

metildopa ou menos. A inversão do Coombs positivo ocorre dentro de semanas ou meses após a interrupção do medicamento.  
Se houver necessidade de transfusão, o prévio conhecimento da reação de Coombs positiva ajudará na avaliação da prova cruzada. Pacientes com teste de Coombs positivo, por ocasião da prova cruzada, podem apresentar incompatibilidade na prova cruzada menor. Quando isto ocorre, realizar-se teste de Coombs indireto. Se este for negativo, pode realizar-se a transfusão com esse sangue, bastando seja ele compatível na prova cruzada maior. Contudo, se o teste for positivo, a conveniência da transfusão com sangue compatível na prova cruzada maior deve ser determinada por hematologista ou perito em problemas transfusionais.

#### Posologia

##### Adultos

A posologia usual de início de metildopa é de 250 mg duas ou três vezes por dia nas primeiras 48 horas. A seguir, a posologia diária pode ser aumentada ou diminuída, preferivelmente a intervalos de pelo menos dois dias, até obter-se resposta adequada. A máxima posologia diária recomendada é de 3 g.

Quando metildopa 500 mg é acrescentado a 50 mg de hidroclorotiazida, os dois agentes podem ser administrados juntos uma vez por dia.

Muitos pacientes apresentam sedação durante dois ou três dias no início do tratamento com metildopa ou quando a dose é aumentada; nesse último caso, portanto, é conveniente fazê-lo primeiramente na dose da noite.

##### Considerações Gerais:

A metildopa é amplamente excretada pelo rim e os pacientes com insuficiência renal podem responder a doses menores. Nos pacientes mais idosos, síncope pode relacionar-se à maior sensibilidade e à vasculopatia aterosclerótica avançada; esse tipo de evento pode ser evitado com a administração de doses mais baixas.

A descontinuação de metildopa é seguida pelo retorno da hipertensão (geralmente em 48 horas), que não é complicada por efeito rebote da pressão arterial.

O tratamento com metildopa pode ser iniciado na maioria dos pacientes já em tratamento com outros agentes anti-hipertensivos.

A metildopa também pode ser usada concomitantemente com medicamentos à base de diuréticos tiazídicos/poupadores de potássio ou com betabloqueadores. Muitos pacientes podem obter controle da pressão com um comprimido à base de hidroclorotiazida/amilorida e 500 mg de metildopa administrados uma vez ao dia.

Quando se administra a metildopa a pacientes que tomam outros anti-hipertensivos, a dose desses agentes pode requerer ajuste, a fim de facilitar a transição de tratamento; se for necessário suspender a(s) medicação(ões) anti-hipertensiva(s) anteriores, deve-se retirá-las gradualmente.

Se for acrescentada a um esquema anti-hipertensivo, a dose inicial de metildopa deve ser limitada a 500 mg/dia, no máximo, e, quando necessário, aumentada a intervalos não inferiores a 2 dias.

#### Superdosagem

A superdosagem aguda pode produzir hipotensão aguda com outras respostas atribuíveis ao cérebro e a disfunção gastrointestinal (sedação excessiva, fraqueza, bradicardia, vertigem, aturdimento, constipação, distensão, flatulência, diarreia, náusea, vômito). No caso de superdosagem medidas de suporte e sintomáticas devem ser empregadas. Se a ingestão for recente, lavagem gástrica ou emese podem reduzir a absorção. Se a ingestão foi há mais tempo, podem ser feitas infusões para ajudar a promover a excreção urinária. Além disso, a monitorização inclui a atenção especial para frequência e débito cardíaco, volume sanguíneo, balanço eletrolítico, ileo paralítico, função urinária e atividade cerebral. Drogas simpatomiméticas podem ser indicadas. A metildopa é dialisável.

#### Pacientes idosos

A metildopa é largamente excretada pelo rim e os pacientes com insuficiência renal podem responder a doses menores. Síncope, nos pacientes mais idosos, pode relacionar-se à maior sensibilidade e à vasculopatia arteriosclerótica avançada. Isto pode ser evitado com doses mais baixas.

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S. nº 1.0235.0564  
Farm. Resp.: Dr. Ronaldo Caza de Dio  
CRF-SP nº 19.710

#### EMS S/A.

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08  
Bairro Chácara Assay  
Hortolândia/SP – CEP 13186-901  
CNPJ: 57.507.378/0003-65  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

"Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho"

 0800-191914  
www.ems.com.br

089103

# metildopa



#### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos.

Embalagem com 30 comprimidos revestidos de 250 mg.

Embalagem com 30 comprimidos revestidos de 500 mg.

Embalagem fracionável com 60 ou 90 comprimidos revestidos de 250 mg.

Embalagem fracionável com 60 ou 90 comprimidos revestidos de 500 mg.

#### USO ADULTO

##### USO ORAL

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

metildopa.....250 mg  
excipiente\* q.s.p.....1 com. rev.  
\*(edetato dissódico di-hidratado, ácido cítrico, povidona, crospovidona, estearato de magnésio, polímero catiônico do ácido metacrílico, macrogol, dióxido de titânio, corante alumínio laca amarelo crepúsculo, óxido de ferro vermelho, talco, croscarmelose sódica, álcool etílico, álcool isopropílico, acetona, água purificada).

Cada comprimido revestido contém:

metildopa.....500 mg  
excipiente\* q.s.p.....1 com. rev.  
\*(edetato dissódico di-hidratado, ácido cítrico, povidona, crospovidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho, polímero catiônico do ácido metacrílico, dióxido de titânio, corante alumínio laca amarelo crepúsculo, macrogol, talco, álcool etílico, álcool isopropílico, acetona, água purificada).

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

A metildopa é eficaz no controle da hipertensão arterial. Seu início de ação ocorre em aproximadamente duas horas, com ação persistente por até 24 horas.

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em local seco.

Ao adquirir o medicamento confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem do produto.

O número do lote e as datas de validade e fabricação estão impressos na embalagem do produto.

Não utilize medicamento com prazo de validade vencido, pode ser prejudicial à saúde.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informar ao médico se estiver amamentando.

A posologia adequada será determinada pelo médico. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

A interrupção da metildopa é acompanhada de retorno de hipertensão, geralmente dentro de 48 horas, sem que, como complicação, os níveis anteriores sejam ultrapassados.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como sonolência, dor de cabeça e fraqueza (geralmente iniciais e transitórias) e outras reações desagradáveis. Alguns efeitos colaterais podem desaparecer, mesmo com a continuidade do tratamento.

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

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

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

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

##### Características

A metildopa é um pó cristalino branco ou branco amarelado. A sua fórmula molecular é  $C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 11/2 H_2O$  e o seu peso molecular de 238,24.

O seu nome químico é 3-hidroxi- $\alpha$ -metil-sesqui-hidrato. É fracamente solúvel em água, muito fracamente solúvel em álcool; praticamente insolúvel em clorofórmio e éter; facilmente solúvel em ácidos minerais diluídos.

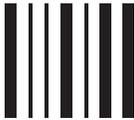
O mecanismo de ação pelo qual a metildopa exerce seu efeito anti-hipertensivo é a estimulação dos receptores alfa-adrenérgicos centrais, mediante seu metabólito, a  $\alpha$ -metil-norepinefrina; dessa forma, inibe a transmissão simpática em direção ao coração, rins e sistema vascular periférico. Diminui também a resistência periférica total com redução mínima da frequência cardíaca e débito cardíaco.

A absorção do trato gastrointestinal é variável, mas a média é aproximadamente 50% e tem uma escassa união as proteínas plasmáticas (menos de 20%).

Atravessa a barreira placentária e é excretada no leite materno.

A sua biodisponibilidade é 50%. O tempo para atingir o efeito máximo é de 4 a 6 horas, em dose única. E para doses múltiplas, de 2 a 3 dias.

BU-523/ LAETUS 232



A meia-vida nos pacientes normais é bifásica (alfa, 1,7 horas, e beta, 7 a 16 horas). Nos pacientes anúricos a fase alfa de 3,6 horas.  
A duração da ação é variável, em relação a dose única é de 12 a 24 horas; e em relação a doses múltiplas é de 24 a 48 horas.  
Sofre biotransformação extensa nos neurônios adrenérgicos centrais, dando  $\alpha$ -metil-norepinefrina, metabólito ativo, e vários outros metabólitos. Posteriormente metaboliza-se no fígado.  
Eliminada principalmente pela urina, 20 a 55% na forma inalterada. A fração não absorvida é excretada inalterada pelas fezes. A depuração é 3,1± 0,9 mL/min/Kg.

#### Indicações

Hipertensão (suave, moderada ou grave).

#### Contraindicações

Hepatopatias ativas, tais como hepatite aguda e cirrose ativa; hipersensibilidade (incluindo distúrbios hepáticos associados a terapia anterior com a metildopa). Estado depressivo grave, feocromocitoma e lactação.

#### Precauções e Advertências

Por ser indutora de hepatite, devem-se realizar mensalmente testes de função hepática durante os primeiros meses de tratamento ou toda vez que sobrevém febre inexplicada; em alguns pacientes a febre ocorre sem envolvimento hepático. O aparecimento de febre deve determinar a interrupção da metildopa.

Raramente ocorreu anemia hemolítica adquirida em associação com a terapia pela metildopa. Se os sintomas clínicos indicarem a possibilidade de anemia, devem ser feitas determinações da hemoglobina e/ou do hematócrito. Se houver anemia deve proceder-se às adequadas provas de laboratório, para determinar se há hemólise. A evidência de anemia hemolítica é indicação para sustar o uso do medicamento. A cessação da metildopa isoladamente ou a iniciação dos esteróides adrenocorticais geralmente suscita pronta remissão da anemia. Raramente, porém, têm ocorrido óbitos.

Raramente verificou-se leucopenia reversível, com efeito primário nos granulócitos. Ao sustar-se o medicamento, o número de granulócitos retornou prontamente ao normal. Raramente tem ocorrido trombocitopenia reversível.

Ocasionalmente ocorreu febre dentro das 3 primeiras semanas de administração de metildopa.

Em alguns casos essa febre tem-se associado a eosinofilia ou anormalidades numa ou mais provas funcionais hepáticas, tais como a da fosfatase alcalina sérica das transaminases séricas (TGO, TGP), da bilirrubina, da floculação da cefalina-colesterol, do tempo de protrombina, e de retenção de bromossulfaleína. Também pode ocorrer icterícia, com ou sem febre, geralmente iniciando-se dentro dos primeiros 2 ou 3 meses de tratamento. Em alguns pacientes esses achados são compatíveis com os de colestase. Têm sido relatados raros casos de necrose hepática fatal. A biópsia do fígado, realizada em vários pacientes com disfunção hepática, mostrou necrose focal microscópica, compatível com hipersensibilidade medicamentosa. Durante as 6 a 12 primeiras semanas de tratamento, ou sempre que venha a ocorrer febre inexplicada, devem ser feitas, a intervalos, provas de função hepática, leucometria e contagem dos glóbulos sanguíneos. Se aparecerem febre, anormalidades nas provas funcionais hepáticas ou icterícia, deve sustar-se o tratamento com a metildopa.

Quando relacionadas com a metildopa, a temperatura e as anormalidades da função hepática têm retorno caracteristicamente ao normal ao suspender-se o uso do medicamento. Esta deve ser utilizada com cautela em pacientes com antecedentes pessoais de doença ou disfunção hepática.

Quando se usa a metildopa em combinação com outros anti-hipertensivos, pode ocorrer potenciação da atividade anti-hipertensiva. Os pacientes devem ser cuidadosamente acompanhados, a fim de se descobrirem reações colaterais ou manifestações inusitadas de idiosincrasia medicamentosa.

Foi relatada uma resposta pressora paradoxal com cloridrato de metildopa intravenoso.

Pode suceder que durante o uso da metildopa o paciente necessita submeter-se a anestésico em doses reduzidas. Se durante a anestesia ocorrer hipotensão, esta em geral poderá ser controlada por vasopressores. Durante o tratamento com a metildopa os receptores adrenérgicos permanecem sensíveis.

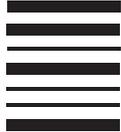
A diálise remove a metildopa; portanto, a hipertensão pode retornar após este processo.

Raramente observam-se movimentos coreoatetóticos durante o tratamento com a metildopa em pacientes com grave doença cerebrovascular bilateral. Se ocorrerem estes movimentos, suspenda-se o tratamento.

#### GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:

A metildopa foi usada sob estreita supervisão clínica e obstétrica no tratamento de hipertensão durante a gravidez. Não houve evidência clínica que a metildopa causasse anormalidades fetais ou que o recém nascido fosse afetado. A metildopa atravessa a barreira placentária e aparece no sangue umbilical e no leite materno. Embora não tenham sido relatados manifestos efeitos teratogênicos, a possibilidade de dano fetal não pode ser excluída e o uso da substância em grávidas, ou em mulheres que podem engravidar ou que estão amamentando os recém nascidos, requer sejam os benefícios previstos pesados contra os possíveis riscos.

EFEITOS NA CAPACIDADE DE OPERAR E DIRIGIR MÁQUINAS:



Possíveis efeitos adversos como tontura e aturdimiento podem afetar a capacidade de alguns pacientes ao dirigir ou operar máquinas.

#### Interações medicamentosas

O uso simultâneo com anticoagulantes derivados da cumarina ou indandiona pode aumentar o efeito anticoagulante destes fármacos. A administração com antidepressivos tricíclicos, analgésicos ou anti-inflamatórios não esteróides (AINE), ou estrogênios e anorexígenos (exceto a fenfluramina), pode diminuir os efeitos anti-hipertensivos da metildopa. O uso com haloperidol pode originar efeitos mentais indesejáveis (desorientação, lentidão dos processos mentais). O uso simultâneo com levodopa pode alterar os efeitos antiparkinsonianos desta; a metildopa pode produzir hiperexcitabilidade em pacientes tratados com inibidores da monoamino-oxidase (MAO). A administração conjunta com aminas vasopressoras simpaticomiméticas pode diminuir o efeito hipotensor da metildopa e potencializar o efeito vasopressor destes medicamentos. A absorção com álcool ou depressores do SNC pode potencializar os efeitos depressores de ambos os fármacos sobre aquele. Finalmente, a metildopa pode aumentar as concentrações séricas de prolactina e interferir com os efeitos da bromocriptina.

Lítio: quando metildopa e lítio são administrados concomitantemente, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado em relação a sintomas de toxicidade por lítio.

Ferro: vários estudos demonstram redução da biodisponibilidade da metildopa quando esta é ingerida com sulfato ferroso ou gluconato ferroso, o que pode afetar adversamente o controle da pressão arterial em pacientes tratados com metildopa.

#### Interações alimentares

A absorção oral não é afetada pela ingestão simultânea de alimentos.

#### Reações adversas

No período inicial do tratamento ou sempre que se aumenta a dose pode ocorrer sedação, geralmente transitória. Cefaleia e astenia podem ser notadas como sintomas iniciais e transitórios.

A metildopa geralmente é bem tolerado; raramente têm ocorrido efeitos colaterais significativos.

Têm sido relatadas as seguintes reações:

**Sistema nervoso central:** sedação (geralmente transitória), cefaleia, astenia, parestesias, parkinsonismo, paralisia de Bell, movimentos coreoatetóticos involuntários. Distúrbios psíquicos compreendendo, pesadelos, redução da acuidade mental e leves psicoses ou depressão, ambas reversíveis. Tontura, aturdimiento e sintomas de insuficiência vascular cerebral (podem ser devidos à redução da pressão arterial).

**Cardiovasculares:** bradicardia, hipersensibilidade prolongada do seio carotídeo, agravação da angina do peito; hipotensão ortostática (reduz a psicologia diária); edema (e aumento de peso) geralmente aliviados pelo uso de diuréticos suspenda o uso da metildopa se o edema progredir ou se aparecerem sinais de insuficiência cardíaca.

**Gastrointestinais:** náusea, vômito, distensão, prisão de ventre, flatulência, diarreia, colite, suave sequidão bucal, língua dolorida ou "preta", pancreatite, sialadenite.

**Hematológicos:** Teste de Coombs positivo, anemia hemolítica, depressão da medula óssea, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia. Testes positivos para anticorpo antinuclear, célula LE, e fator reumatoide.

**Alérgicos:** Febre de origem medicamentosa e anormalidades nas provas funcionais hepáticas, com icterícia e lesão hepatocelular (vide PRECAUÇÕES) síndrome semelhante ao lúpus, miocardite.

**Dermatológicos:** Exantema cutâneo como no eczema ou na erupção liquenoide; necrólise epidérmica tóxica.

**Outros:** entupimento nasal, elevação na ureia nitrogenada do sangue, aumento de volume da mama, ginecomastia, lactação, hiperprolactenemia, amenorreia, impotência, diminuição do líbido, artralgia suave, mialgia.

#### ALTERAÇÃO NOS EXAMES CLÍNICOS LABORATORIAIS:

A metildopa pode interferir na dosagem do ácido úrico urinário pelo método do fosfotungstato, na da creatinina sérica pelo método do picrato alcalino e na da TGO pelo método colorimétrico.

Não há menção de interferência na análise da TGO pelos métodos espectrofotométricos.

Uma vez que a metildopa causa fluorescência em amostras de urina, nos mesmos comprimentos de onda que as catecolaminas, podem relatar-se concentrações falsamente elevadas de catecolaminas urinárias. Isso interfere no diagnóstico de feocromocitoma. É importante tomar-se conhecimento deste fenômeno antes de submeter à cirurgia paciente com possível feocromocitoma. A metildopa não interfere na dosagem do AVM (ácido vanililmandélico) pelos métodos que convertem o AVM em vanilina. A metildopa não se recomenda no tratamento de pacientes com feocromocitoma.

Raramente, quando exposta ao ar após a micção, a urina pode escurecer como resultado da decomposição da metildopa ou de seus metabólitos.

Alguns pacientes em tratamento contínuo com a metildopa desenvolvem teste de Coombs direto positivo. A incidência do teste de Coombs positivo, segundo referências de diversos pesquisadores, oscilou entre 10 e 20%. O teste de Coombs positivo raramente ocorre nos primeiros seis meses de tratamento com a metildopa e, se não se verificar dentro de 12 meses, é improvável que ocorra com a administração continuada. Este fenômeno é dependente da dose, ocorrendo a mais baixa incidência em pacientes que recebem diariamente 1 g de

