver e aprimorar sua técnica de prescrição de exercícios para coronariopatas baseado primariamente nos dados obtidos a partir de uma ergoespirometria. Para

tal, dividiremos o artigo em algumas seções específicas: a) bases fisiológicas e científicas da prescrição de exercícios; b) ergoespirometria e c) uso da ergoespirometria na prescrição de exercícios.

## **BASES FISIOLÓGICAS E CIENTÍFICAS DA PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIOS**

Seria por demais ambicioso cobrir as bases fisiológicas e científicas da prescrição de exercícios em uma seção de um artigo de atualização. Para um maior aprofundamento no tema existem excelentes publicações nacionais e estrangeiras que poderão ser consultadas e estudadas (11-18). Para a finalidade básica deste artigo, centraremos nossas observações em alguns tópicos ou questões específicas, assumiremos que o leitor possui um conhecimento básico sobre o assunto e que estaremos nos referindo apenas à prescrição dos exercícios aeróbicos, não querendo com isto significar que os componentes de sobrecarga muscular, de flexibilidade e de coordenação não sejam importantes.

O ser humano possui a capacidade de variar consideravelmente o seu metabolismo em função das suas necessidades fisiológicas. Todavia, esta capacidade varia entre indivíduos e no mesmo indivíduo ao longo do tempo e depende ainda do seu nível de saúde. Enquanto um atleta de eventos de longa distância (ex. maratonista) pode ser capaz de aumentar sua taxa metabólica de repouso - também chamada de MET - em mais de 20 vezes, um cardiopata grave pode não conseguir elevar o seu consumo de oxigênio significativamente do repouso para o esforço máximo, acarretando uma grande intolerância ao exercício. O indivíduo adulto comum, a partir dos 30 anos, tende a perder cerca de 1% de sua condição aeróbica por ano, de modo que tipicamente terá metade do consumo máximo de oxigênio por volta dos 80 anos de idade (19). Mesmo considerando que em indivíduos que mantêm o seu nível de treinamento físico ao longo do tempo existe uma tendência menor à perda da capacidade máxima de trabalho físico (20), não é possível manter o mesmo  $VO_2$  máximo ao longo de toda a vida. Parece contudo claro, que se a idade e o sexo são fatores influenciadores da capacidade física de trabalho, o nível de saúde (especialmente ausência de enfermidades cardiorrespiratórias) e o grau de treinamento físico aeróbico são ainda mais importantes.

A capacidade funcional máxima depende do genótipo, do fenótipo e da interação entre os dois, esta última podendo ser expressa como a treinabilidade (21). Sendo assim, é comum encontrarmos dois indivíduos igualmente sedentários e com as mesmas características antropométricas

que diferem expressivamente quanto ao consumo máximo de oxigênio e não é incomum encontrarmos indivíduos sedentários que possuem um maior  $VO_2$  máximo do que outros moderadamente ativos, mostrando a importância do componente genético sobre esta variável. Por outro lado, o grau de treinamento físico aeróbico tende a proporcionar diferenças tipo dose-resposta entre os indivíduos (componente fenotípico). Contudo, é no grau de treinabilidade (interação genótipo-fenótipo), que se verifica a maior diferença entre os indivíduos, isto é, como dois indivíduos com igual potencial genético podem responder diferentemente a um mesmo estímulo de treinamento.

Lamentavelmente, apesar de todos os avanços da fisiologia do exercício e da área de metodologia do treinamento físico, desconhecemos a maioria das razões pelas quais a treinabilidade é distinta entre os indivíduos e conseqüentemente temos enormes dificuldades para escolher ou selecionar a melhor estratégia e programação de treinamento físico para um dado indivíduo ou paciente. Não obstante esta importante limitação, existem informações consistentes que nos sinalizam alguns indicadores que permitem estabelecer uma prescrição de exercícios aeróbica com bases científicas.

Em fisiologia do exercício, definimos respostas ou efeitos agudos como aqueles que estão associados e que ocorrem durante a realização de um esforço, respostas ou efeitos agudos tardios como aqueles que se manifestam nas horas imediatamente subsequente à execução do esforço e como adaptações ou efeitos crônicos como aqueles que resultam da freqüente exposição ao exercício, isto é, aqueles que são decorrentes de várias e seguidas respostas.

Na estruturação de uma prescrição aeróbica de exercícios desejamos primariamente gerar respostas imediatas e tardias que nos proporcionem adaptações morfo-funcionais favoráveis. Muito embora não saibamos precisamente os mecanismos fisiológicos e biológicos responsáveis pela adaptações resultantes de estímulos freqüentes (respostas), parece claro que a relação entre intensidade e/ou volume de exercício e melhoria da condição aeróbica não é linear, tendo mais provavelmente uma característica em S, em que pequenas respostas levariam a pouco ou nenhum efeito crônico, respostas de magnitude média resultariam em progressivas e significativas adaptações e um nível ainda maior de respostas provocaria pouco ou nenhum ganho adicional em termos de adaptações, quando comparado aos obtidos com uma magnitude mediana de intensidade e/ou volume. No cardiopata, esta questão deve ainda ser analisada à luz de respostas fisiológicas ou clínicas que poderiam eventualmente colocar em risco a sua vida. Em adendo, deve-se considerar que curvas dose-resposta (mais

apropriadamente no caso, respostas-adaptações) distintas existem para as diferentes variáveis. Por exemplo, é possível que a dose mínima necessária para produzir uma adaptação favorável (aumento) do  $VO_2$  máximo, não seja suficiente para elevar significativamente o HDL-colesterol, ou que doses muito altas de exercício físico regular não levem a aumentos progressivamente maiores na condição aeróbica mas resultem em benefícios no perfil lipídico (6) ou ainda que pequenos incrementos no volume de exercício semanal no sedentário tenham um impacto proporcionalmente maior na redução da mortalidade do que aumentos adicionais e similares deste volume (22). Dessa forma, a prescrição do exercício aeróbico deverá considerar, entre outros aspectos, quais são as adaptações que prioritariamente desejamos obter e otimizar a dosagem do exercício para melhor alcançá-las.

Conforme foi explicitado anteriormente, uma posologia correta de esforço deve incluir uma descrição precisa da intensidade, do volume e das características do exercício. A intensidade pode ser expressa de forma absoluta ou relativa, isto é, como um determinado consumo de oxigênio necessário para realizá-la - ex. 5 METs - ou como um percentual do  $VO_2$  máximo do indivíduo - ex. 60% do  $VO_2$  máximo. O volume pode ser analisado por sessão de treinamento ou quantificado por um período de tempo, digamos por exemplo, como de uma semana. Qualquer que seja o modo de análise, ele representa uma interação entre a duração e a intensidade, sendo mais tipicamente expresso como quilocalorias gastas por sessão ou por semana. Já as características representam a natureza e a condição de execução do exercício, incluindo, entre outras variáveis, a modalidade - andar, correr, pedalar, nadar, etc. - e o modo de apresentação - contínuo, descontínuo ou intervalado.

Na maioria das vezes, a prescrição enfatiza o uso de modalidades que demandam o envolvimento de grandes massas musculares, mais freqüentemente, andar ou pedalar. Tipicamente sugere-se que o paciente realize pelo menos 30 minutos de exercício na maioria dos dias a uma intensidade moderada (23). Enquanto parece simples entender e eventualmente seguir uma indicação de 30 minutos de exercício seis vezes por semana, decodificar o significado preciso de uma intensidade moderada pode ser bastante mais complexo. É nesse sentido, que a ergoespirometria pode trazer uma contribuição importante como veremos posteriormente. Considerando que a ergoespirometria não é ainda um procedimento corriqueiro na prática cardiológica, julgamos oportuno fazer uma breve apresentação do método a seguir, antes de discutir a sua aplicação e importância para a quantificação precisa da intensidade de esforço. Informações mais detalhadas sobre a técnica podem ser encontradas

em vários livros-texto (24-29). Vantagens da ergoespirometria sobre a ergometria convencional podem ser encontradas em um artigo recente de nossa autoria (30).

## ERGOESPIROMETRIA

O termo ergoespirometria, mais freqüentemente empregado na Alemanha, significa a associação de medidas ventilatórias à ergometria. Já na literatura norte-americana, o termo teste de esforço cardiopulmonar ou teste de esforço com medida de gases tem sido mais prevalente. Qualquer que seja o termo preferido, a obtenção de gases expirados durante a realização de um exercício não é um procedimento novo em medicina. Mais comumente usado na avaliação de atletas, a sua utilização clínica vem sendo progressivamente maior nos últimos anos, especialmente para a avaliação médico-funcional de pacientes cardiopatas e pneumopatas e no diagnóstico diferencial da dispnéia e/ou da intolerância ao esforço (24-29). Nesse sentido, cabe comentar que o recente *Guidelines for Exercise Testing* publicado conjuntamente pelo *American College of Cardiology* e pela *American Heart Association* (31) já apresenta um capítulo dedicado a este procedimento e que a quase totalidade dos artigos publicados sobre avaliação ergométrica no ano de 1997 na literatura especializada incorporam a medida direta de gases expirados.

Apenas a título de ilustração, poderíamos citar o trabalho de Morris et al (32) que encontrou sobrevida bastantes distintas em coronariopatas com 2 mm de infradesnívelamento do segmento ST e com angina no esforço máximo, quando o grupo era separado em indivíduos com capacidade funcional menor do que 5 e maior do que 13 METs. Há ainda um artigo do grupo de Lauer (33), no segundo semestre de 1997, que mostra uma maior mortalidade absoluta em indivíduos que apresentam uma capacidade funcional reduzida, independente da presença ou ausência de sintomas.

Conforme manifestamos em artigo recente (34), a hipervalorização do eletrocardiograma de esforço, em detrimento de uma análise multivariada do teste de esforço, idealmente incluindo medida direta de gases expirados, tem atravancado o avanço da área de ergometria e limitado sua maior aplicação clínica. Dentro do contexto atual, no qual os equipamentos aprimoraram sua tecnologia, facilitaram seu manuseio e calibração e tiveram seus custos reduzidos, já é viável incorporar a ergoespirometria (teste de esforço cardiopulmonar) como procedimento de rotina na avaliação da capacidade funcional e com isto eliminar o erro muitas vezes superior a 20% que decorre da aplicação de fórmulas preditivas (desenvolvidas originariamente para populações bastante distintas

das nossas) com base no tempo de duração do teste ou nas cargas e/ou velocidade-inclinação obtidas (26). Se aceitamos as pesquisas cada mais recentes, mais freqüentes e melhor planejadas que nos sinalizam a importância da capacidade funcional como um fator independente e significativo de prognóstico de morbimortalidade cardiovascular e total (33), haverá pouco espaço no futuro para as medidas indiretas e estimadas de capacidade funcional, sejam elas obtidas através da simples anamnese ou da ergometria convencional.

Em termos simplistas, a coleta de medidas ventilatórias durante a ergoespirometria consiste em obter, através de um pneumotacógrafo apropriado, a medida do fluxo de ar expirado e colher alíquotas deste ar expirado para quantificação das frações de oxigênio e gás carbônico por analisadores de resposta rápida. Hipoteticamente, se no ar ambiente inspirado temos 21% de  $O_2$ , ao ventilar 100 litros de ar por minuto e expirando uma fração de  $O_2$  de apenas 16%, temos o consumo de 5%, isto é, 21 menos 16, de 100 litros, ou seja, 5 litros de consumo de oxigênio (esta explicação simplista desconsidera alguns aspectos como pressão barométrica, temperatura, etc.). Raciocínio análogo pode ser feito para a quantificação da produção de  $CO_2$ . Dependendo do tipo de equipamento para a análise dos gases, ela pode ser feita a cada ciclo respiratório ou através de valores médios a intervalos relativamente curtos de tempo, como por exemplo, 10 a 20 segundos. Alguns equipamentos mais sofisticados permitem ainda determinar e isolar os componentes da ventilação, isto é, freqüência respiratória e volume corrente. Desta forma, é possível acompanhar o comportamento das variáveis ventilatórias e hemodinâmicas simultaneamente durante a realização do esforço, permitindo definir mais objetivamente a contribuição aeróbica-anaeróbica e as curvas das variáveis nos diferentes níveis de intensidade de esforço e os fatores limitantes do desempenho. A partir das três medidas principais derivadas da análise dos gases -  $V_E$ ,  $F_{E,O_2}$  e  $F_{E,CO_2}$  - em associação com a medida da freqüência cardíaca e da carga de trabalho em watts (mais facilmente obtida na cicloergometria), é possível derivar uma série de outros índices de grande importância para a interpretação clínica da ergoespirometria. Um diagrama destas variáveis é apresentado na figura 1.

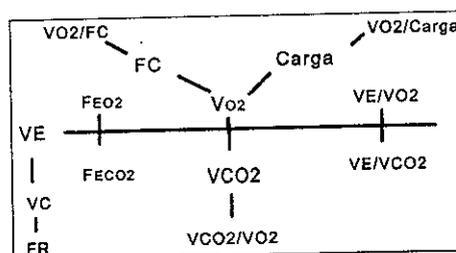


Figura 1 - Variáveis e índices ventilatórios e hemodinâmicos na ergoespirometria

Com base nas variáveis e índices derivados ventilatórios e hemodinâmicos é possível acompanhar precisamente os mecanismos fisiológicos envolvidos nas respostas ao esforço. Tipicamente o organismo torna-se mais eficiente durante o esforço do que em repouso, levando a uma redistribuição do débito cardíaco e a uma melhor utilização do ar inspirado. Ocorre ainda uma mudança metabólica representada por uma utilização proporcionalmente maior do substrato energético glicídico com o incremento da intensidade de esforço. Este último aspecto é refletido por uma elevação proporcionalmente maior da produção do  $\text{CO}_2$  em relação ao consumo de  $\text{O}_2$  e conseqüentemente por um quociente de troca respiratória maior. Em repouso, o músculo esquelético deriva a energia para a contração primariamente do metabolismo aeróbico, contudo com o aumento da intensidade de exercício, existe uma crescente participação da glicólise anaeróbica na oferta do ATP. Quando a glicose é metabolizada anaerobicamente a reação catalizada pela lactato desidrogenase é desviada para a direita levando uma maior quantidade de ácido pirúvico a funcionar como acceptor de elétrons da coenzima NAD e então formando ácido láctico. Quando a produção de ácido láctico excede a sua utilização ou remoção dentro de um conjunto de fibras musculares ou músculos, temos o fenômeno conhecido como limiar anaeróbico (35). Como o ácido láctico tende a se dissociar com relativa facilidade nos níveis de pH tipicamente encontrados nos tecidos, temos uma liberação importante de  $\text{H}^+$  no meio, o qual necessita ser prontamente tamponado. Esta ação é, em sua maior parte, executada pelo bicarbonato de sódio, levando a formação de ácido carbônico, produto assaz instável que rapidamente se transforma de água e gás carbônico. Este aumento do  $\text{CO}_2$  derivado do tamponamento do ácido láctico formado em excesso e dissociado, gera um estímulo adicional aos quimiorreceptores centrais (indiretamente através do pH do liquor) e periféricos gerando um componente adicional de aumento da ventilação pulmonar que pode ser detectado pela ergoespirometria.

Enquanto existe uma grande disputa conceitual sobre os mecanismos fisiológicos exatos do acoplamento entre os fenômenos celulares e bioquímicos e as respostas ventilatórias, é normalmente aceito que a exponenciação da ventilação em relação a intensidade do esforço, observado durante um protocolo de esforço progressivo, tende a representar a ocorrência imediatamente anterior de um aumento importante da lactacidemia (28). Observando os resultados obtidos durante uma ergoespirometria, é possível identificar o limiar anaeróbico, isto é, a intensidade de esforço a partir da qual ocorre uma acidose metabólica sustentada (35), através de várias técnicas. Uma análise detalhada destas técnicas se afastaria do escopo proposto nesse artigo de

atualização, podendo contudo ser obtido facilmente na literatura (28, 35, 36). Todavia, a detecção do limiar anaeróbico, do ponto de vista prático, utilizando-se um protocolo progressivo em rampa (24, 26, 30, 37), seja em cicloergômetro ou em esteira rolante, com a duração apropriada de 8 a 12 minutos (24, 26, 31, 38, 39), é quase sempre possível de ser feita em um determinado nível de esforço a partir do qual a curva de ventilação tem uma quebra da linearidade e o equivalente ventilatório de oxigênio -  $\text{VE}/\text{VO}_2$  - começa a subir de modo sistemático sem um concomitante aumento do equivalente ventilatório de gás carbônico -  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  -.

## USO DA ERGOESPIROMETRIA NA PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIOS

Conforme foi comentado anteriormente, a questão fundamental da prescrição do exercício aeróbico é a quantificação precisa da intensidade, mormente no cardiopata onde uma superestimativa pode ser potencialmente perigosa, ainda mais que ela é um dos fatores determinantes do volume global de exercício - intensidade x duração x frequência semanal.

A praxe vigente é o uso da frequência cardíaca para estimar de modo indireto a intensidade relativa de um exercício aeróbico. Esta utilização da frequência cardíaca baseia-se na relação linear consistente, dentre certos limites, entre os percentuais do consumo máximo de oxigênio e da frequência cardíaca para um exercício feito com grandes massas musculares e que tenha uma intensidade constante e uma duração superior a cinco minutos. Os pontos mais típicos desta relação linear mostram que 60 e 80% do  $\text{VO}_2$  máximo correspondem, respectivamente, a 70 e 85% da frequência cardíaca máxima (40). Uma outra estratégia, reconhecendo a grande variabilidade na frequência cardíaca de repouso, trabalha com o conceito de frequência cardíaca de reserva, que seria o resultado da subtração do valor máximo pelo valor de repouso. Semelhante ao método anterior, determinados percentuais relativos estariam associados linearmente a percentuais do consumo máximo de oxigênio. Enquanto esta estratégia parece mais fisiológica, ela possui a limitação de uma medida precisa da frequência cardíaca de repouso. Todavia, ela certamente representa uma vantagem para a análise da regressão entre frequência cardíaca e consumo de oxigênio nos pacientes que fazem uso regular de betabloqueadores. Qualquer que seja o método utilizado, deve-se reconhecer que enquanto estes percentuais são provavelmente apropriados para o treinamento desportivo, é possível que para indivíduos com baixa capacidade física e sedentários, como tipicamente é visto no cardiopata, eles representem níveis excessivamente altos de intensidade de esforço.

A principal limitação do uso da frequência cardíaca para estimativa da intensidade relativa de esforço não está nesta medida em si ou na qualidade estatística da associação entre essa e o consumo de oxigênio, mas sim na variabilidade do significado fisiológico de um esforço aeróbico feito a um determinado percentual do  $VO_2$  máximo para um dado indivíduo ou paciente. Isto se deve pela grande variabilidade interindividual do percentual do  $VO_2$  máximo em que ocorre o limiar anaeróbico. Nesse sentido devemos destacar que atletas de modalidades desportivas de grande exigência aeróbica tendem a apresentar o seu limiar anaeróbico a percentuais superiores a 80 ou 85% da sua potência aeróbica máxima, enquanto sedentários saudáveis tendem a apresentar níveis bastante mais baixos, freqüentemente ao redor de 45 a 60%. É contudo muito interessante mencionar, que cardiopatas podem apresentar limiar anaeróbico em valores muito variáveis, como por exemplo, entre 40 e 85% do  $VO_2$  máximo. O que em princípio poderia parecer paradoxal, deve ser entendido também pela relativa dependência entre o limiar anaeróbico e a potência aeróbica máxima. Explicando melhor, em um cardiopata grave, com uma capacidade funcional máxima restrita a 4 METs, é comum que o limiar anaeróbico ocorra próximo e eventualmente acima de 3 METs, que corresponderia a pelo menos 75% do máximo; já no cardiopata mais novo com uma história importante de sedentarismo, é comum encontrar uma capacidade funcional máxima de 6 METs porém um limiar anaeróbico de apenas 3 METs, isto é, de 50%. Uma plausível explicação para o mecanismo desta aumentada variabilidade na expressão relativa do limiar anaeróbico é considerar o habitual e modesto nível de atividade física diária destes pacientes, que dificilmente excede 3 METs e se situa portanto abaixo do referido limiar anaeróbico. Considerando os exemplos acima, aliás bastante comuns em nossa prática profissional cotidiana, fica patente a necessidade de determinar mais precisamente a intensidade de exercício aeróbico do cardiopata a partir da detecção do nível de esforço em que efetivamente ocorre o limiar anaeróbico, que pode ser feito objetivamente através da ergoespirometria. Em um trabalho anterior (41), pudemos detectar que os valores de zona-alvo de frequência cardíaca baseadas em percentuais da frequência cardíaca máxima medida não diferem, em média, dos valores obtidos a partir da ergoespirometria, contudo, em mais de 50% dos casos individuais há um erro no valor de frequência cardíaca superior a 5% e, em uma parcela significativa dos indivíduos, o erro excede 10 a 20%, isto sem considerar o grande contingente de coronariopatas em uso regular de  $\beta$ -bloqueadores ou diiltiazem, onde o uso das equações induz a erros consideráveis. Caberia neste ponto discutir qual é a vantagem de utilizar o limiar anaeróbico como um ponto limite para

a intensidade de esforço do treinamento aeróbico do cardiopata. Em termos práticos, o desenvolvimento da acidose metabólica quando a intensidade suplanta o limiar anaeróbico é acompanhada de um aumento abrupto e importante da sensação subjetiva de esforço - normalmente avaliada pela escala de Borg. Isso possui implicações clínicas, fisiológicas e psicológicas. Do ponto de vista clínico em uma análise superficial restrita apenas ao sistema cardiovascular, o duplo produto tende a aumentar desproporcionalmente à intensidade de esforço a partir do limiar anaeróbico, assim como a ativação adrenérgica é exacerbada com a conseqüente elevação dos níveis circulantes de catecolaminas e o tônus vagal cardíaco é suprimido, contribuindo significativamente para a ocorrência de isquemia miocárdica e de arritmias cardíacas. No aspecto fisiológico, esta intensidade de esforço é associada com uma maior sudorese e depleção hidroeletrólítica e com um maior desgaste metabólico. Na esfera psicológica, a dor em queimação e localizada primariamente na musculatura mais exigida tende a provocar desconforto e induz ao desejo de interromper a atividade, contribuindo para a redução da aderência a um programa de exercícios regulares. Desta forma, tem sido empiricamente proposto que, para indivíduos não-competitivos, a prescrição do exercício aeróbico deve se situar em níveis de intensidade de esforço primariamente sublimiares. Em nossa experiência nos últimos 15 anos em linhas gerais e mais especificamente nos últimos 3 anos com o apoio da ergoespirometria, esta estratégia tem se mostrado a mais apropriada para a grande maioria dos cardiopatas onde não há um interesse competitivo ou em que a demanda típica de sua atividade profissional não excede 8 METs (a quase totalidade dos casos), permitindo individualizar e otimizar a prescrição aeróbica.

Como fazemos na prática clínica? Todos os pacientes que vão iniciar um programa de exercícios supervisionados na Clínica de Medicina do Exercício, independente da doença ou condição clínica são submetidos de rotina a uma avaliação completa que inclui: anamnese e exame físico, eletrocardiograma e espirometria de repouso, avaliação cineantropométrica - composição corporal, somatotipo, flexibilidade e força -, avaliação do tônus vagal cardíaco - teste de 4 segundos (42) - e o teste de esforço cardiopulmonar ou ergoespirometria em cicloergômetro. Com base nos resultados desta avaliação é desenvolvida uma prescrição dos exercícios de flexibilidade, de sobrecarga muscular e aeróbicos (e eventualmente de coordenação motora). Para a caracterização da intensidade de esforço das sessões de treinamento, define-se uma zona-alvo de frequência cardíaca de seguinte modo: inicialmente lê-se a frequência cardíaca de repouso do eletrocardiograma de doze derivações obtido na

posição supina no início da avaliação ( $FC_{rep}$ ), identifica-se a frequência cardíaca em que ocorreu o limiar anaeróbico ( $FC_{LA}$ ) e calcula-se a faixa de reserva cronotrópica entre as duas medidas anteriores ( $RC_{LA}$ ). A seguir, apontamos o nível superior da zona-alvo como equivalente a  $FC_{LA}$  e o nível inferior como correspondente a soma da  $FC_{rep}$  com o valor de 80% da  $RC_{LA}$ , em uma abordagem semelhante ao conceito de frequência cardíaca de reserva proposto por Karvonen e já descrito anteriormente neste texto (40). Em alguns casos, em que há interesse de propor um trabalho intervalado de maior intensidade eventualmente supralimiar, como pode acontecer com o coronariopata jovem e fisicamente ativo, determinamos uma segunda zona-alvo de frequência cardíaca do seguinte modo: limite superior como a média entre  $FC_{m<x}$  efetivamente medida e a  $FC_{LA}$  e o limite inferior como a média a  $FC_{LA}$  e o limite inferior da zona-alvo aeróbica. Estes conceitos e os respectivos cálculos são representados na figura 2.

$FC_{rep}$  - frequência cardíaca de repouso  
 $FC_{LA}$  - frequência cardíaca no limiar anaeróbico  
 $RC_{LA}$  - reserva cronotrópica no limiar anaeróbico  
 $FC_{m<x}$  - frequência cardíaca máxima  
 $FC_{za\ aer\ sup}$  - frequência cardíaca no limite superior da zona-alvo aeróbica  
 $FC_{za\ aer\ inf}$  - frequência cardíaca no limite inferior da zona-alvo aeróbica  
 $FC_{za\ int\ sup}$  - frequência cardíaca no limite superior da zona-alvo intervalada  
 $FC_{za\ int\ inf}$  - frequência cardíaca no limite inferior da zona-alvo intervalada

a) cálculo da reserva cronotrópica no limiar anaeróbico ( $RC_{LA}$ ):  
 $RC_{LA} = FC_{LA} - FC_{re}$   
 b) cálculo do limite superior da zona-alvo de treinamento aeróbico ( $FC_{za\ aer\ sup}$ ):  
 $FC_{za\ aer\ sup} = FC_{LA}$   
 c) cálculo do limite inferior da zona-alvo aeróbica ( $FC_{za\ aer\ inf}$ ):  
 $FC_{za\ aer\ inf} = FC_{rep} + (FC_{LA} - FC_{rep}) \times 0,8$   
 d) cálculo do limite superior da zona-alvo intervalada ( $FC_{za\ int\ sup}$ ):  
 $FC_{za\ int\ sup} = (FC_{m<x} + FC_{LA})/2$   
 e) cálculo do limite inferior da zona-alvo intervalada ( $FC_{za\ int\ inf}$ ):  
 $FC_{za\ int\ inf} = (FC_{LA} + FC_{za\ aer\ inf})/2$

Considerando um exemplo numérico hipotético teríamos:  
 $FC_{rep} = 60$  bpm;  $FC_{LA} = 160$  bpm;  $FC_{m<x} = 200$  bpm.

a)  $RC_{LA} = 160 - 60 = 100$  bpm  
 b)  $FC_{za\ aer\ sup} = 160$  bpm  
 c)  $FC_{za\ aer\ inf} = 60 + (160 - 100) \times 0,8 = 140$  bpm  
 d)  $FC_{za\ int\ sup} = (200 + 160)/2 = 180$  bpm  
 e)  $FC_{za\ int\ inf} = (160 + 140)/2 = 150$  bpm

**Figura 2. Determinação das zonas-alvo de frequência cardíaca para treinamento físico.**

Definida na prática a zona-alvo de frequência cardíaca, procura-se obter uma estimativa da carga em watts apropriada para o trabalho em sessão - tipicamente 10 a 15 minutos de ciclo - e da velocidade de caminhada em esteira rolante - outros 15 minutos. Para esta finalidade, habitualmente calculamos 80% da carga em watts em que ocorreu o limiar anaeróbico e para a esteira utilizamos uma velocidade correspondente a 80 ou 90% do  $MET_{LA}$  obtido na ergoespirometria. Estas cargas são então aplicadas nas primeiras sessões e verificado se a frequência cardíaca de sessão se encontra dentro da zona-alvo aeróbica previamente determinada (há uma tendência para usar, na prática, uma carga um pouco mais baixa nas duas ou três primeiras sessões objetivando adaptar mais facilmente o paciente a rotina da sessão de exercício supervisionado) e se necessário, eventuais ajustes são então realizados, priorizando a permanência da frequência cardíaca de treinamento dentro da zona-alvo. Esta abordagem extremamente individualizada permite otimizar o treinamento do paciente e contempla o rápido ganho em eficiência mecânica que tende a acontecer no decorrer das primeiras dez sessões. Independente das revisões das prescrições de cargas feitas quase que a cada sessão, em condições tóxicas, reavaliações formais são realizadas com três, seis e doze meses após o início do programa de exercício supervisionado, visando a otimização da prescrição e obtenção de dados objetivos morfológicos, fisiológicos e clínicos do impacto do programa. Esta dinâmica de trabalho apresenta contudo, algumas características, limitações e óbices que devem ser considerados. O primeiro ponto é a importância de realizar a avaliação inicial com uso regular da medicação habitual e se possível no mesmo horário em que o paciente pretende freqüentar as sessões de exercício. Em segundo lugar, temos de reconhecer que a capacidade funcional e o limiar anaeróbico são protocolo e ergômetro-dependentes. Explicando melhor, existe uma tendência para uma menor capacidade funcional e um limiar anaeróbico a um percentual relativamente menor no teste de esforço feito em cicloergômetro quando comparado a esteira rolante, de modo que pode haver uma certa subestimativa para os níveis de esforço prescritos para a esteira rolante na sessão. Ao nosso ver, isso não é um problema importante, pelo contrário, tende a dar uma margem maior de segurança ao programa, já que é sempre mais fácil monitorizar as variáveis hemodinâmicas e o eletrocardiograma de esforço durante a sessão no ciclo do que na esteira, situação em que o paciente estaria fazendo o componente mais intenso de exercício. Em terceiro lugar, é sempre conveniente utilizar uma escala psicofisiológica de sensação de esforço - ex. Borg de 0 a 10 - e associar esta informação para a prescrição, relatando na ficha de prescrição o Borg em que ocorreu o limiar

TESTE DE ESFORÇO CARDIOPULMONAR

	Mar/97	Jul/97	Out/97		Mar/97	Jul/97	Out/97		
Peso corporal	88,6	83,0	77,5	kg	FC repouso	71	63	64	bpm
Percentual de Gordura	22,1	17,4	15,0	%	PAS repouso	208	142	184	mm Hg
Flexíndice	14	25	30		PAD repouso	104	74	80	mm Hg
SpO2 repouso	98	99	99	%	PAS máxima	222	208	234	mm Hg
Duração do teste	6,7	8	8	min	PAD máxima	98	78	86	mm Hg
Carga máxima	100	120	130	watts	Variação da PAS	36	68	50	mm Hg
Carga máxima/kg peso corp	1,13	1,45	1,68	watts/kg	Variação da PAD	8	10	8	mm Hg
%Carga prevista	66,1	85,5	100,4	%	Variação PAS/MET	9,2	15,2	8,9	mm Hg/MET
FC máxima medida	113	122	136	bpm	Variação PAD/MET	2,1	2,2	1,4	mm Hg/MET
Reserva de FC	57	48	34	bpm	Duplo Produto máx	25086	25376	31824	mm Hg.bpm
%FC máxima prevista	66,6	71,9	80,1	%	VO2/FC máximo	10,7	10,7	12,0	ml/b
VO2 máximo estimado	19,3	23,1	26,0	ml/kg.min	%VO2/FC prevista	79,2	84,1	101,7	%
VO2 máximo medido	13,7	15,7	19,6	ml/kg.min	<b>LIMIAR ANAEROBICO</b>				
METS medido	3,9	4,5	5,6	METS	FC (LA)	99	95	113	bpm
%VO2 previsto	52,7	60,5	75,7	%	% FC alcançada	87,6	77,9	83,1	%
VE máxima	54,0	59,4	56,1	l/min	VO2 absoluto (LA)	0,87	0,89	1,23	l/min
Reserva Respiratória	25,2	27,0	39,5	l/min	VO2 relativo (LA)	9,8	10,7	15,9	ml/kg.min
VE máx/MVV prevista	68,2	68,7	58,7	%	METS (LA)	2,8	3,1	4,5	METS
EVO2 pico	44,6	45,7	36,9	ml/min	% VO2 máx medido	71,9	68,5	80,9	%
EVCO2 pico	39,7	38,6	40,1	ml/min	VO2/FC (LA)	8,8	9,4	10,9	ml/b
QR máximo	1,12	1,18	0,92	ml/min.W	Duplo Produto (LA)	20394	16910	26216	mm Hg.bpm
Variação VO2/Carga	9,0	8,4	9,6	%	EVCO2 (LA)	39,0	32,0	31,2	ml/min
SpO2 mínimo	97	98	95	%	EVCO2 (LA)	37,3	32,4	35,6	ml/min
Variação máx SpO2	1	1	4	%	Carga	84	72	104	watts
BORG máximo	10	10	10		BORG	5	3	4	

Figura 3. Resultados de ergoespirometrias sucessivas de um paciente de 62 anos do sexo masculino, infartado, obeso, hipertenso e submetido a angioplastia coronária com colocação de stent e que vem freqüentando regularmente um programa de exercício supervisionado nos últimos seis meses. Os três procedimentos não diferem quanto a ausência de precordialgia, magnitude das alterações de segmento ST no esforço máximo (1 mm a 80 ms do ponto J com padrão ascendente), medicação em uso regular e horário de realização.

anaeróbico durante a ergoespirometria e acompanhando com os níveis reportados em cada etapa - ciclo de perna, ciclo de braço, esteira, remo ou step - da parte aeróbica da sessão. Nossa postura é reduzir a carga quando o paciente reporta um Borg superior em uma etapa da sessão àquele verificado no limiar anaeróbico do teste. Isto é particularmente útil quando o paciente inadvertidamente se esqueceu de utilizar a medicação no seu horário ou dose habitual, especialmente no caso das substâncias com ação cronotrópica negativa. O quarto aspecto a ser destacado, e provavelmente o mais importante, é que a prescrição da intensidade do esforço a partir do limiar anaeróbico obtido na ergoespirometria somente é válida quando não existe isquemia miocárdica (angina ou alteração significativa de segmento ST no eletrocardiograma), arritmia cardíaca relevante ou disfunção inotrópica em níveis sublimiares de esforço. Quando isto acontece, os limites de zona-alvo de freqüência cardíaca tendem a atender prioritariamente estas variáveis e são portanto reduzidos. Não obstante, a nossa prática sugere que a maior parte dos cardiopatas que apresentam alterações clínicas em níveis sublimiares pode se beneficiar de uma reavaliação por parte do médico assistente e habitualmente uma revisão da conduta terapêutica, seja ela intervencionista ou farmacológica. Para ilustrar a aplicação prática destes conceitos, apresentamos na figura 3 os principais dados obtidos em três ergoespirometrias consecutivas de um coronariopata hipertenso submetido a seis

meses de programa de exercícios supervisionados. Analisando estes resultados fica claro que houve uma melhoria da resposta cronotrópica e inotrópica e do VO<sub>2</sub> máximo, mas especialmente do VO<sub>2</sub> do limiar anaeróbico que aumentou em cerca de 60% da primeira para a terceira avaliação, que somente pode ser detectado pela análise de gases expirados.

É interessante verificar ainda os efeitos modestos do treinamento sobre a zona-alvo da freqüência cardíaca aeróbica, enquanto um benefício significativo é freqüentemente observado no pulso de oxigênio - VO<sub>2</sub>/FC -, representando um provável ganho em termos de volume sistólico e/ou da extração artério-venosa de oxigênio.

Finalmente, gostaríamos de pontuar, tal como já fizemos em um artigo recente (34) que ao nosso ver, a ergoespirometria representa a única estratégia possível para a quantificação objetiva da intensidade do treinamento físico e para a monitorização e avaliação dos efeitos fisiológicos da participação em um programa regular de exercícios supervisionados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fletcher GF. How to implement physical activity in primary and secondary prevention. *Circulation* 1997;96:355-357.

2. Smith SC, Blair SN, Criqui MH, Fletcher GF, Fuster V, Gersh BJ. Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. *Circulation* 1995;92:2-4.
3. U. S. Department of Health and Human Services. *Cardiac Rehabilitation - clinical practice guidelines*. Bethesda: NHLB Institute, 1995.
4. Carvalho T, Nóbrega ACL, Lazzoli JK, et al. Posição oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte: atividade física e saúde. *Rev Bras Med Esporte* 1996;2(4):79-81.
5. Paffenberger Jr RS, Lee I-M. Physical activity and fitness for health and longevity. *Res Quart Exerc Sport* 1996;67(suppl 3):11-28.
6. Williams PT. Relationship of distance run per week to coronary heart disease risk factors in 8283 male runners. *Arch Intern Med* 1997;157:191-198.
7. Nóbrega ACL, Araújo CGS. Medicina do Exercício: o que é ensinado nos cursos de graduação médica. *Rev Bras Educ Médica* 1988;12(2):69-72.
8. Ministério da Saúde. *Prevalência de sedentarismo nas capitais brasileiras. Dados não publicados, 1989.*
9. Araújo CGS. Medicina del deporte y/o medicina del ejercicio. *Boletim Confederacion Panamericana de Medicina del Deporte* 1997;5:9.
10. Kawazoe JL, Nóbrega ACLN, Teixeira JAC, Araújo CGS. Medicina do exercício e do esporte: uma disciplina no curso de graduação médica da Universidade Federal Fluminense. *Rev Bras Med Esporte* 1997;3(2):44-45.
11. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Exercise Physiology - energy, nutrition, and human performance*. Philadelphia: Lea & Febiger, 4th edition, 1996.
12. Astrand PO, Rodahl K. *Textbook of Work Physiology*. New York: McGraw-Hill, 3rd edition, 1986.
13. Lamb DR. *Physiology of Exercise - responses and adaptations*. New York: Macmillan, 1978.
14. Berger RA. *Applied Exercise Physiology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982.
15. Araújo CGS, Leite PF, Barros SA. *Fisiologia do Esporte e do Exercício*. Belo Horizonte: Health, 1996.
16. Araújo CGS. *Fisiologia do exercício*. In: Araújo WB (ed.). *Ergometria & Cardiologia Desportiva*. Rio de Janeiro: MEDSI,
17. Wilmore JH, Costill DL. *Physiology of Sport and Exercise*. Champaign: Human Kinetics, 1994.
18. Wasserman K, Whipp BJ. *Exercise physiology in health and disease*. *Am Rev Resp Dis* 1975;112:219-249.
19. Per-Olof Cstrand, Ulf Bergh, and Csa Kilbom. A 33-yr follow-up of peak oxygen uptake and related variables of former physical education students. *J Appl Physiol* 1997;82: 1844-1852.
20. Pollock, ML, Mengelkoch LJ, Graves JE, Lowenthal DT, Limacher MC, Foster C, and Wilmore JH. Twenty-year follow-up of aerobic power and body composition of older track athletes. *J Appl Physiol* 1997;82(5):1508-1516.
21. Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T (eds.). *Physical Activity, Fitness, and Health*. Champaign: Human Kinetics, 1994.
22. Blair SN, Kohl HW iii, Paffenberger Jr RS, Clark DG, Cooper KH, Gibbons L. Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989;262:2395-2401.
23. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. *Physical activity and public health - a recommendation from the Center for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine*. *JAMA* 1995;273:402-407.
24. Weber KT, Janicki JS. *Cardiopulmonary Exercise Testing - physiologic principles and clinical applications*. Philadelphia: WB Saunders, 1986.
25. Zeballos RJ, Weisman IM. Behind the scenes of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 1994;15(2):193-214.
26. Froelicher VF, Myers J, Follansbee WP, Labovitz AJ. *Exercise and the Heart*. Saint Louis: Mosby, 3rd edition, 1993.
27. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. Philadelphia: Lea & Febiger, 2nd edition, 1994.
28. Myers J. *Essentials of Cardiopulmonary Exercise Testing*. Champaign: Human Kinetics, 1996.
29. Jones NL. *Clinical Exercise Testing*. Philadelphia: WB Saunders, 4th edition, 1997.
30. Araújo CGS. A ergoespirometria oferece algo a mais do que a ergometria? *Boletim do Departamento de Ergometria e Reabilitação Cardíaca da SBC* 1996;2(4):6-8.

31. ACC/AHA Committee on Exercise Testing. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:260-315.
32. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, et al. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 1991;122:1423-1430.
33. Snader CE, Marwick TH, Pashkow FJ, Harvey SA, Thomas JD, Lauer MS. Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3,400 patients from a single center. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:641-648.
34. Araújo CGS. Breve comentário sobre o posicionamento conjunto sobre teste de esforço de julho de 1997 da American Heart Association e do American College of Cardiology. *Boletim do Departamento de Ergometria e Reabilitação Cardíaca da SBC* 1997;3(10):7-9.
35. Wasserman K, Whipp BJ, Koyal SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973;35:236-243.
36. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting the anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986;60:2020-2027.
37. Myers J, Buchanan N, Walsh D, et al. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1334-1342.
38. Araújo CGS. *Manual de Teste de Esforço*. Rio de Janeiro: Ao Livro Técnico, 1984.
39. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol* 1983;55:1558-1564.
40. American College of Sports Medicine. *ACSM Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Media: Williams & Wilkins, 5th edition, 1995.
41. Araújo CGS, Castro CLB. Frequência cardíaca baseada no limiar anaeróbico para prescrição de exercício anaeróbico em indivíduos com ou sem medicação de ação cronotrópica negativa. *Arq Bras Cardiol* 1996;67(suppl I):139.
42. Araújo CGS, Nóbrega ACL, Castro CLB. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res* 1992;2:35-40.

# Angina Variante de Prinzmetal - Diagnóstico pelo Teste Ergométrico

*Palavras Chaves:*

*Prinzmetal*

*Angina*

*Ergometria*

## Exercise Stress Test as Indicator of Prinzmetal Variant Angina

*Key-Words:*

*Prinzmetal*

*Angina*

*Stress Test*

*Carlos Leite Romano, Roberto Lagun, Roberto Horcades Figueira,  
César Cardoso de Oliveira e José Geraldo de Castro Amino*

Rio de Janeiro - RJ

Cardiobarra Clínicas e Policlínica Geral do Rio de Janeiro- Serviço de Ergometria

---

### RESUMO

É relatado o caso de homem portador de dor torácica atípica, submetido a teste ergométrico, e que desenvolve depressão do segmento ST-T no esforço, seguido de elevação no período da recuperação imediata associado a dor, evoluindo com normalização clínica e do ECG, sem evidência de IAM e com as artérias coronárias livres de lesões ateroscleróticas obstrutivas.

### SUMMARY

A man with atypical thoracic pain, submitted to stress test developed ST-T segment depression in the stress followed by ST-T segment elevation in the early recovery period, with pain, evolving with clinic and EKG normalization, without AMI evidences and coronary arteries free of obstructive atherosclerotic lesions.

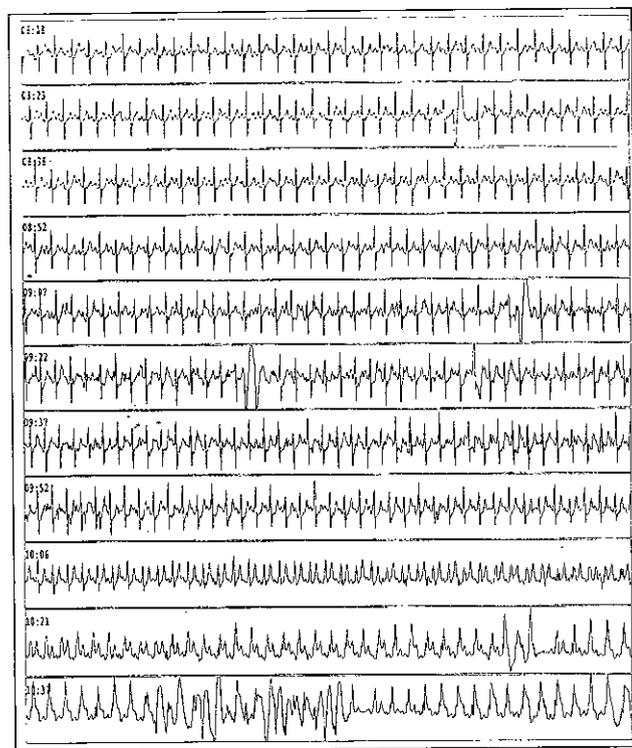
## RELATO DO CASO

Homem, 55 anos, aposentado, casado, com queixa há 5 dias, de dor torácica em aperto, ao levantar-se pela manhã, sem irradiações e que cedia espontaneamente em minutos, sem outros comemorativos. É hipertenso em uso de enalapril 5mg/d, irregularmente, história familiar de doença coronária (mãe e irmão). Nega outros fatores de risco. Na anamnese dirigida refere há anos alguns episódios de dor torácica de forte intensidade, irradiada para MSE, acompanhada de diaforese e náuseas, que o acomete aos grandes esforços.

Submetido a teste ergométrico de 13 derivações, em esteira, com sistema computadorizado de análise de ST, protocolo de Bruce, onde atinge 10mim de esforço com DP=37074, Pa pré=128/88mmHg Fc pré=90bpm, Pa max=222/112mmHg e Fc max=167bpm. O ECG de repouso revelava somente HBAE.

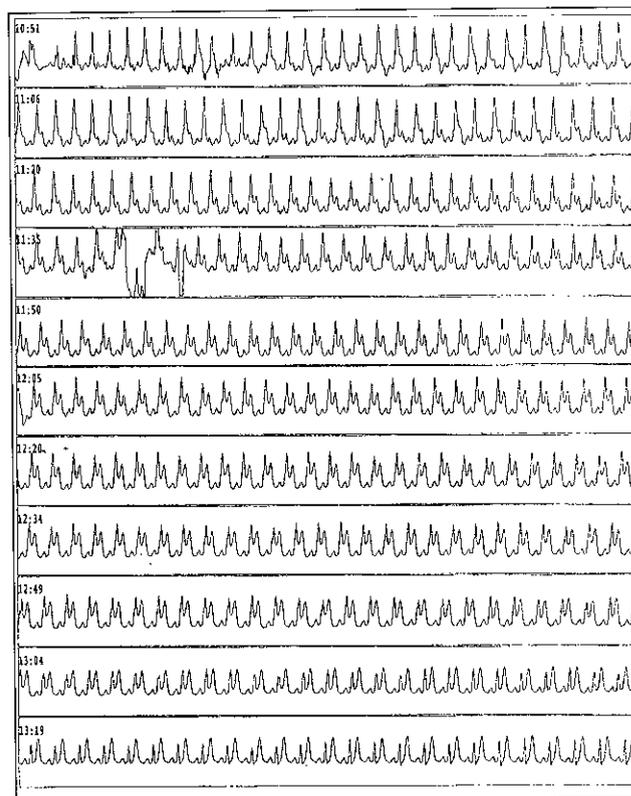
Inicia aos 9mim do esforço infradesnível de 2,3mim em CM5, V4 a V6 e DII, DIII e aVF, quando queixa-se de intenso cansaço. Evolui rapidamente com dor retroesternal de forte intensidade, de caráter progressivo, diaforese, palidez, apiculação e simetria das ondas T, seguido de supradesnível de J-ST, chegando a ondas monofásicas em todo o plano horizontal e frontal poupando apenas aVL e aVF. Concomitantemente apresenta extrassístoles ventriculares, por vezes pareadas e episódio de TV não sustentada (fig.1).

Figura 1



Medicado com  $O_2$ , nitrato 5mg-sl e aspirina 200mg, em 3mim inicia progressiva melhora dos sintomas, redução das alterações eletrocardiográficas, vindo a normalizar inteiramente em 10mim. Submetido a internação hospitalar com dosagens enzimáticas seriadas normais, recebeu alta hospitalar e realizou cineangiocoronariografia que revelou HVE, ausência de anormalidades segmentares da contração ventricular e artérias coronárias livres de lesões ateroscleróticas obstrutivas (fig.2).

Figura 2



## DISCUSSÃO

A angina Variante de Prinzmetal, descrita por este em 1959 (1), apresenta como características, dor associada a isquemia miocárdica induzida por espasmo coronariano sobre coronárias normais ou sobre placa, associada a elevação do segmento ST, que ocorre basicamente em repouso. Comumente não é precipitada por esforço físico ou emoções, (2,3) apresenta patogênese indefinida, em que participam disfunção endotelial, fatores humorais e o sistema nervoso autônomo (1,4).

A causa básica deste tipo de angina é a redução pura da oferta de  $O_2$  e não a quebra de relação oferta / consumo, observada nas outras formas de angina. A região do espasmo costuma ser localizada em apenas um sítio, porém pode-se apresentar acometendo vários segmentos do vaso ou de mais de um vaso

até o comprometimento generalizado, com alto potencial de gravidade (5).

Os pacientes portadores desta modalidade de angina tendem a ser mais jovens que os portadores de angina típica e a não possuírem fatores de risco coronariano, exceto tabagismo (7). Costumam ser acometidos de dor retroesternal intensa, por vezes associada a síncope, sendo esta devido a arritmias ventriculares graves (6), mais comumente no período de meia noite às 8:00h (11). Estes fatores combinam-se para formar um quadro clínico, em geral cíclico, que alterna períodos sintomáticos com acalmia, sucessivamente.

Comumente está associada a outras patologias como enxaqueca, espasmo esofágico, fenômeno de Raynaud (6), asma induzida pela aspirina, assim como uso de drogas vasoconstritoras como ergotamina, cocaína (8) e citostáticos como ciclofosfamida e 5-fluoracil (6).

O eletrocardiograma convencional é normal em períodos de ausência de dor ou apresentam ondas T apiculadas ou invertidas, produto de recente episódio isquêmico e apresenta supradesnível de J-ST durante episódio doloroso.

Normalmente, não há limitação ao esforço físico e apenas um terço dos pacientes pode apresentar não somente dor em repouso, como no esforço ou após este. A hiperventilação prolongada, por 5min associada a modificação do protocolo convencional, Bruce, para estágios de 1min, são outros fatores indutores do espasmo (6,9,10).

A resposta ao teste ergométrico é extremamente variável, podendo ser normal, induzir supradesnível de ST ou infradesnível seguido de supra, assim como inversão de T no esforço ou imediatamente após este, e que pode perdurar por dias (14).

Raramente desenvolve-se após cirurgia de revascularização do miocárdio, e a supressão do uso de álcool pode induzir episódios isquêmicos assim como sua utilização vem prevenir tais eventos (6).

O Holter tem papel fundamental tanto no diagnóstico como na determinação da carga isquêmica a que estão submetidos os pacientes na avaliação da efetividade terapêutica.

O Ecocardiograma pode ser utilizado associado a ergonovina como teste provocativo de isquemia, com sensibilidade de 91% e especificidade de 88% segundo Song e colaboradores.

A Cintigrafia miocárdica quando utiliza-se um novo radiotraçador, meta-iodobenzilguanidina I-123, apresenta boa sensibilidade e especificidade (80%) para indicar disfunção (redução da atividade vasodilatadora) simpática regional em portadores de Angina de Prinzmetal. Este distúrbio foi demonstrado fora dos momentos de vasoespasmo, sugerindo que este método possa desempenhar, no futuro, um importante papel no diagnóstico não invasivo desta patologia.

A coronariografia comumente revela coronárias

normais ou obstruções de severidade variável em vasos proximais. Os teste provocativos são realizados com ergonovina ou acetilcolina, sendo a primeira mais comumente utilizada na dose de 0,05 a 0,4mg, endovenosa, que induz em indivíduos normais vasoconstrição difusa e nos portadores de Variante Prinzmetal importante e evidente espasmo localizado, com conseqüente redução segmentar do diâmetro do vaso. Tal efeito é prontamente revertido com uso de nitrato (12,13). Mais comumente observa-se o desenvolvimento do espasmo na artéria coronária direita.

O tratamento consiste no uso de bloqueadores dos canais de cálcio e nitratos (15), assim como em alguns casos bloqueadores dos receptores  $\alpha$ . A necessidade do uso de elevadas doses destes medicamentos não é incomum admitindo-se a utilização de 80mg de nifedipina, 360 mg de diltiazem e 480mg de verapamil. Os nitratos são usados nas doses de 60 a 80mg/d de dinitrato de isosorbitol.

Os  $\beta$ -bloqueadores não seletivos entretanto podem induzir o espasmo assim como a aspirina naqueles com broncoespasmo induzido pela mesma (16). Raramente em indivíduos com refratariedade ao tratamento há necessidade de denervação miocárdica.

A cirurgia de revascularização e a angioplastia coronária são contra-indicadas em pacientes com lesões coronarianas não obstrutivas, sendo contudo aplicável naqueles com obstruções proximais severas, embora os resultados não sejam tão bons quanto aqueles realizados na ausência de espasmo (6,17).

O prognóstico normalmente é excelente com sobrevivência de 98% em 5anos e piora na proporção da presença de lesão fixa grave associada, embora alguns raros pacientes possam apresentar-se refratários ao tratamento, apresentando risco elevado de morte súbita devido a arritmias ventriculares graves (6,18).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prinzmetal, M, Kenamer, R, Merliss, R, et al. A variant form of angina pectoris Preliminary report. *Am Heart J* 1959;27:375
2. Parkinson, J, Bedford, DE. Electrocardiographic changes during brief attacks of angina pectoris. *Lancet* 1931; 1:15.
3. Brow, Gr, Holman, DV. Electrocardiographic study during a paroxysm of angina pectoris. *Am Heart J* 1933;9:259.
4. Prinzmetal, M, Ekmakci, A, Kenamer, R, et al. Variant form of angina pectoris. Previously undelineated syndrome. *JAMA* 1960; 174:1794
5. Okumura, K, Yasue, H, Matsuyama, K, et al. Diffuse disorder of coronary artery vasomotility in patients with coronary spastic angina. Hiperreactivity to the constrictor effects of acetylcholine and the dilator effects of nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:45.

6. Braunwald, E (Ed). *Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th edition. WB Saunders, Philadelphia 1996.
7. Sugiishi, M, Takatsu, K. *Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. Circ* 1993;97:76.
8. Lange, RA, Cigarroa, RG, Yancy, Jr, CW. *Cocaine-induced coronary artery vasoconstriction. N Engl J Med* 1989; 321:1557.
9. Masuda, Y, Ozaki, M, Ogawa, H, et al. *Coronary arteriography and left ventriculography during spontaneous and exercise-induced ST segment elevation in patients with variant angina. Am Heart J* 1983; 106:509.
10. Previtalli, M, Ardissino, D, Bargeris, P, et al. *Hyperventilation and ergonovine tests in Prinzmetal's variant angina pectoris in men. Am J Cardiol* 1989;63;17.
11. Ogawa, H, Yasue, H, Oshima, S, et al. *Circadian variation of plasma fibrinopeptide A level in patients with variant angina. Circ.* 1989;80:1617.
12. Endo, M, Horiwara, K, Keneko, H, et al. *Prinzmetal's variant angina. Coronary arteriogram na left ventriculogram during angina attack induced by methacholine. N Engl J Med* 1976; 294:252.
13. Yasue, H, Hosio, Y, Nakamura, N, et al. *Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: Possible role of parasympathetic nervous system in coronary artery spasm. Circulation* 1986; 74:955.
14. Caralis, DG, Kern, MJ, Dotson, S, Castello, R. *Intermittent coronary spasm during graded exercise. Clin Cardiol* 1992; 15:383-386.
15. Opie, LH (Ed). *Drugs for The Heart*, 4th ed. Rev. Rep. , WB Saunders, Philadelphia 1997, p. 31.
16. Roberson , RM, Wood, AJJ, Vaughn, Wk, et al. *Exacerbation of vagotonic angina pectoris by propranolol. Circ* 1982; 6:281.
17. Corcos, T, David, PR, Bourassa, MG, et al. *Percutaneous transluminal coronary angioplasty for the treatment of variant angina. J. Am Coll Cardiol* 1985;5:1046.
18. Ozaki, Y, Keane, D, Serruys, PW. *Progression and regression of coronary stenosis in the long-term follow-up of vasospastic angina. Circulation* 1995; 92:2446



**SOCERJ** - Rua Voluntários da Pátria, 445 Sl. 218, Botafogo, CEP 22270-000, Rio de Janeiro, RJ  
Tel: (021) 266.3761 ou 286.3749 - Fax: (021) 538.0791

(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 disopiramida.

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  $\beta$ -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  $\beta$  bloqueadores. Em estudos clínicos nos quais amlodipina foi administrada em combinação com  $\beta$ -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, câibras, congestão nasal. Durante estudos clínicos, estes fenômenos, em geral, foram leves, não levando à interrupção do tratamento.

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

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

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

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

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

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

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

### **FARMACODINÂMICA**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **FARMACOCINÉTICA**

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

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

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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

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

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

aumentam a eliminação de sódio.

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

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

### REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

### POSOLOGIA

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

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

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

### CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

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

Contém 14 ou 28 comprimidos.

### USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam .....25 mg

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

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

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

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

**USO ADULTO**

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam .....50 mg

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

MS-1213.0179

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(4crhco1)



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

## USO ADULTO

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

### COMPOSIÇÃO

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

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

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

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

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

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

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

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

### FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

### FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

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

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

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

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

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

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

### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

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

### POSOLOGIA

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

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

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

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

### CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

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

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar longe do calor excessivo e da umidade.

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

MS - 1213.0195

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - S.P.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2dsgca1)



**DISGREN®**  
**TRIFLUSAL**

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

Cápsulas. Embalagens com 20 cápsulas de 300 mg.

#### **USO ADULTO**

##### **Composição**

Cada cápsula contém:

Triflusal.....  
300 mg

#### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

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

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

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

#### **INDICAÇÕES**

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

#### **CONTRA-INDICAÇÕES**

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

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

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

**Incompatibilidades**

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

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

**REAÇÕES ADVERSAS**

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

**POSOLOGIA**

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

**SUPERDOSE**

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

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

Manter o equilíbrio eletrolítico. Instalar tratamento sintomático.

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

Contém: 20 cápsulas

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

Cada cápsula contém:

Triflusal.....300mg

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



*Cuidados pela vida*

(2eprco1)

**EUPRESSIN****Maleato de Enalapril**

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

Comprimidos

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

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

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de EUPRESSIN 2,5 mg contém:

Maleato de Enalapril ..... 2,5 mg

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

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

Cada comprimido de EUPRESSIN 5 mg contém:

Maleato de Enalapril ..... 5 mg

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

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

Cada comprimido de EUPRESSIN 10 mg contém:

Maleato de Enalapril ..... 10 mg

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

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

Cada comprimido de EUPRESSIN 20 mg contém:

Maleato de Enalapril ..... 20 mg

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

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

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE****Ação esperada do medicamento:** O EUPRESSIN (maleato de enalapril) tem sido efetivo no tratamento da hipertensão arterial e na insuficiência cardíaca crônica.**Cuidados de armazenamento:** Este produto deve ser conservado ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade.**NOTA:** " PRODUTO EXTREMAMENTE SENSÍVEL À UMIDADE DO AMBIENTE. SÓ RETIRE O COMPRIMIDO NO MOMENTO DA INGESTÃO. CUIDADO PARA NÃO DANIFICAR OUTRA BOLSA DE COMPRIMIDO PRÓXIMA, POIS QUANDO EXPOSTO A UMIDADE O COMPRIMIDO PERDE SUA CONSISTÊNCIA."**Prazo de validade:** Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, EUPRESSIN (maleato de enalapril) apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.**Gravidez e lactação:** O Enalapril está **contra-indicado** para uso durante a gravidez e lactação. Informe sempre seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se está amamentando. Quando a gravidez for detectada, o uso do EUPRESSIN (maleato de enalapril) deve ser descontinuado o mais breve possível.**Cuidados de Administração:** Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Como a absorção do maleato de enalapril não é afetada pela ingestão de alimentos, os comprimidos podem ser tomados antes, durante ou após as refeições.**Interrupção do tratamento:** Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**Reações adversas:** O Enalapril é geralmente bem tolerado; a frequência de interrupção do tratamento como consequência dos efeitos colaterais está próximo de 16%. Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados, incluem: tosse, cefaléia (dor de cabeça), tonturas e cansaço**"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."**

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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

### PRECAUÇÕES

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

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

interrupção do diurético.

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

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

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

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

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

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

### REAÇÕES ADVERSAS

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

#### *Achados laboratoriais*

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

## POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

Comprimidos  
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

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

Comprimidos  
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

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

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

MS - 1.1213.0023

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

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

*Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800-151036*



(cód. 2ephco1)

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

10/25mg e 20/12,5mg

Comprimidos

Uso Adulto

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

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

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de 10/25 mg contém:

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

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

Cada comprimido de 20/12,5 mg contém:

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

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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

### Farmacodinâmica

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

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

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

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

## PRECAUÇÕES

### Hipotensão e desequilíbrio hidro-eletrolítico

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

### Deterioração da Função Renal

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

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

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

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

### Cirurgia/Anestesia

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

### Efeitos Metabólicos e Endócrinos

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

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

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

### Hipersensibilidade/Edema Angioneurótico

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

### Uso na Gravidez

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

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

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

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

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

#### **Lactação**

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

#### **Uso Pediátrico**

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

#### **Uso em Idosos**

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Potássio Sérico**

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

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

#### **Lítio**

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

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

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

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

Pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

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

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

#### **Antiinflamatórios Não Esteróides**

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

### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

Ainda menos comuns foram os seguintes eventos listados por sistema:

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

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

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

**RESPIRATÓRIO**: dispnéia - tosse.

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

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

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

#### **Efeitos Laboratoriais:**

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

### **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**

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

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

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

#### **Hipertensão Arterial**

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

#### **Terapia Diurética Anterior**

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

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

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

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

#### **Laboratórios Biosintética Ltda**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira





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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Em virtude da aparente relação entre níveis plasmáticos aumentados dos metabólitos ativos da lovastatina e miopatia, a posologia diária não deve exceder 20 mg/dia nos pacientes que recebem 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 rabdomiólise, tais como: infecção aguda grave, hipotensão, cirurgia de grande porte, trauma, distúrbios metabólicos, endócrinos ou eletrolíticos intensos e convulsões não-controladas.

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

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

Opacidades Lenticulares

#### Número de pacientes: 431

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

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

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

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

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

## USO PEDIÁTRICO

A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas.

## USO EM IDOSOS

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

Achados laboratoriais: raramente foram relatados aumentos importantes e persistentes

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

## POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

## SUPERDOSE

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

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

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

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

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

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

## Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



# Miodaron

## MIODARON

### Amiodarona

## FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos: Embalagem com 20 comprimidos.

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

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

Cada ampola contém:

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

## USO ADULTO

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

. Use este medicamento sempre sob prescrição médica.

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

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

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

#### INDICAÇÕES

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

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

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

Bradicardias 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 freqüência 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 plasmáfereze 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

nicotina às proteínas plasmáticas é desprezível, sendo menor que 5%. O clearance plasmático total da nicotina varia de 0,92 a 2,43 litros/min. A eliminação ocorre principalmente pelo metabolismo por via hepática e os principais metabólitos são cotinina e nicotina-1'-N-óxido. A cotinina é metabolizada numa extensão mais ampla; entretanto, alguns metabólitos da nicotina não foram identificados até o presente. Somente pequenas quantidades de nicotina são eliminadas sob a forma inalterada pela via renal. Há uma considerável variabilidade individual na distribuição, no metabolismo e na biodisponibilidade da nicotina dos cigarros, das cápsulas e gomas. Nenhum dos principais metabólitos é considerado como sendo farmacologicamente ativo. A excreção renal da nicotina é pH dependente, sendo desprezível sob condições alcalinas.

## INDICAÇÕES

Tratamento da dependência a nicotina, como um auxiliar no abandono do cigarro.

## CONTRA-INDICAÇÕES

Não-fumantes, crianças ou fumantes ocasionais (ver "Advertências"), Mulheres grávidas ou que estejam amamentando (ver "Gravidez e lactação" ). Infarto agudo do miocárdio, angina pectoris instável ou agravada, arritmias cardíacas graves, acidente cerebrovascular recente, dermatoses que podem complicar a terapia com o sistema e hipersensibilidade conhecida à nicotina.

## PRECAUÇÕES

Os pacientes em tratamento devem parar de fumar completamente durante a terapia com Nicotinell TTS, pois podem apresentar reações adversas se continuarem fumando durante o uso do sistema. Em vista dos efeitos farmacológicos da S(-)-nicotina e, desde que não há experiência em pacientes com hipertensão, angina pectoris estável, insuficiência cerebrovascular, doenças arteriais periféricas oclusivas, insuficiência cardíaca, hipertireoidismo, diabetes mellitus, insuficiência hepática ou renal e úlcera péptica, Nicotinell TTS somente deve ser usado nesses casos após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios. Esses pacientes deverão ser encorajados a parar de fumar sem Nicotinell TTS, se possível. Nicotinell TTS deverá ser considerado somente se isso for impossível. Em geral, o risco esperado do uso de Nicotinell TTS pode ser menor que o risco de continuar fumando. Em casos graves ou persistentes de reações de pele, pode ser aconselhável descontinuar o tratamento. Reações alérgicas: nos ensaios clínicos com nicotina transdérmica, poucos pacientes relataram sensibilização por contato. Pacientes que desenvolveram tal sensibilização devem ser alertados sob a possibilidade de ocorrência de reação grave, quando da exposição a outros produtos que contenham nicotina ou ao fumarem.

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

O ato de fumar tem efeitos indesejáveis na gravidez humana e sabe-se que a nicotina isoladamente tem efeito adverso na gravidez animal. Este produto é contra-indicado em mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há informações disponíveis sobre interações entre Nicotinell TTS e outros medicamentos. A abstenção ao fumo, com ou sem reposição da nicotina, pode alterar a resposta individual de medicamentos concomitantes e pode requerer ajuste de dose. O tabagismo aumenta o metabolismo, através de indução enzimática, e assim diminui as concentrações sanguíneas de alguns fármacos, tais como: antipirina, cafeína, estrógenos, desmetildiazepam, imipramine, lidocaína, oxazepam, pentazocina, fenacetina, teofilina e warfarina. A abstenção do fumo pode resultar em elevadas concentrações desses fármacos. Outros efeitos relacionados ao fumo incluem reduzida eficácia analgésica de propoxifeno, reduzida resposta diurética à furosemida e alteração da resposta farmacológica ao propranolol, assim como alterações dos índices de cicatrização de úlcera com antagonistas H<sub>2</sub>. O ato de fumar e a nicotina podem aumentar os níveis circulantes de cortisol e catecolaminas. Doses de nifedipina, agonistas adrenérgicos ou agentes bloqueadores adrenérgicos podem necessitar de ajustes.

## REAÇÕES ADVERSAS

A princípio Nicotinell TTS pode causar reações adversas similares àquelas associadas à nicotina através do ato de fumar. Uma vez que as concentrações plasmáticas máximas de nicotina, que são produzidas por Nicotinell TTS, são menores e flutuam menos do que aquelas produzidas pelo ato de fumar, pode-se esperar que as reações adversas que ocorrerem durante o tratamento com Nicotinell TTS sejam menos marcantes. Alguns dos sintomas listados abaixo são difíceis de se diferenciar dos reconhecidos sintomas de abstinência do fumo, quando a comparação é feita com o placebo. O placebo utilizado continha cerca de 13% de nicotina de uma mistura de Nicotinell TTS, com cor e odor combinados para ensaio cego. O principal efeito indesejável de Nicotinell TTS é a reação de pele no local de aplicação. Isso conduziu à descontinuação prematura de Nicotinell TTS em cerca de 6% dos participantes do ensaio clínico. Reações de pele consistiram em eritema ou prurido no local de aplicação. Também foram observados edema, sensação de queimação, bolhas "rash" ou sensação de compressão no local de aplicação. A maioria dessas reações foi leve. Muitas dessas reações de pele desapareceram em 48 horas mas, casos mais sérios de eritema e infiltração duraram de 1 a 3 semanas. O início das reações da pele importantes ocorreu entre a 3ª a 8ª semana após o início da terapia. Em casos isolados, as reações de pele estenderam-se

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

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

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

### **ADVERTÊNCIAS**

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

### **POSOLOGIA**

Pacientes em tratamento devem parar de fumar completamente durante a terapia com Nicotinell TTS. Para fumantes que consomem mais de 20 cigarros ao dia recomenda-se que o tratamento seja iniciado com Nicotinell TTS 30 cm<sup>2</sup> uma vez ao dia, aplicado na pele limpa e não pilosa do tronco ou na porção superior dos braços. Fumantes que consomem menos que isso devem iniciar o tratamento com Nicotinell TTS 20 cm<sup>2</sup>. Os tamanhos de 30, 20 e 10 cm<sup>2</sup> são disponíveis para permitir-se a retirada gradual da nicotina, utilizando-se períodos de tratamento de 3 a 4 semanas. O tamanho pode ser ajustado de acordo com a resposta individual, podendo ser mantida ou aumentada a dose, se não se conseguir a abstinência ou se ocorrerem sintomas de abstinência. A dose não pode ser ajustada cortando-se o sistema. Não foram avaliados períodos de tratamento total maiores do que 3 meses e doses acima de 30 cm<sup>2</sup>. O sistema é acondicionado em envelope de alumínio à prova de crianças. Este deve ser cortado com tesoura na linha tracejada para que seja retirado o sistema de Nicotinell TTS. Após a remoção da película metálica, Nicotinell TTS deve ser imediatamente aplicado sobre uma área limpa e seca da pele intacta do tronco ou da porção superior dos braços. O sistema deve ser pressionado na posição por 10 a 20 segundos com a palma da mão. Deve ser escolhido um local diferente de aplicação a cada dia. A mesma área somente deverá ser utilizada após um intervalo de vários dias. A segurança e a eficácia do sistema em indivíduos abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas. A experiência de uso do Nicotinell TTS em fumantes com idade superior a 65 anos é limitada. Nicotinell TTS não parece apresentar problemas de segurança nesse grupo etário.

### **SUPERDOSE**

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

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

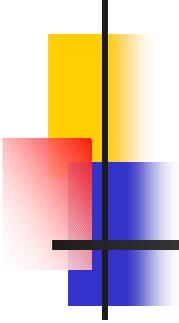
#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

#### Laboratórios Biosintética Ltda.

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





# FEMADE TECNOLOGIA

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

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

Médica

Ensino

Financeira

Comercial



Qualquer dúvida na utilização  
Deste produto favor contactar-nos

Telefone: 556-2149

556-3671

557-3815

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

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

**Solicite uma visita para demonstração**