



CÂNCER DA LARINGE

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.

Luiz Ubirajaro Sennes, Professor Doutor da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP.

Domingos H. Tsuji, Assistente Doutor da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

José Renato R. Guimarães, Professor Doutor da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP.

INTRODUÇÃO

O carcinoma espino-celular é o tumor que mais freqüentemente acomete a laringe (cerca de 90% dos casos), e restringiremos nossa discussão a ele.

A laringe pode e deve ser dividida em andares quando nos referimos a tumores, pois não só suas manifestações são distintas, como também seu comportamento. Assim, subdividimos a laringe em andar supraglótico, glótico e subglótico.

Embora exista alguma controvérsia na literatura, normalmente o andar glótico é o mais acometido, seguido pelo supraglótico. O subglótico é raramente acometido primariamente.

O diagnóstico preciso da extensão do tumor é fundamental para um tratamento radical e com máxima preservação funcional. Desta forma, utilizamos em nosso Serviço um protocolo de investigação baseado no exame físico, laringoscopia e tomografia computadorizada para um adequado estadiamento e caracterização do mesmo.

LEUCOPLASIAS

São lesões brancas da mucosa que podem acometer qualquer região da laringe, embora sejam mais freqüentes nas pregas vocais. São consideradas pré-malignas, embora a presença de tumor ocorra em menos de 20% dos casos. Representam uma resposta tecidual à agressão repetida, via de regra pelo tabaco, refluxo gastroesofágico e álcool.

Com relação às leucoplasias glóticas, em nosso Serviço preconizamos um minucioso exame laringoscópico com estroboscopia. É importante caracterizarmos sua extensão, relevo, limites e enrijecimento. Nesse aspecto, a estroboscopia representa uma importante arma diagnóstica, pois permite avaliação indireta da profundidade da lesão através do comprometimento da vibração da mucosa da prega vocal pelo acometimento do espaço de Reinke (camada superficial da lâmina própria).

Na ausência de onda mucosa, consideramos que existe acometimento do espaço de Reinke e que a lesão é

fortemente suspeita de malignidade (ver lesões invasivas).

Na presença de onda mucosa, supomos tratar de uma lesão mais superficial, com menos probabilidade de um carcinoma. Deste modo, procuramos identificar e afastar todos os fatores potencialmente agressivos para esta laringe e prescrevemos o uso de beclometasona spray oral (dose: aspiração de 1 jato de 250 mcg 3 vezes ao dia) e vitamina A (dose: 2 cp de 50.000 UI 2 vezes ao dia) durante 3 semanas. Após esse período é realizada nova avaliação:

a) se houver algum grau de regressão, mantemos o tratamento por mais 3 semanas, reduzindo a dose de vitamina A para 100.000 UI diárias. Reavaliamos o paciente a cada 3 semanas até sua regressão completa. Caso o processo de regressão se interrompa, procedemos como abaixo:

b) se não houver regressão da lesão, indicamos sua remoção. Não aconselhamos as biópsias através das pinças flexíveis dos fibroscópios, uma vez que o fragmento obtido é pequeno, pode ser superficial ou pouco representativo, existindo razoável probabilidade de falso negativo. Mesmo sua positividade pode não caracterizar adequadamente o caráter da lesão ("in situ", microinvasivo ou invasivo). Desta forma, preconizamos a retirada de toda lesão através de microcirurgia de laringe (decorticação) e sua fixação em um pedaço de papelão com identificação de seu posicionamento (anterior, medial, superior e profundo). Encaminhamos então a peça para exame anátomo-patológico de toda sua extensão sob congelação. Dessa forma, praticamente anulamos a possibilidade de resultado falso negativo. Caso seja detectada a presença de carcinoma, ampliamos a ressecção por via endoscópica, utilizando bisturi de alta freqüência ou Laser CO₂ (ver tumores invasivos). Na ausência de malignidade, orientamos quanto aos fatores agressores e mantemos beclometasona oral por mais 30 dias em dose menor (aspiração de 1 jato de 250 mcg 2 vezes ao dia), aguardando a reepitelização da prega vocal.

Para leucoplasias localizadas na mucosa de outras regiões da laringe preconizamos tratamento semelhante. Entretanto, pelo fato de geralmente não provocarem

sintomatologia específica e pela impossibilidade de supormos seu grau de invasão profunda, indicamos ressecção cirúrgica mais precocemente, com a retirada da mucosa de revestimento e estudo histológico por congelação.

Uma vez comprovada a presença de tumor maligno, duas modalidades de tratamento devem ser consideradas: a ressecção cirúrgica e a radioterapia. Classicamente, tem ocorrido resistência aos quimioterápicos, mas recentes protocolos de quimioterapia associada à radioterapia têm mostrado resultados promissores. A radioterapia no tratamento dos tumores laringeos é um método que procura preservar o órgão e suas funções, entre elas, a qualidade vocal. Oferece curabilidade semelhante à cirurgia nos casos precoces, mas nos avançados, seu controle tem sido menor do que com cirurgia. Nesses casos, o controle é melhor com a associação de radioterapia (com ou sem quimioterapia) após a ressecção cirúrgica.

Para definirmos o tratamento é fundamental o adequado estadiamento da lesão. Consideramos que os dados fornecidos pela laringoscopia e pela tomografia computadorizada sejam suficientes para uma precisa caracterização do tumor primário e das drenagens cervicais (ver tratamento dos linfonodos cervicais). Ainda realizamos rotineiramente radiografia de tórax e pan-endoscopia para pesquisa de metástase à distância e de um segundo tumor primário.

TUMOR PRIMÁRIO

Com relação ao tratamento do tumor primário, dividimos os tumores em carcinoma "in situ" e micro-invasivo, tumor precoce (T1 e T2) e tumor avançado (T3 e T4).

CARCINOMA "IN-SITU" E MICRO-INVASIVO

São as formas mais precoces do carcinoma epitelial, caracterizando-se por não acometer a membrana basal do epitélio (carcinoma "in-situ") ou acometer sem ultrapassar a membrana basal (micro-invasivo). No tratamento cirúrgico dessas lesões a ressecção isolada da mucosa acometida já é adequada, preservando-se os tecidos profundos adjacentes. Na prega vocal, o procedimento indicado nesses tumores superficiais é a decorticação da mesma, onde a mucosa é retirada até o plano do espaço de Reinke. A utilização do laser acoplado ao microscópio cirúrgico é de grande utilidade nestes casos. É importante salientar que toda a peça deve ser encaminhada para análise histológica (se possível através de congelação durante o ato operatório), na procura de algum sítio de lesão invasiva, para que se possa programar uma ressecção adequada. Após a ressecção evitamos a aproximação da mucosa, aguardando a reepitelização local por segunda intenção, o que facilita na identificação de recidivas. Reavaliamos o paciente com laringoscopias a cada mês durante os 3 primeiros meses, a cada 3 meses nos 2 primeiros anos e a cada 6 meses até completar 5 anos de tratamento. Caso surja qualquer nova evidência de tumor, indicamos sua remoção.

Alguns autores preconizam a realização de biópsia da lesão por endoscopia, ao invés de retirá-la. No caso de detectar um carcinoma "in-situ" ou micro-invasivo, indicam radioterapia em doses moderadas em substituição à ressecção cirúrgica local. Esse tratamento resulta em con-

trole semelhante à ressecção cirúrgica, com resultados funcionais superiores (principalmente com relação à qualidade vocal). Entretanto, existe uma agressão biológica considerável em um território geralmente mais extenso do que a lesão. Ainda, pode existir um sítio de carcinoma invasivo não detectado pela biópsia, e a dose radioterápica pode ser insuficiente. Também questiona-se a possibilidade da transformação para um carcinoma invasivo induzido pela radiação. Desta forma, nossa opção tem sido pelo tratamento cirúrgico (ressecção local), mesmo em lesões extensas e com múltiplos focos. Mesmo na falha do tratamento inicial, temos preferido nova ressecção, reservando a radioterapia a casos de difícil controle ou em pacientes sem condições cirúrgicas.

CARCINOMA INVASIVO INICIAL (T1 E T2):

No tratamento dos carcinomas invasivos são necessários tratamentos mais agressivos do que para as lesões superficiais.

Radioterapia: Mais uma vez, a radioterapia em doses *plenas* apresenta curabilidade semelhante à cirurgia e, por oferecer boa qualidade vocal, tem sido o tratamento de escolha por alguns autores. Entretanto, deve-se lembrar que nas lesões com acometimento da comissura anterior ou diminuição da mobilidade da prega vocal, o controle radioterápico tem se mostrado inferior à cirurgia. Ainda, o diagnóstico da recidiva pós-radioterapia muitas vezes é tardio, seja por edema persistente ou por dificuldade de interpretação das biópsias, sendo que em alguns casos perde-se o momento adequado para realização de uma cirurgia parcial. Deste modo, o tratamento que inicialmente pretendia preservar a voz pode culminar com a ressecção total da laringe.

Em nosso Serviço sempre oferecemos as duas possibilidades de tratamento para o paciente, porém damos preferência para o tratamento cirúrgico, exceto para pacientes muito idosos, com condições clínicas precárias ou em tumores que, embora precoces, apresentem peculiaridades que impeçam as ressecções parciais da laringe.

Laringectomias Parciais: As laringectomias parciais, quando corretamente indicadas, oferecem controle oncológico local semelhante à ressecção total da laringe. Embora ofereçam qualidade vocal inferior à radioterapia, oferecem a preservação da voz laringea com maior segurança, uma vez que temos a peça cirúrgica para ser estudada e ainda possibilita o uso da radioterapia como opção para recidivas.

As ressecções parciais da laringe baseiam-se nas barreiras anatômicas e embriológicas da laringe, sendo distintas para os tumores supraglóticos (laringectomias parciais horizontais) e glóticos (parciais verticais):

- Tumores Supraglóticos:

Devido à origem embriológica distinta das estruturas supraglóticas (3° e 4° arcos) e glóticas/subglóticas (5° e 6° arcos), o tumor supraglótico invade tardiamente as pregas vocais. Quando o faz, é considerado um tumor avançado devido ao acometimento do espaço paraglótico. Deste modo, em tumores precoces é possível a ressecção das estruturas supraglóticas preservando-se a glote e subglote.

Em nosso Serviço, indicamos a laringectomia

supraglótica clássica para os tumores precoces dessas estruturas. Entretanto, atualmente, com a aquisição do bisturi de alta frequência e do laser cirúrgico (CO₂), temos dado preferência às ressecções endoscópicas (epiglottectomia, ressecção de banda ventricular, etc) com controle histológico das margens cirúrgicas por congelação. São ressecções mais econômicas que propiciam uma reabilitação mais fácil para o paciente.

Na ressecção clássica, os pacientes apresentam certo grau de aspiração e dificuldade inicial de deglutição, pois perdem grande parte das estruturas esfinterianas da laringe. Na reconstrução da faringe procuramos retroposicionar a base da língua para cobrir ao máximo a fenda glótica, procurando desviar posteriormente o bolo alimentar, tentando evitar aspiração excessiva. Também é importante considerar as condições físicas do paciente no pré-operatório para tal indicação, pois não devem apresentar restrições cárdio-respiratórias. Via de regra os pacientes voltam a apresentar as funções normais da laringe (deglutição, respiração e fonação).

Com as cirurgias endoscópicas temos conseguido reduzir a perda dessas estruturas, minimizando os riscos de aspiração.

- Tumores Glóticos:

As barreiras anatómicas da glote (espaço de Reinke, ligamento e músculo vocal), permitem ressecções parciais verticais da laringe, pois os tumores tendem a manter-se ipsilaterais. Deste modo, nos tumores glóticos precoces é possível a ressecção das estruturas de uma hemilaringe (com ou sem a cartilagem tireóide), reconstruindo a porção ressecada com músculo ou retalho miocutâneo. Esses pacientes recuperam as funções laríngeas como respiração e deglutição normais, além de qualidade vocal bastante aceitável. Muitas são as variações das laringectomias parciais verticais:

Tumor restrito a uma prega vocal (T1a): Muitos autores preconizam a radioterapia como o tratamento de escolha por oferecer melhor qualidade vocal. Como já referimos, temos dado preferência ao tratamento cirúrgico. Classicamente indicávamos a cordectomia por laringofissura, ressecando-se toda a prega vocal (da comissura anterior ao processo vocal) incluindo o pericôndrio interno da cartilagem tireóide. No mesmo tempo realizávamos o deslocamento inferior da banda ventricular ("displacement") posicionando-a no mesmo nível da prega vocal contralateral, o que oferecia boa qualidade vocal. Devido à laringofissura, era necessária a realização de traqueostomia, ocluída após cerca de 10 dias.

Atualmente, entretanto, com a aquisição do bisturi de alta frequência e do laser CO₂, temos indicado a cordectomia endoscópica com controle das margens cirúrgicas com congelação. Embora dispense a realização da traqueostomia e permita a recuperação mais rápida do paciente, a qualidade vocal é mais pobre do que a cordectomia por laringofissura e reconstrução com banda ventricular. Do ponto de vista oncológico, a cicatrização por segunda intenção do leito cirúrgico permite a detecção mais precoce de possíveis recidivas. Nesse processo cicatricial existe a formação de uma nova "prega vocal" fibrótica, que auxilia o fechamento glótico e a produção de voz, embora com qualidade moderada.

Tumor restrito à prega vocal, acometendo comissura anterior (T1b): São casos em que a radioterapia tende a ter resultados pouco piores e mais uma vez temos preferido a cirurgia. Nesses casos, indicamos a cordectomia fronto-lateral com ressecção da prega vocal e comissura anterior aderida à porção anterior e medial da cartilagem tireóide (quilha da cartilagem tireóide). Esse cuidado sempre deve ser tomado devido ao risco de invasão do ligamento da comissura anterior, que acaba por favorecer a invasão cartilaginosa, transformando esse tumor em avançado (T4). Na radioterapia não temos acesso à peça cirúrgica e essa invasão pode ser sub-diagnosticada.

Não recomendamos a ressecção endoscópica nesses pacientes devido à necessidade de ressecção da comissura anterior. Alguns autores preconizam uma pequena incisão externa a esse nível, permitindo a ressecção endoscópica da prega vocal, associada à ressecção externa da comissura anterior. Ainda não temos experiência com essa cirurgia, mas ela nos parece adequada.

Tumor de prega vocal, estendendo-se para sub ou supraglote ou com parestia de prega vocal (T2): Nesses tumores, acreditamos que já exista um acometimento mais profundo das estruturas da prega vocal, sendo insuficiente a margem cirúrgica ao nível do pericôndrio interno. Desta forma, preconizamos a realização das hemilaringectomias, que incluem a ressecção da prega vocal e banda ventricular aderidas à cartilagem tireóide ipsilateral. Preservamos o pericôndrio externo aderido aos músculos pré-laríngeos, que passará a ser a parede lateral da laringe. Nessa cirurgia pode-se incluir a comissura anterior e/ou a aritenóide ipsilateral, quando acometidas. Nesses casos também não indicamos a ressecção endoscópica, embora alguns autores a realizem.

CARCINOMA INVASIVO AVANÇADO COM PARALISIA DE PREGA VOCAL (T3 E T4):

No tumor laríngeo avançado (T3 e T4) é fundamental o exame da mobilidade das pregas vocais, que deve ser realizado sem qualquer tipo de sedação. A fixação da prega vocal denota tumor avançado para qualquer dos andares laríngeos (no supraglótico, também são consideradas outras características). A fixação da prega vocal sugere uma invasão profunda do tumor, com acometimento do espaço paraglótico, que por não oferecer resistência ao crescimento tumoral, favorece o acometimento do pericôndrio e cartilagens, além do escape para fora dos limites laríngeos.

Radioterapia: No carcinoma laríngeo avançado, o controle oncológico com radioterapia exclusiva é inferior ao controle cirúrgico. Entretanto, alguns protocolos de preservação de órgão que utilizam associação entre quimioterapia e radioterapia têm demonstrado resultados promissores, com sobrevida semelhante à ressecção cirúrgica e com qualidade de vida superior pela preservação do órgão. Infelizmente, esses resultados ainda são preliminares, e os protocolos, experimentais.

Laringectomia: No carcinoma laríngeo avançado as ressecções conservadoras possuem indicações bastante restritas. A paralisia de prega vocal denota o acometimento do espaço paraglótico, que se estende desde a supraglote até a glote. Essa invasão inviabiliza as

laringectomias horizontais (que seccionam a laringe a nível do ventrículo) e verticais (que seccionam a laringe a nível da cricóide), salvo exceções. Os tratamentos endoscópicos desses tumores estão sendo preconizados por alguns autores, mas ainda existe muita controvérsia sobre sua indicação. Desta forma, o tratamento clássico para esses tumores é a laringectomia total, com reabilitação através da voz esofágica.

Em nosso Serviço, temos preconizado a laringectomia total com a criação de uma fístula tráqueo-esofágica ocluída por uma válvula unidirecional. Esse recurso permite ao paciente a produção de uma voz esofágica, utilizando-se o ar proveniente dos pulmões, com reabilitação mais simples e tempo de fonação muito superior. Entretanto, essas próteses tem uma durabilidade variando entre 3 e 9 meses, requerendo trocas frequentes e custos adicionais. A laringectomia sub total ("near-total") é uma cirurgia que também remove o espaço paraglótico, necessita de traqueostomia definitiva para respiração, mas resulta em uma fístula ativa natural entre a traquéia e a hipofaringe. Tem se mostrado segura oncológica e dispensa o uso de uma prótese, oferecendo uma voz de hipofaringe que utiliza o ar proveniente dos pulmões. É uma opção muito adequada, mas não temos experiência em nosso Serviço.

Nos tumores avançados pode ser necessária a radioterapia complementar pós-operatória, estando indicada quando o exame anátomo-patológico evidencia margem cirúrgica comprometida, invasão perineural e/ou perivascular, invasão de cartilagem, ou acometimento extra-laríngeo.

TRATAMENTO DOS LINFONODOS CERVICAIS

Existem outras particularidades quanto aos tumores originados nos diferentes segmentos da laringe. A glote apresenta uma drenagem linfática muito pobre e ipsilateral, sendo pouco frequente as metástases linfonodais dos tumores dessa região. Quando ocorrem, estão associadas aos tumores avançados (T3 e T4) e são geralmente ipsilaterais. A supraglote, por outro lado, apresenta uma drenagem linfática exuberante e bilateral. Mesmo tumores precoces apresentam significativa incidência de metástases linfonodais, bilateralmente. A subglote apresenta drenagem linfática para a região cricótireoideia e para as cadeias paratraqueais, bilateralmente. Metástases sub diagnosticadas para essas regiões são responsáveis por altas taxas de recidiva tumoral peri-traqueostoma.

Sempre pesquisamos a presença de linfadenomegalia cervical nos pacientes portadores de carcinoma de laringe. Realizamos sempre a palpação cervical e complementamos com tomografia computadorizada.

Pescoço positivo: A presença de um linfonodo alterado é considerada uma metástase regional até que se prove o contrário. A biópsia excisional do nódulo é contra-indicada, uma vez que rompe as barreiras do linfonodo, reduzindo em cerca de 50% a sobrevida do paciente. A única violação do nódulo permitida é a biópsia aspirativa por punção com agulha fina. Se positiva para células ma-

lignas, confirma a hipótese de metástase, mas sua negatividade não a afasta.

De qualquer modo, a detecção de um linfonodo alterado requer o tratamento cervical, seja por radioterapia ou cirurgia. Mais uma vez preferimos a cirurgia, uma vez que permite uma análise detalhada do número e nível de acometimento dos linfonodos. O tratamento preconizado para o pescoço positivo é o esvaziamento cervical radical (todos os níveis) podendo-se preservar a veia jugular, o nervo espinal e/ou o músculo esternocleidomastóideo caso não estejam acometidos (esvaziamento cervical radical modificado).

Pescoço negativo: Com relação ao tratamento do pescoço sem metástase clínica ou radiológica detectável, temos que levar em conta o risco da presença de micrometástases (metástase oculta), que irão comprometer a sobrevida do paciente. O tratamento eletivo do pescoço com radioterapia ou cirurgia (esvaziamento cervical seletivo) é efetivo na esterilização das metástases ocultas, entretanto somente estão indicados para os tumores que apresentam risco maior que cerca de 15% de apresentá-las. Mais uma vez temos preferido a cirurgia, que oferece estadiamento mais adequado e permite reservar a radioterapia para recidivas. Desta forma, quando indicados, preconizamos a realização do esvaziamento cervical seletivo lateral, que remove somente os linfonodos da cadeia jugular (superiores, médios e inferiores) que são os mais frequentemente acometidos pelo câncer da laringe (níveis II, III e IV).

Mais uma vez temos de considerar separadamente os tumores do andar supraglótico, glótico e subglótico com relação ao tratamento eletivo dos linfonodos cervicais:

Carcinoma glótico: Os tumores glóticos T1 e T2 apresentam baixa taxa de metastatização (menos de 10%), enquanto o T3 apresenta cerca de 15% e o T4, cerca de 40%, quase que exclusivamente unilateral. Deste modo, indicamos o tratamento ipsilateral eletivo do pescoço somente nos tumores glóticos T3 e T4.

Carcinoma Supraglótico: Os tumores supraglóticos apresentam alta taxa de metastatização ipsi e contralateral. Os tumores T1 e T2 apresentam entre 20 e 40% de micrometástases, os T3 cerca de 55% e os T4, cerca de 65%. Deste modo, indicamos o tratamento eletivo do pescoço bilateralmente como procedimento de rotina nos tumores supraglóticos, mesmo iniciais (exceto no T1 de epiglote).

Carcinoma subglótico: A metastatização destes tumores ocorre primariamente para os nódulos paratraqueais. Na ausência de metástase palpável, indicamos o esvaziamento do compartimento central do pescoço, removendo os linfonodos paratraqueais juntamente com o istmo e o lobo tireoideano ipsilateral à lesão.

SEGUIMENTO

O seguimento dos pacientes portadores de carcinoma laríngeo deve ser prolongado, na procura de algum sinal de recidiva (local, regional ou à distância) ou de um segundo tumor primário.

BIBLIOGRAFIA

Como o carcinoma espino-celular é um tumor agressivo, suas recidivas são normalmente precoces, ocorrendo em sua maioria nos primeiros 2 anos após o tratamento. Entretanto, podem ocorrer tardiamente em até cerca de 5 anos. Quando ocorrem após esse período, normalmente são consideradas como um novo tumor primário.

Deste modo, o protocolo de seguimento adotado pela maioria dos autores é de um seguimento trimestral durante os primeiros 2 ou 3 anos, semestral no 3º, 4º e 5º ano, e anual mais tardiamente.

- Silverberg E et al: Cancer statistics, 1990. CA 40:9, 1990
 Wynder EL et al: Environmental factors in cancer of the larynx: a second look. Cancer 38:1591, 1976
 Parkin DM et al, editors: Cancer incidence in five continents, Vol VI, Lyon, 1992, IARC Scientific Publ No 120
 Rothman HJ et al, Epidemiology of laryngeal cancer. Epidemiol Rev 2:195, 1980
 Flanders LUD e Rothman HJ: Interaction of alcohol and tobacco in laryngeal cancer. Am J Epidemiol 115:371, 1982
 Cortesina G et al: Report of an international workshop on perspectives on secondary prevention of laryngeal cancer. Eur J Cancer 29A:1348, 1993

CURSOS QUE APRESENTAM VAGAS DISPONÍVEIS

Curso Prático de Dissecção do Osso Temporal
21 a 24 de Julho
01 a 04 de Dezembro

Curso Teórico - Prático de Dissecção de Laringe Voltada para Fonocirurgia
27 a 29 de Agosto

Curso Intensivo de Cirurgia Endoscópica Funcional dos Seios Paranasais
14 e 15 de Agosto
23 e 24 de Outubro

Orelhão 98 - Módulo II:
1 Curso Internacional de Zumbido
8 e 9 de Setembro

Informações e descontos com Mariza na Fundação Otorrinolaringologia
Telefone: (011) 3068-9855

DIMETAPP*

Descongestionante nasal por via oral, anti-histamínico. **APRESENTAÇÕES:** Dimetapp* Gotas Pediátricas: frasco contendo 20 ml e conta-gotas. Dimetapp* Elixir: frasco contendo 120 ml. Dimetapp* Comprimidos: cartucho contendo 24 comprimidos. Dimetapp* AP Drágeas AÇÃO PROLONGADA: cartucho contendo 12 drágeas. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO. FÓRMULA:** Cada ml de Gotas Pediátricas contém: 2 mg de Maleato de Bromofeniramina, 2,5 mg de Cloridrato de Fenilefrina, 5 mg de Cloridrato de Fenilpropanolamina. Cada 5 ml de Elixir contém: 4 mg de Maleato de Bromofeniramina, 5 mg de Cloridrato de Fenilefrina, 5 mg de Cloridrato de Fenilpropanolamina. Cada Comprimido contém: 4 mg de Maleato de Bromofeniramina, 5 mg de Cloridrato de Fenilefrina, 5 mg de Cloridrato de Fenilpropanolamina. Cada Drágea de AÇÃO PROLONGADA contém: 12 mg de Maleato de Bromofeniramina, 15 mg de Cloridrato de Fenilefrina, 15 mg de Cloridrato de Fenilpropanolamina. **FORMAÇÃO TÉCNICA:** Dimetapp* associa em sua composição uma substância de ação anti-histamínica e Maleato de Bromofeniramina das aminas simpaticomiméticas Cloridrato de Fenilefrina e Cloridrato de Fenilpropanolamina. Os anti-histamínicos utilizados para tratamento de processos alérgicos, como no caso da bromofeniramina, agem por mecanismo competitivo com a histamina nos receptores H₁ das células efectoras. Elas podem prevenir, mas não reverter, as respostas mediadas pela histamina isolada. A ação anticolinérgica da maioria dos anti-histamínicos promove um efeito secante da mucosa nasal. As aminas simpaticomiméticas agem sobre os receptores alfa-adrenérgicos na mucosa do trato respiratório produzindo vasoconstricção, a qual reduz temporariamente o edema associado a inflamação das membranas mucosas que revestem os condutos nasais. O Cloridrato de Fenilefrina é utilizado como descongestionante nasal. O Cloridrato de Fenilpropanolamina é uma amina simpaticomimética e suas propriedades são semelhantes as da Efedrina, sendo mais ativo como vasoconstritor com menor estímulo do Sistema Nervoso Central. Este tipo de medicação vem sendo utilizada no tratamento das manifestações alérgicas e da congestão nasal que ocorrem no resfriado comum e outras infecções respiratórias. Dimetapp* AP, em forma de drágea de ação prolongada, é indicado quando se deseja um efeito duradouro por um período de 10 a 12 h. **INDICAÇÕES:** Dimetapp* é indicado para o alívio temporário da congestão nasal nas manifestações alérgicas do sistema respiratório superior, tais como: resfriado comum, alergias sazonais, sinusite e rinite. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Dimetapp* é contra-indicado a pessoas hipersensíveis aos componentes da fórmula, hipertensão grave e problema artério-coronariano e em pessoas em terapia com Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO). Dimetapp* não deve ser usado no primeiro trimestre de gravidez. **EFEITOS COLATERAIS:** Apesar de raros, e geralmente em casos de superdosagem, podem ocorrer: discrasias sanguíneas, taquicardia ou taquiarritmia, episódios psicóticos (geralmente associados com história prévia de problemas psiquiátricos). Dimetapp* pode causar sonolência, dependendo da suscetibilidade individual de cada paciente. Podem ocorrer tontura, náuseas, vômitos, dor de cabeça, ansiedade, insônia, dificuldade ou dor ao urinar, perda de apetite e secura da boca. **ADVERTÊNCIAS:** Pacientes com as seguintes condições são advertidos para que não usem este produto, exceto sob orientação médica: asma, problemas pulmonares crônicos, enfisema, dificuldade respiratória, hipertensão, problemas cardíacos, diabetes, distúrbios da tireóide, glaucoma ou dificuldade em urinar devido ao aumento da glândula prostática. Este produto pode causar sonolência, álcool, sedativos e tranquilizantes podem aumentar este efeito, motivo pelo qual os pacientes devem ser orientados para não fazer uso dos mesmos enquanto estiverem tomando este produto, exceto sob orientação médica. Deve-se ter cuidado ao dirigir veículos motorizados ou operar máquinas. Pode causar excitabilidade, especialmente em crianças. Os pacientes devem ser advertidos para não excederem as dosagens recomendadas, porque altas doses podem provocar nervosismo, tontura ou insônia. Devem também ser advertidos para não tomar este produto por mais de 7 dias (caso os sintomas não desapareçam ou estejam acompanhados de febre, deve-se retornar ao médico). **PRECAUÇÕES:** Como com todo medicamento, mulheres grávidas ou em fase de amamentação devem procurar orientação médica antes de usar este produto. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Com Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO) pode produzir crise hipertensiva. Certos agentes anti-hipertensivos podem ter seus efeitos diminuídos. **INTERFERÊNCIA EM EXAMES LABORATORIAIS:** Os anti-histamínicos podem inibir a resposta aos testes cutâneos com extratos de alérgenos, ocasionando, em alguns pacientes, resultados falso-negativos. **POSIOLOGIA:** Dimetapp* Gotas Pediátricas: Crianças de 2 a 6 anos: 2 gotas por quilo de peso, 3 vezes ao dia (1 ml = 20 gotas). **CRANÇAS COM MENOS DE 2 ANOS:** A dosagem deve ser determinada pelo Médico com base no peso, nas condições físicas e outras considerações apropriadas do paciente. Dimetapp* Elixir: adultos e crianças acima de 12 anos: 1 2 a 1 copo-medida (5 a 10 ml), 3 a 4 vezes ao dia; crianças de 6 a 12 anos: 1 2 copo-medida (5 ml), 3 a 4 vezes ao dia. **NÃO EXCEDER 6 DOSES EM 24 HORAS.** Dimetapp* AP Drágeas - Ação Prolongada: Adultos e crianças acima de 12 anos: 1 drágea a cada 12 horas. **NÃO EXCEDER 1 DRÁGEA EM 12 HORAS OU 2 DRÁGEAS EM 24 HORAS. CONDIÇÃO NA SINAL PERDOSAGEM:** Indução ao vômito. Lavagem gástrica com solução de cloreto de sódio 0,45%, no caso de pacientes com dificuldades de vomitar. Tratamento de suporte (terapia de suporte) etc. **REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:** USP Drug Information for the Health Care Professional, 11ª Edição, 1991. Physician's Desk Reference for Non-Prescription Drugs, 12ª Edição, 1991.

MUCOLITIC*

APRESENTAÇÃO E COMPOSIÇÃO: Xarope Adulto - Caixa com frasco com 100 ml. Cada 5 ml contém 250 mg de carboxisteína. Xarope Pediátrico - Caixa com frasco de 100 ml. Cada 5 ml contém 100 mg de carboxisteína. Solução Oral (Gotas Pediátricas) - Caixa com frasco com 20 ml. Cada 1 ml contém 50 mg de carboxisteína. **INDICAÇÕES:** Mucolitic* está indicado em terapia adjuvante como mucolítico e fluidificante das secreções, nas afecções agudas ou crônicas do trato respiratório onde a secreção viscosa e ou abundante de muco seja fator agravante. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Mucolitic* é contra-indicado para pacientes com úlcera péptica ativa ou hipersensibilidade a carboxisteína. **PRECAUÇÕES:** Deve-se ter cautela em pacientes com história de úlcera gástrica ou duodenal. Devido à presença de sacarose em Mucolitic*, Xarope Adulto e Xarope Pediátrico, pacientes diabéticos devem ser cuidadosamente monitorizados. Cada 1 ml de Xarope Adulto contém 549 mg de sacarose, cada 1 ml de Xarope Pediátrico contém 490 mg de sacarose, cada 1 ml de Solução Oral contém 450 mg de sacarose. Precauções de uso em pacientes com asma brônquica e insuficiência respiratória. **Uso durante a gravidez e lactação:** O efeito de Mucolitic* na fertilidade humana não foi estudado adequadamente em animais e em humanos. Mucolitic* não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação, a menos que, a critério médico, os benefícios esperados ultrapassem substancialmente o risco potencial para a criança. **Uso pediátrico:** A segurança e efetividade de Mucolitic* em crianças menores de 1 ano ainda não foram estabelecidas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Mucolitic* não deve ser associado com antiúlceros e ou substâncias atropínicas. **REAÇÕES ADVERSAS:** Náuseas, diarreia, desconforto gástrico, sangramento gastrointestinal e erupções dermatológicas têm ocorrido ocasionalmente. Outros relatos incluem tonturas, insônia, cefaleia, palpitações e hipotensão leve. **POSIOLOGIA:** Crianças com menos de 5 anos de idade (VIDE PRECAUÇÕES) 5 mg por quilograma de peso, 3 vezes ao dia. **MUCOLITIC - solução oral (gotas pediátricas):** 2 gotas por quilograma de peso, 3 vezes ao dia. **MUCOLITIC - Xarope Pediátrico:** 1 2 a 1 copo-medida (5 a 10 ml), 3 vezes ao dia. **MUCOLITIC - Xarope Adulto:** 1 2 a 1 copo-medida (5 a 10 ml), 3 vezes ao dia. **INFORMAÇÕES TÉCNICAS:** A carboxisteína, cujo nome químico é S-(carboximetil)-L-cisteína, é um aminoácido dibásico, de peso molecular 179,2 fórmula molecular C₁₁H₁₅N₃O₆. **FARMACOLOGIA CLÍNICA:** O exato mecanismo de ação da carboxisteína ainda não foi totalmente elucidado, sua ação, no entanto, parece estar associada a regulação da viscosidade das secreções mucosas no trato respiratório. Estudos em animais e em humanos mostram que a carboxisteína altera a síntese das glicoproteínas do muco, aumentando, proporcionalmente, a produção de sialoglicoproteínas. Essas proteínas, por sua vez, melhoram o "clearance" mucociliar, tornando a tosse mais efetiva. A carboxisteína rapidamente absorvida após administração oral. As concentrações séricas máximas são alcançadas entre 1 e 2 horas após a administração e, após uma dose de 5 mg, os valores máximos foram 13 a 16 mg/l. A meia-vida plasmática foi estimada em 1,8 a 2 horas e o volume aparente de distribuição em aproximadamente 60 litros. A carboxisteína parece distribuir-se bem no tecido pulmonar e no muco respiratório, excetando um gliucoconjugado com metabolismo menor. Não há relatos de atividade farmacológica importante destes metabólitos. **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:** 1. Brown, D.I. Carboxysteine Drug Intell Clin Pharm, 1988; 22: 306-8. 2. Medic, H. Radcliffe, P. Effects of drugs on mucus glycoproteins and water in bronchial secretion. J Int Med Res, 1979; 7: 434-42. 3. Puchelt, F. et al. Effect of mucoregulator carboxysteine in patients with chronic bronchitis. Europe J Clin Pharmacol, 1978; 14: 174-84. 4. Edwards, G. et al. S-carboxymethylcysteine in the fluidification of sputum and treatment of chronic airways obstruction. Chest, 1976; 70(4): 506-13. 5. Aylward, M. et al. Clinical evaluation of carboxysteine in the treatment of patients with chronic bronchitis. Clinical Trials Journal, 1985; 22(1): 36-44. 6. Prymer, G. Mucolytic therapy in respiratory tract diseases. A clinical experimental investigation before and after treatment with transthoracic. Therapie der Gegenwart, 1975; 114(8): 125-66.