

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



SOCERJ

EDITOR

PAULO GINEFRA

CONSELHO EDITORIAL

ASTOLFO SERRA
CLAUDIO GIL SOARES DE ARAUJO
DANY DAVID KRUCZAN
EDUARDO BASTOS
EVANDRO TINOCO MESQUITA
MARCIA BUENO CASTIER
MARTHA MARIA SOARES SAAVEDRA
PAULO MOURA
ROBERTO BASSAN

SECRETÁRIA DE REDAÇÃO

SUELI SANTOS SANTANA

A **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (ISSN 0101-0758)** é editada trimestralmente pela SOCERJ, Rua Alcindo Guanabara, 24, Sala 1.601, Cinelândia, CEP. 20031-120, Rio de Janeiro, RJ, Tel.: (021) 262-6831, Fax: 220-7730 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
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,
ISSN 0104-0758

INDEXADA NO INDEX MEDICUS LATINO AMERICANO

**IMPRESSA NO BRASIL - PRINTED IN BRAZIL
TIRAGEM: 9.000 EXEMPLARES**

REVISTA DA SOCERJ - (REV. SOCERJ)

EDITORIAIS

- . INDEXAÇÃO DA REVISTA DA SOCERJ NO INDEX MEDICUS LATINO AMERICANO 58
Paulo Ginefra
- . DEVER CUMPRIDO 59
Francisco Manes Albanesi Filho

TRABALHOS ORIGINAIS - ORIGINAL ARTICLES

- . VALVOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA POR BALÃO. RESULTADOS IMEDIATOS E COMPLICAÇÕES
Percutaneous Mitral Balloon Valvuloplasty. Immediate Results And Complications 61
Edison Sandoval Peixoto, Paulo Sérgio de Oliveira, Mário Salles Netto, Ronaldo A. Villela, Pierre Labrunie, Ivana Picone Borges, Rodrigo T. Sandoval Peixoto, Marisa de Freitas Leal.

São estudados 156 casos com alto grau de sucesso e baixa porcentagem de complicações.

- . IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA INDICAÇÃO PRECOCE DA TERAPÊUTICA ABLATIVA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE E FIBRILAÇÃO ATRIAL COM OU SEM PARADA CARDIORESPIRATÓRIA. 70
Clinica Relevance of Early Indication of Radiofrequency Catheter Ablation in Patients With Wolff-Parkinson-White Syndrome and Atrial Fibrillation with or Without Cardiac Arrest.
Fernando E.S. Cruz Filho, Márcio Fagundes, Sílvia Boghossian, José Carlos Ribeiro, Lutgarde Vanheusden, Paulo Sérgio de Oliveira, Guilherme Fenelon, Humberto Villacorta,, Ivan G. Maia

Os autores chamam a atenção para os casos de WPW com Fibrilação Atrial, nos quais devem ser evitadas drogas de ação exclusiva no Nódulo A-V. Esses casos devem ser encaminhados logo para Ablação Elétrica.

- . O VALOR DA BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ENDOMIOCARDIO-FIBROSE DO VENTRÍCULO ESQUERDO E A CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA APICAL. 78
The Value of Endomyocardial Biopsy in Differential Diagnostic Between Endomyocardial Fibrosis of Left Ventricle and Apical Hypertrophic Cardiomyopathy.
Francisco Manes Albanesi Filho, Marcia Bueno Castier, Jocelino Peregrino Soares, Haroldo José de Matos.

Os autores chamam a atenção para a importância da biópsia endomiocárdica na distinção destas duas entidades.

RELATO DE CASO - CASE REPORT

- . ANEURISMA SUBVALVAR MITRAL EM CRIANÇAS PÓS MENINGITE BACTERIANA 83
Subvalvar Mitral Aneurism in a Child With Bacterial Meningitis
Tatiana Tavares da Silva, Luis Alberto Christiani, Maria Eliane Campos Magalhães, José David A. Diamant, Milton Ary Meier, Ruy de Souza Rocha, Francisco Manes Albanesi Filho.

É relatado um caso raro de aneurisma subvalvar mitral pós meningite bacteriana aguda, complicação de miopericardite investigada por pericardiocentese.

TRABALHO EXPERIMENTAL - EXPERIMENTAL STUDY

ALTERAÇÕES MITOCONDRIAIS E SUBCELULARES TEMPO-DEPENDENTES APÓS BREVE OCLUSÃO CORONARIANA SEGUIDA DE REPERFUSÃO EM CORAÇÃO DE RATO 88

Time-Dependence of Mitochondrial Abnormality and Subcellular Changes after Brief Coronary Occlusion Followed by Reperfusion in Rat Heart.

Rodrigo Siqueira Batista, Luis Eduardo Menezes Quintas, Ana Maria Blanco Martinez, Anderson Domingues Corrêa, Rubem Alberto Storino.

São demonstrados, experimentalmente em corações de ratos alterações mitocondriais que podem ser devidas a trocas iônicas no tecido isquêmico.

NOTICIÁRIO

- . Prêmio "USCAS" - Union de Sociedades de Cardiologia América Del Sur. 92
- . Seminário Internacional sobre desafios da era da informação.
- . Departamento de Arritmias, Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia Clínica da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro - DAECEC
- . Departamento de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da SOCERJ
- . Seção Regional da Baixada Fluminense da SOCERJ.
- . Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro - DAECEC

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

93

SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

DIRETORIA

Presidente: Francisco Manes Albanesi Filho

1º Vice-Presidente: Stans Murad Neto

2º Vice-Presidente: Edson Peralva Barbirato

3º Vice-Presidente: Félix Elias Barros Chalitta

1º Secretário: Salvador Serra

2º Secretário: Cláudia C. Escosteguy

1º Tesoureiro: Pedro Di Marco da Cruz

2º Tesoureiro: Luiz Antonio de A. Campos

Presidente da Comissão Científica: Sérgio E. Kaiser

Presidente Com. Medic. Preventiva e Social: Jorge Gomes

Editor da Revista da SOCERJ: Paulo Ginefra

Conselho Editorial: Astolfo Serra

Claudio Gil Soares de Araújo

Dany David Kruczan

Eduardo Bastos

Evandro Tinoco Mesquita

Márcia Castier

Martha Maria Savedra

Paulo Moura

Roberto Bassan

Conselho Fiscal: Antonio Carlos Worms Till

Odilon Nogueira Barbosa

Renato Cortes Lacerda

Suplentes: Esmeraldi Ferreira

Maria de Lourdes Montedônio Santos

Ricardo Maia Coelho

Comissão Científica: João de Deus e Brito

Jocelino Peregrino Soares

Jorge A. B. Sekeff

José E. Assad

Luiz Augusto de F. Pinheiro

Luiz Maurino Abreu

Marcelo W. Montera

Paulo Dutra

Com. Med. Preventiva e Social: Agnor Suzuki

Altin" Eva Paula Ribeiro

Jorge Alberto S. Martins

Jorge José Abunahman

Ronaldo Martin Levigard

Sebastião Evaldo V. Rosario

Walter Labanca Arantes

Washington A. Maciel

EDITORIAL

Indexação da Revista da SOCERJ no Index Medicus Latino Americano

Ao assumirmos a Direção da Revista da SOCERJ, nossa primeira meta foi submeter ao Conselho Editorial as modificações que nos propunhamos a fazer para melhorar seu aspecto e seu conteúdo.

Assim, foram instituídos sua dimensão para 20 x 28 cm (padrão internacional das revistas médico-científicas), aumento do número de páginas para um mínimo de 42, obrigatoriedade do resumo em inglês na primeira página depois do mesmo em português, adoção das normas para o texto dos trabalhos e das referências bibliográficas segundo as dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia e instituição do índice remissivo no último número de cada volume, além de outros.

A capa atual da Revista foi escolhida em consenso com vários membros do Conselho Editorial e diversos colegas de várias instituições que a julgaram a mais atraente entre todas apresentadas, sendo portanto, a adotada a partir do primeiro número de nossa gestão.

O passo seguinte foi obter a indexação da Revista registrando-a no ISSN - International Standart Serial Number, recebendo o número 0104-0758 e adotando-se a abreviatura oficial de Rev SOCERJ.

Finalmente, em 25.07.94 a Revista da SOCERJ foi indexada na base de Dados - LILACS - Literatura Latino Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, da BIREME, órgão das Organizações Pan-Americana e Mundial da Saúde, desde o seu nº 1, volume I de 1988.

Deste modo, além de obtermos a indexação no Index Latino-Americano, fomos agraciados com a indexação retroativa, isto é, todos os trabalhos publicados na Revista da SOCERJ desde 1988, já estão indexados, o que se deveu aos esforços pessoais do Presidente Albanesi Filho.

Assim, julgamos nossa missão cumprida como Editor da Revista da SOCERJ.

Estamos certos de que a Revista prosseguirá sua ascensão e ganhará ainda maior prestígio no concerto da Cardiologia nacional e internacional.

Paulo Ginefra

Dever Cumprido

Ao concluirmos nosso mandato, podemos afirmar que cumprimos todas as metas estabelecidas e contidas no programa de campanha de nossa equipe, apresentadas aos sócios da SOCERJ em 1992 e referendadas por nossa eleição durante o IX Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro realizado em Nova Friburgo.

Realizamos um trabalho de equipe, onde foi possível restabelecer a Imagem Institucional de nossa Sociedade, passando esta a ser a nossa meta prioritária e permanente.

Foi possível elaborar e aprovar a reforma do Estatuto da Sociedade, modernizando seus artigos e dando maior flexibilidade a sua atuação e a sua integração com o novo Estatuto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Foram criados os dois primeiros Departamentos da Sociedade, o de Arritmias e Eletrofisiologia Cardíaca, e o de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, além da primeira Seção Regional congregando os associados da Baixada Fluminense.

Obtivemos os registros do International Standart Serial Number (ISSN) administrado pelo Instituto Brasileiro de Informação em Ciências e Tecnologia, órgão do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) e da Literatura Latino-Americana e do Caribe de Saúde (LILACS) administrado pelo BIREME/OPAS para a Revista da SOCERJ (REV SOCERJ, ISSN 0104-0758). Nossa publicação teve sua tiragem aumentada de 7.000 para 9.000 exemplares, distribuída aos nosso associados e aos demais cardiologistas do país, mantendo sua periodicidade trimestral, além de números especiais, constituindo o suplemento com os resumos dos trabalhos aprovados para apresentação nos nossos Congressos. Com os registros obtidos, nosso periódico passou a ter maior peso específico na vinculação dos trabalhos de nossos associados, consolidando nossa publicação, já no volume VII, como constante entre as melhores da especialidade.

Foram realizados dois Congressos, o X e o XI na cidade do Rio de Janeiro, sendo ambos de maior afluência (1351 inscritos em 1994) e de maior lucro para nossa instituição. Neles foram apresentados os maiores números de trabalhos científicos (135 em 1993 e 129 em 1994), comparados aos 89 em 1989, 79 em 1990, 72 em 1991 e 110 em 1992. Este fato reflete o retorno do interesse dos nosso associados na entidade, comunicando aos demais colegas suas experiências e aprovando a programação científica apresentada. Nestes dois conclaves oferecemos 17 (dezesete) prêmios que foram conferidos aos melhores trabalhos apresentados (convencionais e murais).

Constituímos a segunda Sociedade Regional, com 22% dos sócios filiados a Sociedade Brasileira de Cardiologia, em 1993 recuperamos nosso prestígio, com aumento significativo da participação do Rio de Janeiro no IL Congresso da SBC. Assim, tivemos 108 trabalhos aprovados entre os 174 (62%) enviados, mantendo o segundo lugar entre o número de trabalhos apresentados (19,2%) e o de participantes na programação científica (85; 20,4%) somente suplantado por São Paulo.

Durante o período a Cardiologia do Rio de Janeiro obteve 8 (oito) prêmios conferidos pelo Funcor/SBC aos melhores trabalhos apresentados em congressos de relevo, um no American College em 1993, três no XVI Congresso Sulamericano de Cardiologia - Quito/Equador em 1993 e quatro no XLIX Congresso Brasileiro de Cardiologia - Belo Horizonte em 1993.

Esta recuperação do prestígio da Cardiologia do Rio de Janeiro, foi fato marcante no período de nossa gestão.

Ao assumirmos a SOCERJ em agosto de 1992, tínhamos um caixa deficitário, e já haviam sido utilizados todos os repasses orçamentários da SBC de 1992, com acúmulo de dívidas e encargos sociais. Fizemos dois congressos e com os lucros obtidos, saldamos as dívidas da SOCERJ, com impostos atrasados (IPTU/FGTS), bem como reformamos a sede (pintura e decoração), adquirimos fax, dois microcomputadores PC-386 com impressoras e demais utensílios que permitiram maior agilização das funções da Sociedade. Neste momento, ao passarmos a gestão à nova Diretoria, estamos deixando em caixa R\$100.000,00 (cem mil reais), além do valor integral do repasse da SBC referente as anuidades de 1994 e até o presente ainda não transferidas para a SOCERJ.

Aumentamos significativamente o número de sócios, foram estimuladas a realização de inúmeras Jornadas, Simpósios e Cursos, entre os Serviços Públicos e Privados do estado, realizamos vários eventos com a comunidade, principalmente na Região Oeste do Município do Rio de Janeiro, e com os Coordenadores de Saúde de Sindicatos e Associações de bairros, além das Semanas do Coração.

Pusemos em execução os mecanismos legais da Sociedade, fazendo realizar Assembléias Gerais Ordinárias nos Congressos, reuniões periódicas do Conselho Fiscal, reunião do Conselho Consultivo, além de termos aprovado na última Assembléia Geral a destinação de um montante específico no lucro do XI Congresso, para constituir o Fundo de Apoio a Pesquisa da SOCERJ.

Assim, foi possível recuperarmos nossa entidade, que agora volta a desfrutar do prestígio, do conceito, da estabilidade financeira e da imagem institucional, partindo para maiores atuações frente aos seus associados e a prestação de serviços aos mesmos. Iniciamos o restabelecimento de sua memória, participando da sua consolidação histórica e/ou na sua recuperação patrimonial, prestes a completar 40 anos, além de termos investido na sua informatização e agilização administrativa.

Gostaríamos de agradecer a todos os membros da Diretoria que nos possibilitaram a obtenção das metas alcançadas, em especial aos Secretários Dr. Salvador Serra e Dra. Cláudia Escosteguy, aos Tesoureiros Dr. Pedro di Marco Cruz e Dr. Luiz Antonio de Almeida Campos, ao presidente da Comissão Científica Dr. Sérgio Kaiser, ao Editor da Revista Dr. Paulo Ginefra e ao presidente da Comissão de Cardiologia Preventiva e Social Dr. Jorge Gomes, que foram incansáveis na obtenção de seus fins. A todos os sócios, membros da Indústria Farmacêutica e Eletro-eletrônica de Equipamentos e as funcionárias Sueli Santana e Regina Anchieta que nos ajudaram para a obtenção dos nossos resultados, a nossa eterna gratidão.

A Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro goza de boa saúde física e financeira, desfrutando de imagem institucional sólida e consistente, ocupando lugar de destaque na Cardiologia brasileira, devendo ser preservada pelas Diretorias subsequentes, para que possamos utilizar uma Sociedade moderna e atuante.

Francisco Manes Albanesi Filho

VALVOPLASTIA MITRAL PERCUTÂNEA POR BALÃO. RESULTADOS IMEDIATOS E COMPLICAÇÕES

Edison C. Sandoval Peixoto, Paulo Sérgio de Oliveira, Mário Salles Netto, Ronaldo A. Villela, Pierre Labrunie, Ivana Picone Borges, Rodrigo T. Sandoval Peixoto, Marisa de Freitas Leal.

Rio de Janeiro

RESUMO

Foram estudados os resultados obtidos em 156 procedimentos de valvoplastia mitral percutânea por balão (VMPB) realizados em 153 pacientes, no período de 6 de julho de 1987 a 31 de maio de 1993.

A idade do grupo foi de $37,62 \pm 13,76$ anos. Foram 126 procedimentos (80,8%) em mulheres (idade média $37,30 \pm 13,00$ anos) e 30 procedimentos (19,2%) em homens (idade média de $38,93 \pm 16,74$ anos) ($p = 0,568181$).

A classe funcional (CF) de NYHA foi II em 12 procedimentos (7,8%), III em 118 (75,6%) e IV em 26 (16,7%). Em 131 procedimentos (84,0%) os pacientes estavam em ritmo sinusal e em 25 (16,0%) estavam em fibrilação atrial. O escore ecocardiográfico variou de 4 a 14 pontos com média $7,7 \pm 1,7$ pontos, entre 4 a 9 pontos situou-se 90,4% dos pacientes.

Foram efetivados com dados pré e pós VMPB, 139 procedimentos e houve sucesso, área valvar mitral (AVM) $1,5 \text{ cm}^2$ pós VMPB, em 131 procedimentos. Quando medida pela ecocardiografia AVM pré VMPB foi de $0,9 \pm 0,2 \text{ cm}^2$ e pós VMPB $1,8 \pm 0,3 \text{ cm}^2$ ($p < 0,000001$) e quando medida por métodos hemodinâmicos foi de $0,9 \pm 0,2 \text{ cm}^2$ pós VMPB ($p < 0,000001$). A pressão pulmonar média caiu de $41 \pm 15 \text{ mmHg}$ para $27 \pm 11 \text{ mmHg}$ pós VMPB ($p < 0,000001$) e o gradiente mitral médio caiu de $22 \pm 7 \text{ mmHg}$ para $6 \pm 5 \text{ mmHg}$ ($p < 0,000001$).

Foram utilizados balão único de 20mm (4 procedimentos), duplo balão (7 procedimentos), balão de Inoue (4 procedimentos) e balão único de baixo perfil (131 procedimentos).

Dos 139 procedimentos pré VMPB, em 121 a valva mitral (VM) era competente e em 18 havia regurgitação mitral (RM) de 1+ em 39, de 3+ em 4 e de 4+ em 1.

Houve complicação em 10 procedimentos, sendo insuficiência mitral grave IM em 5 (3 ou 4+), acidente vascular cerebral (AVC) em 3 e tamponamento cardíaco em 2. Dos 10, 2 evoluíram para óbito, um após tamponamento cardíaco por perfuração de ventrículo esquerdo e outro por descerebração após AVC.

Conclui-se que a VMPB foi um procedimento efetivo, com alto grau de sucesso nos procedimentos efetivados e com baixo percentual de complicações.

Palavras-chaves: valvoplastia mitral percutânea por balão - resultados e complicações. VMPB.

SUMMARY: PERCUTANEOUS MITRAL BALLOON VALVULOPLASTY. IMMEDIATE RESULTS AND COMPLICATIONS

One hundred fifty six percutaneous mitral balloon valvuloplasty (PMBV) procedures in 153 patients from July 6, 1987, to May 31, 1993 were studied. The mean age group was $37,62 \pm 13,76$ years. One hundred twenty six procedures (80,8%) were performed in women (mean age, $37,30 \pm 13,00$ years) and 30 procedures (19,2%) were performed in men (mean age, $38,93 \pm 16,74$ years) ($p = 0,568181$).

The patients were in functional class II (NYHA) in 12 procedures (7,7%), class III in 118 (75,6%) and class IV in 26 (16,7%). The patients were in sinus rhythm in 131 procedures (84,0%) and in atrial fibrillation in 25 (16,0%). The echocardiographic score ranged from 4 to 14 ($7,7 \pm 1,7$). Between 4 and 9 were 90,4% of patients.

We had 139 complete procedures and success, mitral valve area (MVA) $1,5 \text{ cm}^2$ after PMBV in 131 procedures. Echocardiographic MVA before PMBV was $0,9 \pm 0,2 \text{ cm}^2$ and after $1,8 \pm 0,3 \text{ cm}^2$ ($p < 0,000001$). Hemodynamic measures MVA before PMBV was $0,9 \pm 0,2 \text{ cm}^2$ and after was $1,9 \pm 0,3 \text{ cm}^2$ ($p < 0,000001$). Mean pulmonary pressure decreased from $41 \pm 15 \text{ mmHg}$ to $27 \pm 11 \text{ mmHg}$ ($p < 0,000001$) and mitral mean gradient from $22 \pm 7 \text{ mmHg}$ to $6 \pm 5 \text{ mmHg}$ ($p < 0,000001$).

It was used a single 20mm balloon diameter in 4 procedures, double balloon in 7, Inoue balloon in 4 and low profile balloon in 131.

In the 139 complete procedures mitral valve (MV) was competent in 121 and there were 1+ mitral regurgitation (MR) in 18. After PMBV MV was competent in 91 procedures and there were 1+ MR in 39, 2+ in 4, 3+ in 4 and 4+ MR in 1.

There was complication in 10 procedures, severe MR in 5 (3 or 4+), cerebrovascular accident (CVA) in 3 and cardiac tamponade in 2. Two cases went to death by cardiac tamponade after left ventricular perforation and CVA.

It was concluded PMBV was an effective procedure with a high grade of success and low rate of complication.

Key-words: percutaneous mitral balloon valvuloplasty - results and complications PMBV.

Resumo do trabalho apresentado como Tese ao Concurso para Professor Titular de Cardiologia da Universidade Federal Fluminense pelo Dr. Edison C. Sandoval Peixoto.

Endereço para correspondência:

Dr. Edison C. Sandoval Peixoto

Rua Félix da Cunha, 60/1202

20260-300 - Rio de Janeiro

Recebido: 31.05.94

Aceito: 14.06.94

INTRODUÇÃO

Em 1982, Inoue iniciou a técnica de dilatação da valva mitral percutânea por balão⁽¹⁾ no Japão, publicando sua primeira experiência em 1984⁽²⁾. Lock e col⁽³⁾, no ano de 1985, aplicam a técnica a crianças. Na Arábia Saudita, Al Zaibag e col.⁽⁴⁾, em 1986, passam a usar a técnica do duplo balão por via transeptal, para obtenção de maior área valvar mitral após o procedimento. Reifart e col⁽⁵⁾, em 1985, mostraram a possibilidade de dilatar a valva mitral (VM) calcificada através de estudo experimental e, em 1986, Mackay e col⁽⁶⁾ e Palacios e col.⁽⁷⁾ colocaram-na em prática nos Estados Unidos.

Babic e col⁽⁸⁾ descreveram outra técnica de dilatação da VM, onde o fio guia e o cateter balão são introduzidos retrogradamente pela aorta. Entre nós Mossmann e col⁽⁹⁾ e Buchler e col⁽¹⁰⁾, em 1987, descreveram uma nova técnica por via retrógrada.

Entre nós, a valvoplastia mitral transeptal por balão foi descrita pela primeira vez em 1987 por Peixoto⁽¹¹⁾, utilizando um único balão e, logo a seguir, Peixoto⁽¹²⁾ relata a técnica do duplo balão.

No segundo semestre de 1988, Peixoto e col.^(13,14) voltam a relatar o progresso da sua experiência bem como surgem os primeiros relatos de outros autores nacionais, entre eles Magione e col. relatando valvoplastia mitral por balão em grávidas^(15,16).

A técnica da introdução do balão por via transarterial ficou mais ou menos restrita aos relatos iniciais^(8,9,10,17) enquanto a valvoplastia mitral transeptal percutânea por balão (VMPB) é cada vez mais a primeira escolha de tratamento para estenose mitral (EM) grave, sintomática, que não apresenta grande acometimento do aparelho subvalvar mitral ou grande calcificação dos folhetos da valva mitral.

Em 11 anos, o método apresentou um grande desenvolvimento técnico, demonstrou sua eficiência e persistência dos resultados obtidos, passando a anteceder a comissurotomia mitral cirúrgica nos tipos de pacientes citados no parágrafo anterior.

Ainda é possível, em pacientes com maior acometimento mitral (calcificação e comprometimento subvalvar mitral) anteceder a troca valvar, embora nestes casos, o resultado seja, habitualmente, menos satisfatório com possibilidade de mais complicações.

Temos publicado nossa experiência crescente com a VMPB nos anos, que se seguiram, tendo nossa experiência abrangido a técnica do balão convencional, do duplo balão, do balão de Inoue e do balão único de baixo perfil^(18,19,20,21,22,23,24,25,26).

Vamos analisar os resultados obtidos, as complicações ocorridas e a evolução hospitalar.

CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados prospectivamente os resultados

obtidos em 156 procedimentos de VMPB realizados em 153 pacientes, no período de 6 de julho de 1987 a 31 de maio de 1993, sendo uma paciente redilatada.

Foram 126 procedimentos realizados em mulheres e 30 realizados em homens, sendo 124 mulheres e 29 homens. A idade do grupo total foi de $37,6 \pm 13,8$ anos, sendo $37,30 \pm 13,00$ anos para as mulheres e $38,93 \pm 16,74$ anos para os homens, não sendo a diferença significativa ($p = 0,568181$).

Antecedendo os 156 procedimentos os 153 pacientes apresentavam-se em classe funcional (CF) da NYHA de grau II em 12 procedimentos (7,7%), CF III em 118 (75,6%) e CF IV em 26 (16,7%). Os pacientes apresentavam-se em ritmo sinusal em 131 procedimentos (84%) e em fibrilação atrial em 25 (16%). O estudo ecocardiográfico evidenciou escore médio de $7,7 \pm 1,7$ pontos com uma variação de 4 a 14 pontos mas com a maioria situada entre 6 e 8 pontos, representando 75,6% do grupo e entre 4 a 9 pontos situou-se 90,4% da população estudada.

Foram realizados 10 procedimentos (6,4%) no Hospital Central da Polícia Militar, 6 (3,8%) no Hospital da Lagoa, 10 (6,4%) no Cinecor - Pró-Cardíaco e 130 (83,3%) no Cinecor - 4º Centenário.

PROCEDIMENTOS

Em todos os procedimentos realizou-se primeiramente o cateterismo direito e esquerdo através da veia e artéria femorais esquerdas.

Nos 10 primeiros procedimentos utilizou-se o cateterismo de Brockenbrough e agulha de punção septal para atingir o AE através da veia femoral direita. A partir do 11º procedimento utilizou-se a bainha e dilatador de Mullins com a agulha de punção para a passagem do átrio direito (AD) para o AE com exceção de 4 procedimentos feitos pela técnica de Inoue quando utilizou-se apenas o dilatador de Mullins e agulha de punção (procedimentos 17, 18, 20 e 22).

A passagem do AE para o ventrículo esquerdo (VE) foi feita ou tentada com o cateter de Brockenbrough nos 10 primeiros. A partir do 12º procedimento, utilizou-se um cateter tipo Bermiam de marca Arrow com furo terminal para a tentativa ou passagem de AE para VE com exceção dos procedimentos 17, 18, 20 e 22 quando utilizou-se o próprio balão de Inoue.

A dilatação septal foi feita com balões de 6, 7 ou 8 mm com exceção dos 4 procedimentos realizados com a técnica de Inoue quando utilizou-se em dilatador 14F. Com exceção dos procedimentos realizados com a técnica de Inoue, nos demais procedimentos utilizou-se, para a passagem dos balões de dilatação septal e de dilatação da válvula mitral, guias de troca convencionais 0,038 até o procedimento de número 21 e, a partir do procedimento 23, guia de troca "stiff" de valvoplastia

mitral, sendo 0,038 na quase totalidade das vezes e ocasionalmente 0,035.

Foi usado o balão Meditech de 20mm em 4 procedimentos, o balão de Inoue em 4 procedimentos (Figura 1), o duplo balão em 7 procedimentos (Figura 2), sendo balões de 20 ± 15 mm em 3 procedimentos e de 20mm + 18mm em 4 procedimentos e o balão monofoil de baixo perfil em 131 procedimentos (Figura 3), sendo o de 25mm em 7 procedimentos, o de 30mm em 119 e o de 25mm seguido do de 30mm em 5 procedimentos. Em 1 procedimento utilizou-se 1 balão bifoil (19mm + 19mm) mas a dilatação foi completada com 1 balão de baixo perfil de 30mm de diâmetro.

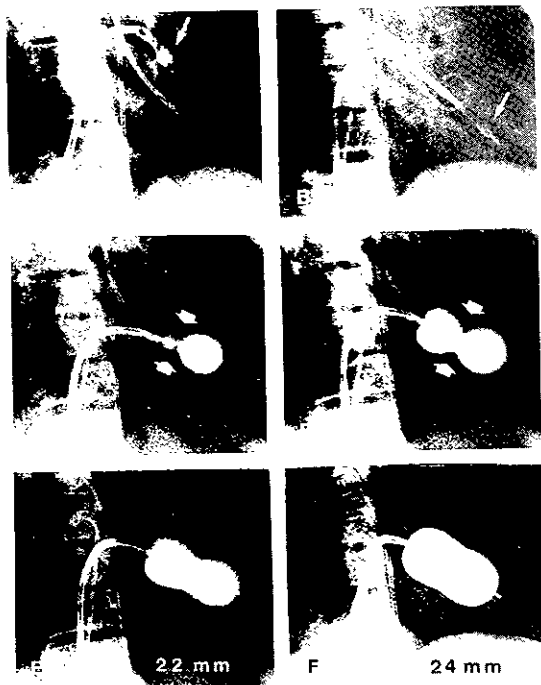


Figura 1 - Técnica de Inoue: A. Balão de Inoue no átrio esquerdo (setas), B. Balão de Inoue no ventrículo esquerdo (setas), C. Estágio inflado e puxado contra a válvula mitral (setas), D. 2º Estágio inflado, E. 3º Estágio inflado com diâmetro de 24mm.

Após a dilatação mitral foi sempre realizada uma ventriculografia esquerda em OAD além de novo cateterismo direito e nova medida dos gradientes entre Ae e VE e capilar pulmonar e VE.

ESTUDO ECOCARDIOGRÁFICO

Todos os pacientes foram submetidos a estudo ecocardiográfico antecedendo o procedimento da VMPB, tendo sido a área valvar medida pela planimetria e pelo doppler ecocardiográfico pelo método do "half pressure time" e foi considerado como variável estudada essa última.

Parte dos pacientes fizeram ecocardiografia trans-

esofágica, que foi sempre realizada quando havia história anterior de episódio em bólico ou suspeita de possibilidade de presença de trombo em AE.

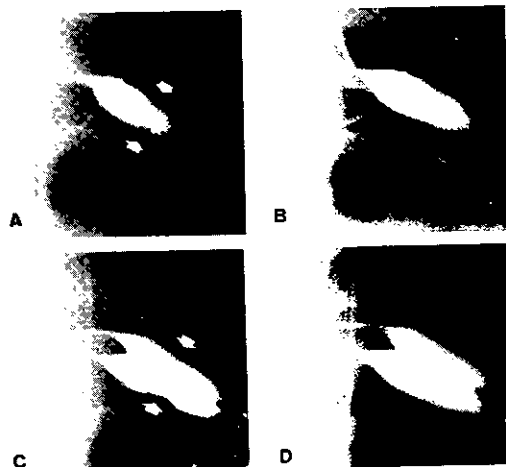


Figura 2 - Técnica do duplo balão: A. Balão de 20mm sendo inflado com marca da válvula mitral (setas), B. Balão de 20mm totalmente inflado, C. Balões de 20 e 15mm sendo inflados com marca da válvula mitral (setas), D. Balões totalmente inflados.

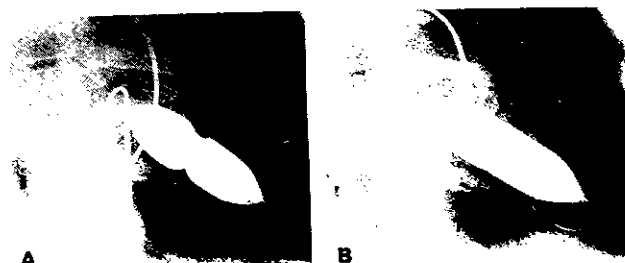


Figura 3 - Técnica do balão monofoil de baixo perfil: A. Balão de 30mm sendo inflado com marca da válvula mitral, B. Balão de 30mm totalmente inflado.

GRADIENTE MITRAL

Foi sempre realizada a medida do gradiente entre AE e VE simultâneo imediatamente antes e imediatamente após a dilatação da valva mitral.

Foram medidos gradientes protodiastólico, mesodiastólico e telediastólico e o gradiente médio pelo método dos 3 pontos como a média aritmética das 3 medidas anteriores⁽²⁷⁾.

ÁREA VALVAR MITRAL

Foi determinada a área valvar mitral pré e pós-dilatação. Determinou-se o débito cardíaco pelo método de Fick⁽²⁸⁾ e, a seguir, utilizou-se a fórmula de Gorlin e Gorlin⁽²⁹⁾ para o cálculo da área valvar mitral.

REGURGITAÇÃO MITRAL

A presença de IM foi graduada segundo o critério semi-quantitativo de Sellers e col.⁽³⁰⁾.

VARIÁVEIS ESTUDADAS

Foram estudados idade, sexo, classe funcional da NYHA pré procedimento, ritmo cardíaco, escore ecocardiográfico da valva mitral, procedimentos efetivados, sucesso do procedimento, área ecocardiográfica (SE) da VM pré e pós-VMPB, pressão pulmonar média pré e pós-VMPB, gradiente médio entre AE e VE pré e pós-VMPB, área hemodinâmica (SH) da VM pré e pós-VMPB, tipo de balão utilizado, RM pré e pós-VMPB, complicações, mortalidade e evolução hospitalar.

BANCO DE DADOS

Foi utilizado um microcomputador PC AT 386 IBM compatível com 3328 Kb de memória, um disco rígido de 81 megas e 2 drives de 1,2 MB e 1,44 MB Cinecor do Hospital 4º Centenário.

Foram utilizados para estruturar o banco de dados os programas "Quattro Pro"⁽³¹⁾ e "EPI-INFO"⁽³²⁾.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizado com a utilização do programa "EPI-INFO"⁽³²⁾, tendo-se determinado a frequência das variáveis qualitativas e numéricas. As variáveis numéricas foram também estudadas através a análise da variância.

RESULTADOS

Procedimentos Efetivados

Foram efetivados 140 procedimentos, entretanto, em apenas 139 procedimentos tivemos dados pré e pós-VMPB pois, em 1 procedimento, houve perfuração de VE após a dilatação, seguida de cirurgia de emergência e óbito.

Sucesso nos Procedimentos Efetivados

Dos 139 procedimentos efetivados completos com medidas pré e pós-VMPB obteve-se sucesso em 131 procedimentos (área valvar mitral pós dilatação $1,5 \text{ cm}^2$). Em 8 procedimentos a área da VM não atingiu esse limite.

Área Valvar Ecocardiográfica (SE) Pré e Pós-VMPB nos Procedimentos Efetivados

A SE pré-VMPB (SEPRE) dos 139 procedimentos efetivados completos foi de $0,9 \pm 0,2 \text{ cm}^2$ e a SE pós-VMPB (SEPOS) dos mesmos procedimentos foi de $1,8 \pm 0,3 \text{ cm}^2$ ($p < 0,000001$). (Tabela 1).

TABELA 1 - Resultados Imediatos da VMPB

	PRÉ-VMPB	PÓS-VMPB	P
Área valvar mitral (cm^2) (ecocardiograma)	$0,09 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,3$	$< 0,000001$
Área valvar mitral (cm^2) (hemodinâmica)	$0,09 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,3$	$< 0,000001$
Pressão pulmonar média (mmHg)	41 ± 15	27 ± 11	$< 0,000001$
Gradiente médio AE-VE (mmHg)	22 ± 7	6 ± 5	$< 0,000001$

AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; VMPB = valvoplastia mitral percutânea por balão.

Pressão Pulmonar Média (PM) Pré e Pós-VMPB nos Procedimentos Efetivados

A PM pré-VMPB (PPREM) dos 139 procedimentos efetivados completos foi de $41 \pm 15 \text{ mmHg}$ e a PM pós-VMPB (PPOS) dos mesmos procedimentos foi de $27 \pm 11 \text{ mmHg}$ ($p < 0,000001$). (Tabela 1).

Gradiente Médio (GM) entre AE e VE e Pós-VMPB nos Procedimentos Efetivados Completos

O Gm pré-VMPB (GPREM) dos 139 pacientes efetivados completos foi de $22 \pm 7 \text{ mmHg}$ e o GM pós-VMPB (GPOS) dos mesmos procedimentos foi de $6 \pm 5 \text{ mmHg}$ ($p < 0,000001$). (Tabela 1).

Área Valvar Hemodinâmica (SH) Pré e Pós-VMPB nos Procedimentos Efetivados Completos.

A SH pré-VMPB (SHPRE) dos 139 pacientes foi de $0,9 \pm 0,2 \text{ cm}^2$ e a SH pós-VMPB (SHPOS) dos mesmos procedimentos foi de $1,9 \pm 0,3 \text{ cm}^2$ ($p < 0,000001$). (Tabela 1).

Regurgitação mitral pré e pós-VMPB nos procedimentos efetivados completos.

No estudo hemodinâmico pré-VMPB, dos 139 procedimentos efetivados completos, em 121 deles a VM era competente e em 18 havia regurgitação de 1+.

Dos 121 procedimentos com VM competente após a VMPB, 84 continuaram competentes, 29 passaram para RM de 1+, 3 passaram para RM de 2+, 4 passaram para RM de 3+ e, finalmente, 1 passou para RM de 4+.

Dos 18 procedimentos com RM pré-VMPB de 1+ após o procedimento, 7 tornaram-se competentes, 10 permaneceram inalterados e 1 passou a RM de 2+.

No total, após a VMPB, havia 91 procedimentos com VM competente, 39 com RM de 1+, 4 com RM de 2+, 4 com RM de 3+ e 1 com RM de 4+ (Gráfico 1).

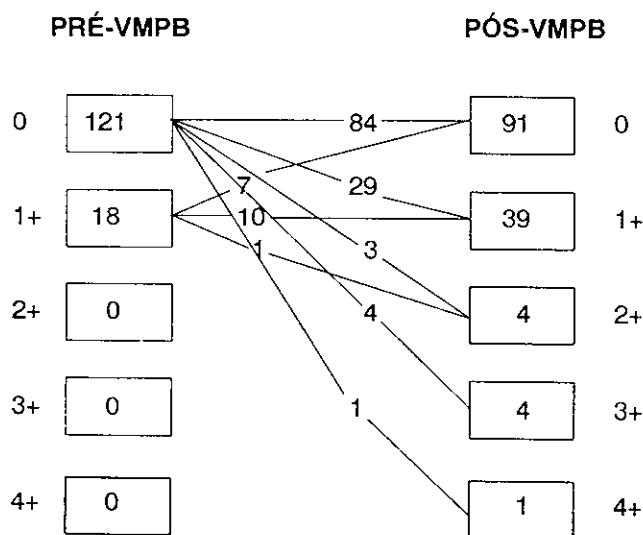


Gráfico 1 - Competência da valva mitral pré e pós valvoplastia mitral percutânea por balão (VMPB) classificada segundo Sellers e col.⁽³⁰⁾.

COMPLICAÇÕES

Ocorreram complicações em 10 pacientes, sendo IM grave em 5 pacientes, acidente vascular cerebral (AVC) em 3 e tamponamento cardíaco em 2.

Nos 5 pacientes em que ocorreu IM grave a mesma foi de 3+ em 4 pacientes e de 4+ em 1 paciente.

Dos 3 episódios de AVC, em 1 paciente houve parestesia de membro superior direito, no segundo hemiplegia esquerda sem alteração de consciência com recuperação parcial da parte motora e, finalmente, o último evoluiu com descerebração e óbito.

Nos 2 episódios de tamponamento um foi resolvido com drenagem do saco pericárdico e o outro enviado a cirurgia de emergência por perfuração de VE, tendo sido feita a sutura do VE mas o paciente evoluiu para óbito.

MORTALIDADE

Ocorreram 2 óbitos nos 156 pacientes, sendo o primeiro por perfuração de VE e tamponamento cardíaco, não

tendo havido êxito na cirurgia de emergência. O segundo ocorreu uma semana após o procedimento, no qual houve AVC com descerebração por provável embolização.

EVOLUÇÃO HOSPITALAR

A evolução hospitalar dos pacientes foi boa ou os pacientes ficaram inalterados exceto o paciente com AVC com descerebração, que evoluiu para óbito e um paciente com IM de 3+ pós-VMPB, que evoluiu com certa instabilidade e veio a fazer edema agudo de pulmão no hospital de origem. Uma paciente com RM de 4+ pós-VMPB veio a descompensar na semana subsequente ao procedimento.

Os outros pacientes com IM não apresentaram descompensação durante a internação mesmo os que vieram a descompensar mais tarde e serem operados. Os pacientes com AVC com alteração motora evoluíram bem com diminuição parcial dos sintomas.

O paciente com tamponamento cardíaco, que foi drenado, evoluiu estável e sem recidiva.

DISCUSSÃO

A idade média do grupo total foi de $37,62 \pm 13,76$ anos e não houve diferença entre os grupos feminino e masculino. A idade dos pacientes variou entre 14 e 75 anos com predomínio de pacientes entre 20 e 49 anos e maior concentração dos mesmos entre 26 e 41 anos. O sexo feminino foi nitidamente predominante (80,8% dos procedimentos) o que era de esperar pois a EM é doença nitidamente predominante entre as mulheres. A classe funcional (CF) pré-VMPB era, em 144 procedimentos (92,3%), III ou IV, sendo 118 (75,6%) em CF III e 26 (16,7%) em CF IV. Apenas em 12 procedimentos (7,7%) foi relatado CF II. Esses dados estão de acordo com a indicação clínica clássica de cirurgia cardíaca na EM grave, por CF, quando é feita para pacientes, que já se apresentam em CF III⁽³³⁾.

Os pacientes em ritmo sinusal foram nitidamente predominantes. Em 131 procedimentos (84%) o ritmo era sinusal e apenas em 25 procedimentos (16%) o ritmo era de fibrilação atrial.

O escore ecocardiográfico foi em média $7,7 \pm 1,7$ pontos, com 82,7% dos pacientes com escore igual ou inferior a 8 que é o grupo com melhor resultado⁽³⁴⁾. Além disso 90,4% dos procedimentos foram realizados em pacientes com escore ecocardiográfico igual inferior a 9. O bom resultado obtido pode estar relacionado a isso, já que pacientes com escore ecocardiográfico superior a 10 são maus candidatos a VMPB⁽³⁵⁾.

Do total de 156 procedimentos foram efetivados 140 procedimentos, ou seja, o balão foi colocado na VM e

inflado. Entretanto, em um deles houve perfuração do VE com tamponamento, cirurgia de emergência e óbito. Assim, na realidade foram efetivados e feito medidas pós dilatação em 139 procedimentos.

Não foram efetivados 16 procedimentos, sendo 8 entre os 20 primeiros procedimentos. Esses 8 procedimentos representam 30,7% do total dos procedimentos não efetivados e 40% dos 20 primeiros procedimentos o que se explica em função da curva de aprendizado do método e do material, que era precário se comparado com o atual, que evoluiu muito e esses achados estão de acordo com a literatura⁽³⁶⁾.

Dos 139 procedimentos efetivados, em 8 não se obteve sucesso, o que é definido como área valvar mitral pós dilatação $1,5 \text{ cm}^2$ ⁽³⁵⁾.

A área valvar mitral medida pelo ecocardiograma ou por método hemodinâmico aumentou significativamente de $0,9 \pm 0,2 \text{ cm}^2$ para $1,8 \pm 0,3 \text{ cm}^2$ quando medida pela ecocardiografia e de $0,9 \pm 0,2$ para $1,9 \pm 0,3 \text{ cm}^2$ quando medida por método hemodinâmico, utilizando a fórmula de Gorlin e Gorlin⁽²⁸⁾. Os resultados obtidos estão de acordo com os resultados mais recentes da literatura, que mostram área valvar mitral pós-VMPB um pouco abaixo de $2,0 \text{ cm}^2$ independentemente da técnica utilizada ^(37,38,39).

O gradiente médio entre AE e VE caiu significativamente de $22 \pm 7 \text{ mmHg}$ para $6 \pm 5 \text{ mmHg}$ pós-VMPB. Também a pressão pulmonar média caiu de forma significativa pós procedimento de $41 \pm 15 \text{ mmHg}$ para $27 \pm 11 \text{ mmHg}$, estando esse achado descrito na literatura⁽³⁴⁾. Utilizamos ao longo dos 6 últimos anos todas as técnicas de VMPB e fomos os primeiros a realizar a VMPB no nosso meio⁽¹¹⁾, dos primeiros a realizar a técnica do duplo balão⁽¹²⁾ e mais uma vez os primeiros a realizar a técnica de Inoue no nosso meio^(22,40), fomos ainda os primeiros a publicar a utilização do balão monofoil de baixo perfil no nosso meio⁽²³⁾, que hoje é a técnica predominante na nossa experiência pessoal⁽⁴¹⁾. Salientamos que a literatura não evidencia diferença de resultados quando se utiliza o balão único ou o duplo balão se as áreas efetivas de dilatação forem similares⁽³⁷⁾. Tanto o balão de Inoue quanto o balão de baixo perfil possibilitaram a utilização de áreas efetivas de dilatação similares as da técnica de duplo balão com um único balão.

Quando analisamos os 139 procedimentos efetivados, evidenciamos que, pré-VMPB, a VM, era competente em 121 pacientes (87,05%) e havia RM mitral de 1+ em 18 (12,95%). Após o procedimento de VMPB, em 91 pacientes (65,47%) a VM competente, em 4 (2,88%) havia IM de 2+, em 4 (2,88%) havia IM de 3+ e apenas em 1 paciente (0,72%) havia IM de 4+.

Ao analisarmos o grupo com um todo vemos que, dos 139 procedimentos efetivados, tivemos a manutenção do estado de competência ou regurgitação da VM em 94 pacientes (67,62%), dos quais 84 com VM competente

e 10 com IM de 1+. Sete (6,04%) passaram de IM 1+ para VM competente e 38 (27,34%) tiveram aparecimento ou aumento de grau de RM (apareceu RM em 37 pacientes e aumentou de 1+ para 2+ em 1). O aparecimento de IM ou seu aumento é relatado na literatura, podendo chegar até a metade dos casos^(2,34,36,42,43,44,45), sendo em geral discreto. Relato de IM de significado (3 ou 4+), é menor ainda^(39,45,46,47,48,49,50). Casele e col.⁽⁵¹⁾ encontraram aumento de 1+ em 31% dos seus procedimentos, de 2+ em 13% e de 4+ em apenas 0,9%, o que supera a nossa incidência de IM pós-VMPB. IM de significado (3 ou 4+), na nossa casuística, ocorreu em apenas 3,6% dos pacientes, sendo de 3+ em 4 (2,88%) e de 4+ em apenas 1 (0,72%), enquanto Hernandez e col.⁽⁴⁹⁾ relataram IM grave em 6,6% de seus procedimentos, achado muito superior ao nosso. Fica evidente frente a literatura ter sido baixa a nossa incidência de IM pós-VMPB, tanto IM discreta quanto IM grave.

Tivemos ainda, como complicações, além de IM, 3 episódios de AVC (1,92% do total dos 156 procedimentos realizados) e todos em pacientes com fibrilação atrial (FA) (25 procedimentos). Assim, considera-se apenas os procedimentos em FA, episódios de AVC por possível embolização ocorreram em 12% dos mesmos. Os episódios de embolização são raros na literatura, estando abaixo de 1 a 5% ^(2,36,52). Lembramos que os pacientes devem ser bem estudados pelo ecocardiograma transtorácico ou transesofágico. O percentual de 1,92% de episódios embólicos na nossa casuística está próximo ao limite inferior da literatura. Um dos pacientes com AVC evoluiu para descerebração e óbito e os outros 2 apresentaram boa recuperação.

Ainda ocorreram como complicação grave 2 episódios de tamponamento cardíaco (1,28% dos 156 procedimentos realizados) o que é um percentual baixo frente a literatura, que relata incidência de tamponamento cardíaco entre 0 e 9% ^(2,36,52,53,54,55,56,57,58). É importante lembrar que o aprendizado da técnica, sobre tudo da punção septal, leva a diminuição da probabilidade de tamponamento cardíaco. Há casos em que o tamponamento pode ser tratado com a drenagem pericárdica contínua⁽⁵⁸⁾. Dos nossos 2 casos de tamponamento cardíaco 1 paciente evoluiu para óbito por perfuração de VE, apesar do mesmo ter sido suturado em cirurgia de emergência, enquanto o outro estabilizou com a drenagem pericárdica apenas.

A literatura sugere que a mortalidade na VMPB seja de 1%, apesar de haver registros de mortalidade entre 0 e 6% ^(2,44,52,54,55,58). O óbito na maioria das vezes é devido a perfuração de VE ou IM aguda grave^(18,42,48,57).

O NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry⁽⁵⁹⁾ relata, num conjunto de 738 pacientes de vários centros, complicações graves em 87 (12%), com uma mortalidade no laboratório de 8 pacientes (1%). Ocorreu óbito relacionado com o procedimento em 12 pacientes (1,6%),

tendo como causa choque em 4 (0,5%), perfuração e tamponamento em 3 (0,4%), sangramento no troca valvar mitral em 1 (0,1%), AVC em 1 (0,1%), embolização coronária em 1 (0,1%), embolização pulmonar em 1 (0,1%) e ruptura da artéria pulmonar em 1 (0,1%). Na nossa casuística há 2 óbitos hospitalares (1,28% dos 156 procedimentos realizados), sendo 1 óbito (0,64%) por perfuração de VE, tamponamento cardíaco, cirurgia de emergência com sutura do VE e óbito e 1 óbito (0,63%) uma semana após o procedimento, no qual ocorreu AVC com descerebração por possível embolização. Fica claro que na nossa casuística essa complicação maior foi rara, estando no limite inferior da relatada pela literatura.

Exceto os óbitos já analisados a evolução hospitalar foi satisfatória mesmo naqueles com IM grave, que vieram a ser operados, nos resultados insuficientes ou naqueles em que o procedimento não foi efetivado.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos permitiram as seguintes conclusões:

1. Houve um bom resultado hemodinâmico com aumento significativo da área valvar mitral e diminuição também significativa do gradiente mitral médio e da pressão pulmonar média.
2. Houve um alto grau de sucesso após a curva de aprendizado e da rápida melhora do material em uso para VMPB.
3. O alto grau de sucesso pode se dever ao tipo predominante dos pacientes com escore ecocardiográfico bom ou aceitável para a VMPB e a baixa incidência de complicações maiores.
4. O aparecimento ou aumento do RM esteve no limite inferior da literatura e IM grave foi um achado raro.
5. Só houve AVC por provável embolia cerebral em pacientes com fibrilação atrial e a incidência de AVC esteve abaixo do que é habitualmente relatada na literatura.
6. A mortalidade também esteve no limite inferior ou abaixo do que é relato na literatura.
7. A VMPB é o tratamento de escolha na EM grave com escore ecocardiográfico igual ou abaixo de 8, devendo-se excluir a presença de trombos no AE, principalmente em presença de fibrilação atrial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Inoue K. Comunicação pessoal, 1990.
2. Inoue K, Owaki T, Kikamara T, Kitamura F, Miyamoto M, - Clinical Application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. *J. Thorac Cardiovasc Surg*, 1984; 87:394-402.
3. Lock JE, Khalilulhah M, Shrivasta S, Bahl V, Klane JF, - Percutaneous catheter commissurotomy in rheumatic mitral valve stenosis. *N Engl J Med*, 1985; 313: 1515-1518.
4. Al Zaibag M, Kasab JA, Ribeiro PA, Fagih MR - Percutaneous double balloon mitral valvotomy for rheumatic mitral valve stenosis. *Lancet*, 1986; 1: 757-761.
5. Reifart N, Nowark B, Baykut D, Bussman WD, Kaltenbach M - Experimental mitral valvuloplasty of fibrotic and calcified valves with balloon catheters. *J A Coll Cardiol*, 1985; 5:448.
6. McKay RG, Lock JE, Klane JF, Safian RD, Aroesty JM - Percutaneous mitral valvoplasty in an adult patient with calcific rheumatic mitral stenosis. *J A Coll Cardiol*, 1986; 7: 1410-1415.
7. Palacios I, Lock JE, Klane JF, Block PC - Percutaneous transvenous balloon valvotomy in a patient with severe calcified mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 7:1416-1419.
8. Babic VV, Pejicic P, Djuricic Z, Vucinic M, Grukococ SM - Percutaneous transarterial balloon valvoplasty for mitral valve stenosis. *Am J Cardiol*, 1986; 57: 1101-1104.
9. Mossmann R, Abreu Filho P, Guaragna JC, Grillo J, Goldoni M, Blacker C - Valvoplastia mitral com cateter balão. Experiência inicial com uma nova técnica. *Arq Bras Cardiol*, 1987; 49 (Supl.1): 101.
10. Buchler JR, Braga SLN, Assis SF, Pimentel Filho WA, Fontes VF, Souza JEMR, Pontes JRSC, Galvez VL, Rangel C, Meneghelo ZM, Gines VML, Freitas JE, Merruda G, Arnoni AS - Valvoplastia por balão na estenose mitral reumática pela técnica transarterial. *Arq Bras Cardiol*, 1987; 49 (Supl.1): 102.
11. Peixoto ECS - Valvoplastia mitral por via transeptal. Uma nova técnica de tratamento da estenose mitral. *Ars Cvrandi Cardiol*, 1987; 9(71): 9-10.
12. Peixoto ECS - Valvoplastia mitral com duplo balão um avanço nesse método de tratamento da estenose mitral severa. *Ars Cvrandi Cardiol*, 1988; 10(74): 3-4.
13. Peixoto ECS, Baptista EM, Vieira WJM, Mesquita LCS, Morgado LC - Valvoplastia mitral por via transeptal. Estudo prospecto. *Arq Bras Cardiol*, 1988; 51(Supl. 1): 133.

14. Peixoto ECS, Baptista EM, Vieira WJM, Morgado LC, Souza RJE, Lemos VLS - Valvoplastia mitral por via transeptal. Um novo método de tratamento da estenose mitral severa. *Ars Cvrandi Cardiol*, 1988; 10(77): 51-62.
15. Mangione JA, Nogueira E, Schelini FA, Nascimento DJ, Arie S - Valvuloplastia mitral com cateter balão em pacientes grávidas. *Arq Bras Cardiol*, 1988; 51 (Supl. I): 134.
16. Mangione JA, Arie S, Oliveira SA, Alvarez GES, Salman AA, ZuLiani MFM, Baqueiro MA, Castilho JM, Pileggi F - Valvoplastia mitral por cateter balão em pacientes grávidas. Relato de 3 casos. *Arq Bras Cardiol*, 1989; 52:99-101.
17. Mossmann RA, Blancher C, Koehler N, Guaragna JC, Sukienik B, Abreu Filho P, Bodanese LC, Grillo J, Goldani MA, Acevedo L, Barcellos CM, Velho FP, Petraccio JB - Valvoplastia mitral com cateter balão. Experiência inicial com uma nova técnica. *Arq Bras Cardiol*, 1987; 49:333-337.
18. Peixoto ECS, Baptista EM, Vieira WJM, Morgado LC, Andrea JCM, Souza RJE, Figueira HR, Barbosa RCP, Villela RA, Labrunie P - Valvoplastia mitral por via transeptal. Resultados e experiência do primeiro ano. *Rev SOCERJ*, 1988; 1:37-44.
19. Peixoto ECS, Baptista EM, Vieira WJM, Labrunie P, Morgado LC - Valvoplastia mitral por via transeptal como tratamento da estenose mitral grave. *Arq Bras Cardiol*, 1989; 22: 151-155.
20. Peixoto ECS, Baptista EM, Vieira WJM, Morgado LC, Andrea JCM, Figueira HR, Barbosa RCP, Villela RA, Labrunie P - Valvoplastia mitral por via transeptal. Experiência dos primeiros 21 meses. *Arq Bras Cardiol*, 1989; 53 (Supl. I): 169.
21. Peixoto ECS, Baptista EM, Vieira WJM, Labrunie P, Villela RA, Morgado LC, Figueira HR, Andrea JCM, Barbosa RCP - Valvoplastia mitral por via transeptal. Experiência e evolução dos primeiros 24 meses. *Rev SOCERJ*, 1989; 2 (Supl. I): 41-42.
22. Peixoto ECS, Baptista EM, Vieira WJM, Salles Netto M, Labrunie P, Villela RA, Morgado LC, Figueira HR, Andrea JCM, Oliveira PS, Inoue K - Valvoplastia mitral por via transeptal. Experiência e evolução de 34 meses. *Arq Bras Cardiol*, 1990; 55 (Supl. B): 200.
23. Peixoto ECS, Salles Netto M, Oliveira PS, Labrunie P, Villela RA, Borges IP, Rachid MBF, Andrea JCM, Baptista EM, Figueira HR - Valvoplastia mitral por via transeptal. Evolução de 43 meses. *Arq Bras Cardiol*, 1991; 57 (Supl. C): 109.
24. Peixoto ECS, Salles Netto M, Oliveira PS, Labrunie P, Villela RA, Borges IP, Barroso EEM, Andrea JCM, Baptista EM, Figueira HR - Valvoplastia mitral por via transeptal. Evolução de 56 meses e apresentação de uma nova técnica (balão monofoil de baixo perfil e diâmetro de 25 ou 30mm). *Arq Bras Cardiol*, 1992; 59 (Supl. II): 215.
25. Peixoto ECS, Oliveira PS, Salles Netto M, Labrunie P, Villela RA, Borges IP, Barroso EEM - Valvoplastia mitral por via transeptal. Avaliação da técnica do balão monofoil de baixo perfil. *Rev. SOCERJ* 1993; 6 (Supl. A): 31.
26. Borges IP, Peixoto ECS - Valvoplastia mitral percutânea por balão. *Rev SOCERJ*, 1992; 5: 101-110.
27. Yang SS, Bentivoglio L, Maranhão V, Goldberg H - From cardiac catheterization data to hemodynamic parameters. F.A. Davis Company, 2nd Edition, Philadelphia, 1978, p.1-54.
28. Fick A - Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *S.B. Physmed. Ges. Würzburg* 1870, 16.
29. Gorlin R, Gorlin SG - Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves and central circulatory shunts. *Am Heart J*, 1951; 41:1-29.
30. Sellers RD, Levy MJ, Amplatz K, Lillehei CW - Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease. Technique, indications and interpretations in 700 cases. *Am J Cardiol*, 1964; 14: 437-447.
31. Quattro PRO, version 4 - Borland International, Incorporate, 1992.
32. Dean AG, Dean JA, Dicker RC - Epi-Info, version 5 - A word processing, database and statistic program for epidemiology on microcomputers. USD, Incorporate, Stone Mountain, 1990.
33. Braunwald E - Valvular Heart disease in Braunwald E - Heart disease. W.B. Saunders Company, 3rd edition, Philadelphia, 1988, p.1023-1092.
34. Palacios IF, Block PC, Wilkins GT, Weyman AE - Follow-up of patients undergoing mitral balloon valvotomy: Analysis of factors determining reestenosis. *Circulation* 1989; 79: 573-579.
35. Block PC, Tuzcu EM, Palacios IF - Valvulotomia mitral percutânea por balão. *Clínicas Cardiológicas*, 1991; 2: 293-309.
36. Vahanian A, Michel PL, Cormier B, Vitoux B, Michel X, Slama M, Saramo LE, Trabelsi S, Ismail MB, Acar J - Results of percutaneous mitral commissurotomy in 200 patients. *Am J Cardiol*, 1989; 63: 847-852.
37. Ribeiro PA, Fawzy ME, Arafat MA, Dunn B, Sriram R, Mercer E, Duran CG - Comparison of mitral valve area results of balloon mitral valvotomy using the Inoue and

double balloon techniques. *Am J Cardiol*, 1991; 68: 687-688.

38. Ortiz AF, Macaya C, Alfonso F, Hernández R, Iniguez A, Goicolea J, Bañuelos C, Zarco P - Mono versus double-balloon technique for commissural splitting after percutaneous mitral valvotomy. *Am J Cardiol*, 1992; 69: 1100-1101.

39. Feldman T, Carroll JD, Isner JM, Chisholm RJ, Holmes DR, Massumi A, Pichard AD, Herrmann HC, Stertzer SH, O'Neill WW, Dorros G, Sundram P, Bashore TM, Ramaswamy K, Jones LS, Inoue K - Effect of valve deformity on results and mitral regurgitation after Inoue balloon commissurotomy. *Circulation* 1992; 85: 180-187.

40. Oliveira PS, Peixoto ECS, Labrunie P, Salles Netto M, Villela RA, Morcef F, Inoue K - Valvoplastia mitral pela técnica de Inoue. Primeiros casos no Brasil. *Arq Bras Cardiol*, 1990; 55 (Supl. B): 202.

41. Peixoto ECS, Oliveira PS, Salles Netto M, Labrunie P, Villela RA, Borges IP - Valvoplastia Mitral por via transeptal. Avaliação da técnica do balão monofoil de baixo perfil. *Rev Bras Cardiol Invasiva*, 1993; 1: 38.

42. Patel J, Vythilingum S, Mitha AS - Balloon dilatation of the mitral valve by a single, bifoil (2 x 19mm) or trifoil (3 x 15mm) catheter. *Br Heart J*, 1990; 64:342-346.

43. Abascal VM, Wilins GT, Choong CY, Block PC, Palacios IF, Weyman AE - Mitral regurgitation after percutaneous balloon mitral valvuloplasty in adults: Evaluation by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 1988; 11: 257-263.

44. Palacios I, Block PC, Brandt S, Blanco P, Casal H, Pulido JJ, Munoz S, D'Empaire G, Ortega MA, Jacobs M, Vlahakes G - Percutaneous balloon valvotomy for patient with severe mitral stenosis. *Circulation*, 1987; 75:778-784.

45. Nobuyoshi M, Hamasaki N, Kimura T, Nosaka H, Yokoi H, Yasumoto H, Horiuchi H, Nakashima H, Shindo T, Mori T, Miyamoto A, Inoue K - Indications, complications and short-term clinical outcome of percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Circulation* 1989; 80:782-792.

46. Hung JS, Chern MS, Wu JJ, Fu M, Yeh KH, Wu YC, Cherng WJ, Chua S, Lee CB - Short and long-term results of catheter balloon percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Am J Cardiol*, 1991; 67: 854-862.

47. NHLBI balloon valvuloplasty registry: Multicenter Experience with balloon mitral commissurotomy. *Circulation*, 1992; 85: 448-461.

48. Tuzcu EM, Block PC, Palacios IF - Comparison of early versus late experience with percutaneous mitral balloon valvoplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 1121-1124.

49. Hernandez R; Macaya C, Bañuelos C, Alfonso F, Goicolea J, Iniguez A, Ortiz AF, Castillo J, Aragoncillo P, Aguado MG, Zarco P - Predictors, mechanisms and outcome of severe mitral regurgitation complicating percutaneous mitral valvotomy with the Inoue balloon. *Am J Cardiol*, 1992; 70: 1169-1174.

50. Inoue K, Hung JS - Percutaneous transvenous mitral commissurotomy (PTMC): the far east experience in Topol EJ - Textbook of interventional cardiology. Philadelphia W, B. Saunders, 1990, p.887-899.

51. Casele P, Block PC, O'Shea JP, Palacios IF - Atrial septal defect after percutaneous mitral balloon valvoplasty: Immediate results and follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 1300-1304.

52. Block PC - Early results of mitral balloon valvoplasty for mitral stenosis: Report from the NHLBI Registry. *Circulation*, 1988; 78 (Supl.2): 489.

53. Rocha P, Berland J, Mechmeche R, Gamra H, Boussadia H, Gerber L, Grigera F, Letac B - Valvuloplastia percutânea mitral por balão. Resultados imediatos de 80 casos. *Arq Bras Cardiol*, 1989; 52: 253-258.

54. Herrmann HC, Kleaveland JP, Hill JA, Cowley NJ, Margolis JR, Nocero MA, Zelenwski A, Pepine CJ - The M-Heart percutaneous balloon mitral valvoplasty registry: initial results and early follow-up the M-Heart group. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 1221-1226.

55. Ruiz CE, Lan FYK - Percutaneous double balloon valvuloplasty (PDBV) in 41 adults with mitral stenosis. *Circulation*, 1987; 76 (Supl. 4): 76.

56. Peixoto ECS, Oliveira PS, Salles Netto M, Villela RA, Labrunie P, Borges IP - Valvoplastia mitral por via transeptal. estudo evolutivo e avaliação da técnica do balão Monofoil de baixo perfil. *Arq Bras Cardiol*, 1993; 61 (Supl.1): 149.

57. Aurora R, Nair M, Kaha GS, Sethi KK, Mohan JC, Nigam M, Khalilullah M, Khama SK - Non surgical mitral valvoplasty for rheumatic mitral stenosis Indian Heart. *J*, 1990; 42: 329-334.

58. Pan M, Medina A, Lezo JS, Hernández E, Romero M, Pavlovic D, Melian F, Sepura J, Román M, Montero A, Morales J, Franco M, Montijano A, Vallés F - Cardiac tamponade complicating mitral balloon valvuloplasty. *Am J Cardiol*, 1991; 68: 802-805.

59. NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry - Complications and mortality of percutaneous balloon mitral commissurotomy. *Circulation*, 1992; 85:2014-204.

IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA INDICAÇÃO PRECOCE DA TERAPÊUTICA ABLATIVA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE E FIBRILAÇÃO ATRIAL COM OU SEM PARADA CARDIO-RESPIRATÓRIA.

Fernando E.S. Cruz Filho, Marcio Fagundes, Silvia Boghossian, José Carlos Ribeiro, Lutgarde Vanheusden, Paulo Sérgio de Oliveira, Guilherme Fenelon, Humberto Villacorta, Ivan Gonçalves Maia.

Rio de Janeiro

RESUMO

Problema: Vias anômalas com período refratário anterógrado curto, representam um risco de morte súbita em pacientes portadores de Síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Métodos: De um total de 120 pacientes (pts) portadores de uma conexão anômala (CA) atrioventricular, 42 pts foram submetidos a ablação com radiofrequência. Desse total, quatro pts do sexo masculino (Grupo 1) com idade média de $37 \pm 8,6$ (27-50) anos que evoluíram para parada cardio-respiratória (PCR) após episódio de fibrilação atrial (FA) com respostas ventricular rápida foram comparados com 31 pts portadores de vias anômalas manifestas (Grupo 2). Os episódios de PCR ocorreram por administração indevida de verapamil venoso ou betabloqueador oral durante as crises de FA. Após recuperação do quadro de PCR os pts foram submetidos a estudo eletrofisiológico e concomitante ablação via cateter com radiofrequência. Foram comparados também os pacientes do grupo 1 com os pacientes do grupo 2 apresentaram crise de FA porém sem PCR (Grupo 3).

Resultados: Todos os pacientes apresentaram pelo menos um episódio de FA durante o procedimento e necessitam cardioversão elétrica. A média da capacidade de condução da CA avaliada pelo menor intervalo RR durante FA induzida no grupo⁽¹⁾ de PCR variou de 185 ± 25 ms (n=4) contra 253 ± 55 ms (n=31) no grupo 2 (p=0,018). A média do menor intervalo RR no grupo 1 variou de 185 ± 25 ms contra 212 ± 26 ms (n=9) no grupo 3 (p=0,058). Três pacientes com PCR apresentaram uma localização da via anômala em parede postero-lateral esquerda e um em parede anterolateral esquerda. A ablação foi realizada em ritmo sinusal em pacientes e durante FA em 1 (4 episódios de FA durante a ablação). Durante FA o parâmetro utilizado para o mapeamento foi a presença do eletrograma "V" mais precoce. Os pacientes do G1 encontram-se assintomáticos após um acompanhamento médio de 10,5 meses.

Conclusão: 1- Pacientes portadores de síndrome de WPW e FA com período refratário efetivo curto devem ser encaminhados precocemente para ablação. 2- Todo paciente com WPW deve ser comunicado da contra-indicação do uso de drogas de ação exclusivamente no nó AV. 3- A ablação pode ser realizada durante FA baseando-se na presença da depolarização "V" endocavitária mais precoce em relação ao complexo "QRS" do ECG de superfície.

Palavras chave: Wolff-Parkinson-White, ablação com radiofrequência, fibrilação atrial

SUMMARY: THE CLINICAL RELEVANCE OF EARLY INDICATION OF RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION IN PATIENTS WITH WOLFF-PARKINSON-WHITE SYNDROME AND ATRIAL FIBRILLATION WITH OR WITHOUT CARDIAC ARREST.

Background: Accessory pathways with a very short anterograde refractory period carry a high risk of sudden cardiac death in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome.

Methods: From 120 pts with an accessory pathway, 42 underwent radiofrequency catheter ablation. Four pts were male (G1) and the mean age was 37 ± 8.6 (27-50) years. The clinical and electrophysiologic data of four pts who suffered from cardiac arrest after an episode of atrial fibrillation (AF) with rapid ventricular rate were compared with the data from 31 pts with WPW without cardiac arrest (group 2). The deterioration of AF into ventricular fibrillation (VF) occurred after erroneous administration of verapamil or beta-blocking agent. After recovery the patients were submitted to radiofrequency catheter ablation during electrophysiologic investigation. The authors also compared pts from group one and pts from G2 who had AF and no cardiac arrest.

Results: All pts in the cardiac arrest group, had at least one episode of AF during the procedure needing cardioversion. The mean of anterograde conduction of the AP assessed by the shortest R-R interval was 185 ± 25 ms (n=4) versus 253 ± 55 ms (n=31) in group two (p=0,018). The shortest R-R interval during AF in group one was 185 ± 25 ms versus 212 ± 26 ms (n=9) in group three (p=0,058). The localization of the AP in G1 was left postero-lateral wall in three pts and in the left antero-lateral wall in the other one. The ablation was performed in sinus rhythm in three pts and during AF in one (four episodes of AF). During AF, the identification of the ablation site was determined by the earliest "V" electrogram in relation with the onset of the QRS complex. The patients are free of recurrence for a period of 10,5 months.

Conclusion: 1- Patients with WPW syndrome and AF with a short anterograde ERP should be early referred to RF ablation. 2- All pts with WPW syndrome should be aware of the contra-indication of drugs that produce an exclusive depression in AV node conduction. 3- RF catheter ablation can be performed during AF guided by the earliest V electrogram in relation with the onset of the QRS complex.

Key-words: Wolff-Parkinson-White, radiofrequency ablation, atrial fibrillation

Hospital de Cardiologia de Laranjeiras, Rio de Janeiro

Endereço para correspondência:

Dr. Fernando E.S. Cruz Filho - Hospital de Cardiologia de Laranjeiras

Rua das Laranjeiras, 374- 22240-000 - Rio de Janeiro

Recebido: 23.05.94

Aceito: 31.05.94

INTRODUÇÃO

A síndrome de Wolff-Parkinson-White apresenta um prognóstico geralmente bom⁽¹⁻³⁾. A arritmia mais frequente é a taquicardia por reentrada atrioventricular (TRAV). Entretanto, um grupo destes pacientes encontra-se em risco de desenvolver frequências ventriculares muito rápidas como consequência a um episódio de fibrilação atrial conduzindo por uma conexão acessória (CA) com período refratário curto⁽³⁻⁵⁾. Mais raramente, a fibrilação atrial pode degenerar em fibrilação ventricular, sendo esta considerada a causa de morte súbita nesta população⁽⁵⁻¹⁰⁾. Várias opções terapêuticas para o controle dessas arritmias tem sido utilizadas na última década, incluindo drogas anti-arrítmicas⁽¹¹⁾, cirurgia^(12,13), ablação com uso de energia DC⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Mais recentemente o uso da ablação com radiofrequência tem sido preconizado como tratamento definitivo desta síndrome, com um sucesso em torno de 90 a 99% (17 a 22). Embora o risco de morte súbita nessa população seja mínimo, sua correta prevalência é desconhecida justificando, assim, a terapia curativa definitiva profilática.

Os autores analisam os achados clínicos e os do estudo eletrofisiológico obtidos durante a ablação por radiofrequência de dois grupos de pts portadores de síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). Um grupo de 4 pts com parada cardio-respiratória (PCR), produzida pela administração indevida de Verapamil e Beta-bloqueador durante crise de fibrilação atrial é comparado com outro de 29 pts portadores de WPW consecutivamente submetidos ao procedimento ablativo e que não apresentaram PCR.

PACIENTE E MÉTODOS

No período de agosto de 1992 a fevereiro de 1994, 42 pacientes portadores de síndrome de pré-excitação foram submetidos a ablação por radiofrequência no Hospital de Cardiologia de Laranjeiras e no Hospital Pró-cardíaco. Vinte e dois pacientes eram do sexo masculino com idade variando de 14 a 55 anos (média = 33 ± 12 anos). Trinta e cinco pts eram portadores de via anômala manifesta e 7 apresentavam uma via anômala oculta. A taquicardia atrioventricular ortodrômica estava presente clinicamente em 29 pts, enquanto que fibrilação atrial foi documentada em 13 pts.

Quatro pacientes do sexo masculino (G1) com idade média de 37 ± 12 anos apresentaram flutter/fibrilação ventricular (FLV/FV) após uso indevido de antagonista de canais de Ca^{++} ou beta-bloqueador. Em todos os pacientes foi possível a documentação de uma fibrilação atrial com um intervalo RR curto imediatamente anterior a ocorrência de FLV/FV e consequente PCR. A figura 1 ilustra um ECG de uma crise de FA do paciente 4. Pela história clínica foi possível avaliar-se o efeito deletério

das drogas administradas nos quatro pacientes. Em 3 pacientes o episódio de fibrilação atrial foi indevidamente tratado com verapamil venoso e a utilização de um comprimido de propranolol 40 mg, segundo orientação médica foi feita pelo quarto paciente. Três pacientes apresentavam-se em classe funcional I e um paciente em classe funcional II da NYHA. Dados clínicos e eletrofisiológicos dos quatro pacientes portadores de síndrome de pré-excitação e PCR (G1) foram comparados com os 31 pacientes sintomáticos com WPW manifesto (G2) e também com 9 pts do G2 que apresentaram FA sem pcr (G3). Os dados clínicos foram: idade, sexo, tipo de arritmia, necessidade de cardioversão, presença de síncope e os parâmetros eletrofisiológicos foram: capacidade de condução anterógrada da via anômala (avaliada pelo menor período refratário efetivo da CA obtido com extra-estímulo ou do menor RR pré-excitado durante fibrilação atrial. A via de acesso (atrial ou ventricular) durante a ablação foi também comparada bem como se a aplicação de energia foi realizada durante TRAV, ritmo sinusal (RS) ou FA.

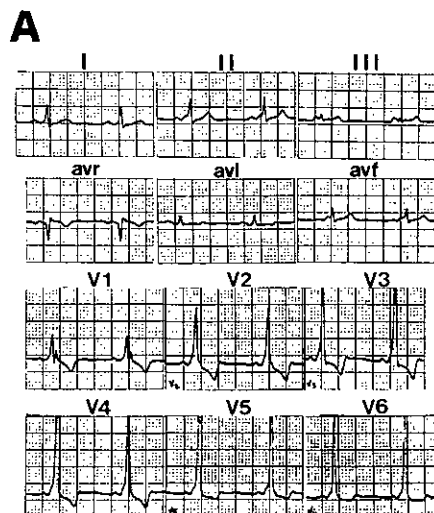


Figura 1A - ECG de 12 derivações mostrando padrão eletrocardiográfico compatível com via anômala esquerda

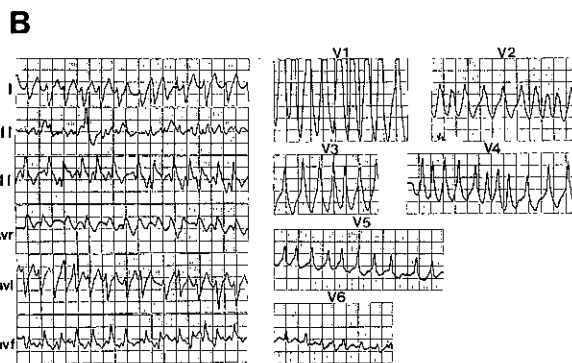


Figura 1B - Crise de fibrilação atrial clínica do paciente 4. Note que o ECG mostra maior aberrância que em A; o menor intervalo RR medido entre dois complexos com pré-excitação é de 180 ms visto em V4.

Os estudos foram realizados após consentimento verbal e escrito do paciente. A sedação não é utilizada de rotina em nossos pacientes a não ser que haja um desejo expresso do mesmo. Após anestesia local são posicionados cinco catéteres eletrodos, três quadripolares (átrio alto, seio coronário e um cateter de ablação) e um tripolar ao nível da válvula tricúspide para registro do potencial do feixe de His e um em ventrículo direito. O cateter de ablação (Mansfield e EPT) utilizado era 7F com eletrodo distal de 4 e/ou 5mm, dirigível, permitindo seu posicionamento mais adequado nas áreas sub e supra valvulares atrioventriculares. O gerador de radiofrequência utilizado foi da Radionics modelo 2C com monitorização de impedância. Não utilizamos monitorização de temperatura. Todos os registros eletrocardiográficos e endocavitários foram gravados. Utilizou-se um polígrafo com papel fotográfico, registrando-se 3 canais intracavitários e dois canais de ECG, da marca PPG com filtragem de 50-500 HZ acoplado a um polígrafo Siemens-Elema Mingograph que permitia a gravação do ECG com 6 derivações simultâneas (I, II, III, V1, V5, V6 ou I à a VF e V1 à V6). As velocidades do polígrafo permitiam registros de 25, 50, 100 e 250 mm/seg. Em outra instituição foi utilizado equipamento computadorizado (EMS 1 e 3 - Universidade de Limburg - Maastricht) com monitorização das 12 derivações do ECG periférico e até 12 derivações intracavitárias.

Procedimento da Ablação

Após completo mapeamento da via acessória, o cateter de ablação era posicionado no local alvo. A liberação de energia era feita na inserção atrial ou ventricular. A inserção ventricular era obtida através da obtenção do menor intervalo AV durante ritmo sinusal onde o eletrograma ventricular precedesse a onda delta do complexo QRS do ECG de superfície (quando da presença de pré-excitação). A inserção ventricular era aferida do menor intervalo VA durante taquicardia reciprocante (quando da presença de taquicardia ortodrômica incessante)⁽²⁰⁾. Vinte minutos após a última aplicação de RF ser efetuada, a condução anterógrada e retrógrada era verificada através da liberação de extra-estímulos atriais e ventriculares.

Tratamento Estatístico

Dados foram comparados utilizando-se teste t de Student com nível de significância de 0.05.

RESULTADOS

Características Clínicas e Eletrofisiológicas

Os quatro pacientes que apresentaram FV eram do sexo masculino. Não houve diferença significativa de idade média do grupo 1 de PCR ($37 \pm 8,6$ anos) e do grupo 2 controle (33 ± 12 anos). Um paciente do G1 e dois do G2 apresentavam sinais e sintomas de taquicardiomiopatia^(23,24). O prolapso mitral com degeneração mixomatosa estava presente em uma paciente do G2. Três pacientes apresentavam hipertensão arterial associada a arritmia. A incidência de taquicardia atrioventricular ortodrômica e fibrilação atrial no G2 foi de 71% (22/31) e 29% (9/31) respectivamente. Doze dos 31 pacientes (38,7%) do G2 necessitaram de pelo menos uma cardioversão elétrica (CV) para reversão da taquiarritmia clínica. Todos os pacientes do grupo 2 foram submetidos a CV da sua FA clínica devido a comprometimento hemodinâmico. Todos os pacientes do G1 tiveram pelo menos um episódio de TRAV e FA antes da FV devido a administração equivocada de drogas. Nos quatro pacientes a arritmia que precedeu a FV pode ser documentada. Em três o registro foi de uma fibrilação atrial com resposta ventricular rápida e no outro um flutter atrial incomum foi diagnosticado antes do desenvolvimento de flutter ventricular com repercussão hemodinâmica necessitando CV de urgência. Um dos pacientes permaneceu em coma por 11 dias e outro reverteu o quadro comatoso em 48hs.

Todos os pacientes do G1 foram submetidos a estudo eletrofisiológico (EEF) com concomitante ablação num período que variou de 5 a 30 dias após o quadro de PCR. Até a realização do procedimento dois destes pacientes foram mantidos com propafenona (600 mg/dia) e um sem drogas anti-arrítmicas (internado em CTI monitorizando até o procedimento). A capacidade máxima de condução (CMC) da via acessória aferida pelo período refratário anterógrado efetivo (PREA) ou pelo menor intervalo RR obtido durante fibrilação atrial foi de 160, 180 e 220 ms (média = 185 ± 25 ms) do grupo 1 contra uma média de CMC avaliada através do PREA de 253 ± 55 ms no grupo 2 ($p=0,018$). A comparação entre a média do menor intervalo RR do G1 (185 ± 25 ms) e do grupo 3 ($m = 212 \pm 26$ ms) não apresentou significância estatística ($p=0,06$). A figura 2 mostra um exemplo de um curto episódio sustentado de FA induzido durante o EEF em um paciente portador de via anômala lateral direita do grupo 2. A localização da CA foi sempre lateral esquerda no G1. A ablação dos pacientes do G1 foi realizada em ritmo sinusal em três pacientes e durante FA em 1 paciente. Este último apresentou quatro episódios de FA durante o procedimento, tendo sido submetido a 2 CV. Durante seu quarto episódio houve um consenso de proceder a ablação durante FA. A localização da CA havia sido previamente (antes do

quarto episódio de FA) obtida no mapeamento durante TRAV, mostrando um intervalo V-A mais curto registrado a nível do par de eletrodos bipolares 5-6 colhidos através do cateter decapolar situado no seio coronário (fig 3A).

ablação, apesar da eliminação da condução pela via acessória não houve interrupção do episódio de FA. Na fig 4 podemos observar a diferença da frequência cardíaca durante FA antes (A) e após a ablação (B).

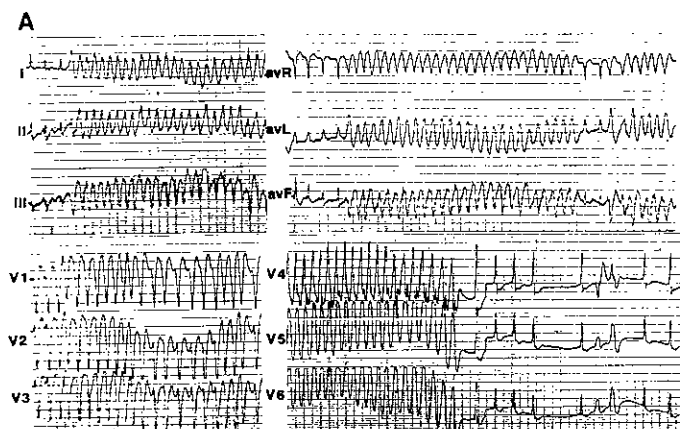


Figura 2A - ECG de 12 derivações (3 simultâneas) mostrando FA induzida em paciente portador de via anômala lateral direita. Note a alternância entre flutter e fibrilação atriais levando a resposta ventricular rápida e mantida.

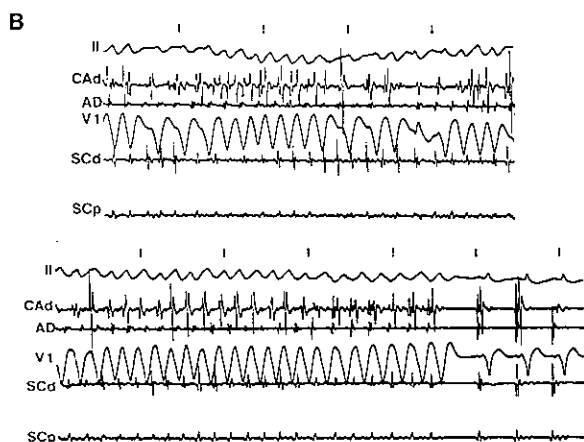


Figura 2B - Registros intracavitários demonstrando o término de outro episódio durante o mesmo EEF.

Posicionando-se um cateter a nível do anel AV na região postero-lateral esquerda justaposto ao cateter do seio coronário (entre os eletrodos 5-6) e guiado pelo eletrograma "V" mais precoce em relação ao complexo QRS de superfície foram aplicadas 2 sessões de 25 watts (uma de reforço). Na fig. 3 B, pode observar-se que o eletrodo distal (AB 1-2) do cateter de ablação encontra-se posicionado a nível do anel AV, pois é possível visualizar-se algumas ondas fibrilatórias atriais precedendo e sucedendo os eletrogramas ventriculares. Existe uma diferença de precocidade do eletrograma V na dependência do maior grau de aberrância do complexo QRS (QRS mais ou menos pré-excitados). Após a

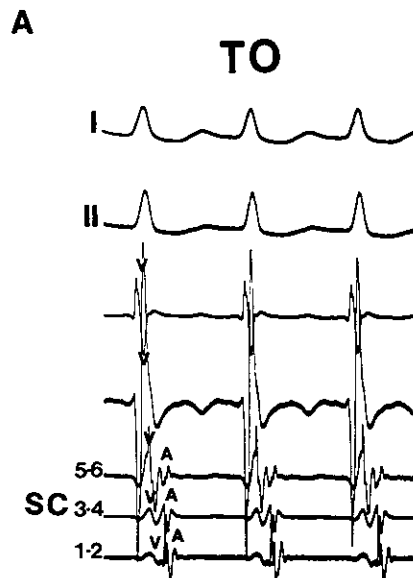


Figura 3A - Registro de taquicardia ortodrômica do paciente 4. Durante mapeamento da região postero-lateral o menor intervalo V-A é colhido a nível dos eletrodos bipolares 5-6.

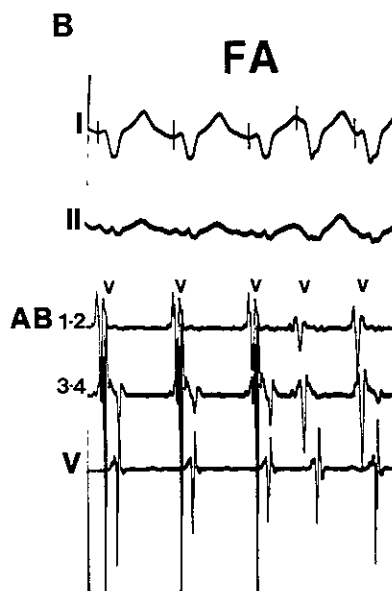


Figura 3B - Durante FA observamos os eletrogramas ventriculares colhidos a nível da mesma região mapeada acima. Note que os eletrogramas "V" precedem os complexos "QRS" do ECG de superfície. Os traços verticais vistos marcam o início do complexo QRS a partir das duas derivações periféricas (DI e DII).

Após 1 hr do procedimento como não houvesse reversão da FA foi administrado 70mg (1 ampola) de propafenona IV com retorno a ritmo sinusal. No paciente dois com taquicardiomiopatia, a ablação foi realizada em ritmo

sinusal. Nota-se na fig.5 que logo após o desaparecimento da onda delta o complexo QRS assume um padrão de BRE mascarado anteriormente pela pré-excitação. Durante investigação ecocardiográfica foi evidenciada área de hipocontratilidade em parede inferior. A possibilidade de um infarto agudo do miocárdio quando do episódio de PCR foi descartado pela presença de enzimas normais durante esta internação. Este paciente apresentou expressiva melhora da contratilidade após a ablação.

No grupo 2, a inserção atrial (ablação durante TRAV) foi utilizada em seis pacientes e a inserção ventricular (ablação durante RS) em 25 pts.

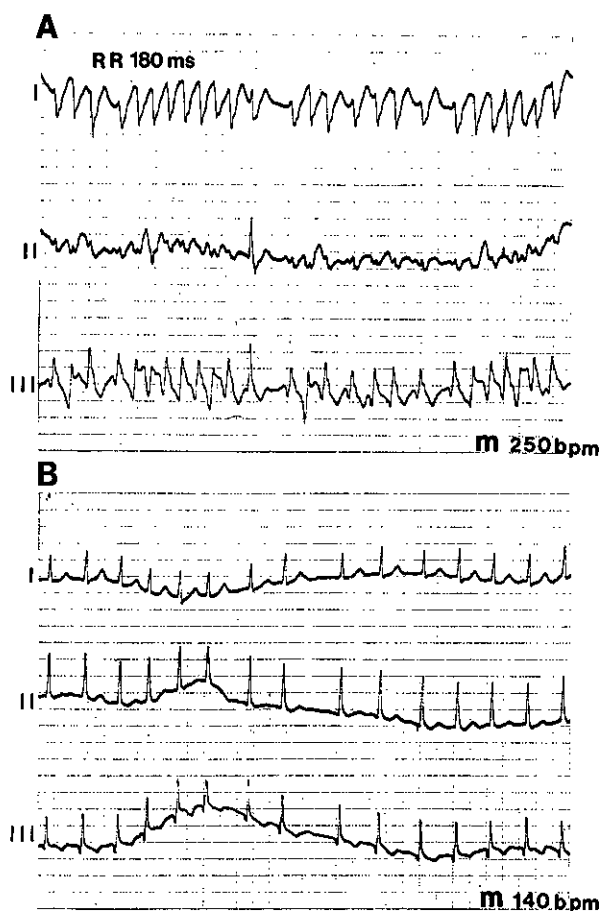


Figura 4 - Comparação da frequência cardíaca durante FA (A) e após (B) a ablação. No painel superior notamos a presença de FA com condução pela via acessória com um intervalo RR (mais curto) de 180 ms e frequência média de 250 b.p.m. No traçado inferior, após a ablação, a FC média é de somente 140 b.p.m.

Seguimento Clínico

Após um tempo de acompanhamento médio de 10,5^(1,4,13,8,7) meses todos os pacientes do G1 encontram-se bem, assintomáticos e sem pré excitação ventricular. O tempo médio de acompanhamento dos 42 pts é de 7.7

± 5 meses. Todos os 42 pacientes foram submetidos a teste ergométrico sem apresentar qualquer arritmia ao esforço. O paciente 2 foi submetido a cirurgia de plástica de traqueia pela presença de estenose provavelmente secundária a lesão durante entubação traqueal quando do quadro de PCR.

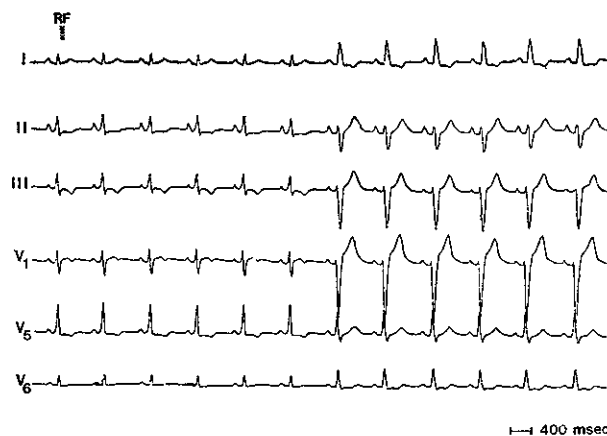


Figura 5 - ECG de 6 derivações simultâneas mostrando o desaparecimento da pré-excitação durante os primeiros quatro segundos de aplicação de radiofrequência. O ECG resultante apresenta um padrão de BRE provavelmente decorrente da cardiomiopatia presente no paciente 2.

DISCUSSÃO

Estratificação de risco

Segundo revisão recente realizada por Torner e col⁽¹⁰⁾, existem de 1938 a 1983, 28 publicações somando um total de 87 pacientes portadores de síndrome de WPW que apresentaram FV ou morte súbita. Assim sendo, nos dias atuais, é imperativo a estratificação de risco de pacientes portadores de síndrome de pré-excitação ventricular⁽¹⁰⁻²⁶⁾. Pacientes portadores de uma via anômala com capacidade de condução que permita frequências ventriculares de mais de 230 b.p.m são considerados de risco para o desenvolvimento de síncope. Embora não existam valores absolutos de período refratário, a escola Holandesa considera pacientes de risco elevado quando este é menor que 270 ms⁽²⁵⁻²⁶⁾. Tais valores podem ser obtidos durante o estudo eletrofisiológico ou da observação de um intervalo RR curto durante fibrilação atrial clínica. Em nosso estudo houve diferença significativa na capacidade de condução da via anômala no grupo de PCR em relação ao grupo controle (G2). O mesmo dado foi encontrado por Torner e col⁽¹⁰⁾ que conduziram o estudo multicêntrico europeu. Neste estudo comparou-se os parâmetros eletrofisiológicos e clínicos de 23 pacientes com WPW que foram recuperados de uma parada cardiorespiratória (PCR) com 100 pacientes com WPW sintomáticos. Os autores concluíram que os

maiores determinantes da ocorrência de fibrilação ventricular no grupo estudado foram: as propriedades de condução anterógrada da via anômala, a documentação prévia de mais de uma via anômala, um intervalo RR pré-excitado menor do que 220 ms durante FA clínica e menor ou igual a 180 durante FA induzida e um período refratário ventricular menor ou igual a 190ms. Outro dado intrigante foi a ocorrência de fibrilação ventricular como primeira manifestação clínica da síndrome em 26% dos pacientes. A grande diferença de nosso estudo para o anterior é que a parada cardio-respiratória foi invertidamente provocada pela administração equivocada de drogas de ação nodal durante episódios de FA ou Taquicardia atrial (TA). Tal dado demonstra a importância da avaliação do paciente com síndrome de WPW mesmo assintomático. Estatisticamente sabe-se que 30% dos pacientes assintomáticos não apresentam condução retrógrada pela via anômala e como tal não podem desenvolver uma taquicardia AV ortodrômica, já que nesta taquicardia o impulso retorna aos átrios retrogradamente pela CA.

Prevalência de FA clínica

Estudos recentes ressaltam uma maior incidência de FA clínica em pacientes com WPW. Uma das explicações possíveis seria a presença de distúrbio de condução interatrial nesta população. Entretanto, alguns autores⁽²⁷⁾ correlacionam esta maior incidência de crises de FA à presença da via anômala per si. Tais autores se baseiam no acompanhamento de pacientes que foram submetidos a cirurgia e/ou ablação da via acessória sem recorrência dos episódios de FA. Em nossa caústica, dos 42 pacientes submetidos a ablação, 13 experimentaram pelo menos um episódio de FA clínica antes do procedimento. Somente uma paciente teve recorrência da FA após a divisão com sucesso da via acessória após seguimento médio de $7,7 \pm 5$ meses.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Uso de drogas anti-arritmicas no paciente com WPW

Drogas com ação importante sobre a condução anterógrada da via anômala foram e ainda são utilizadas para controle das arritmias clínicas presentes no paciente com WPW. Entretanto existe controvérsia na utilização de drogas de exclusiva ação nodal AV para controle crônico nestes pacientes. Analizando-se a incidência de FA publicada de vários centros é possível estimar que pelo menos 20 a 30% destes pacientes (um terço) apresentaram ou apresentarão uma crise de FA clínica. Tais dados levantam a questão do uso crônico isolado

de beta-bloqueadores e antagonistas de Ca^{++} nesta população. O digital é outra droga que deve ter o seu uso isolado evitado em crianças e pacientes idosos. Tal afirmativa é bastante pertinente quando observamos que alguns dos relatos de morte súbita em pacientes pediátricos portadores de síndrome de WPW encontravam-se em uso desta droga⁽²⁷⁾. O assunto é controverso havendo autores que preconizam o uso da digoxina somente após a obtenção do PRE da via anômala através de EEF⁽²⁸⁾. Entretanto Gaum e Kaplan em editorial⁽²⁹⁾ não exitam em utilizar o digital em crianças portadoras de WPW. Tal afirmativa baseia-se em sua estatística colhida em 10 anos nos quais observaram a presença de FA e resposta ventricular rápida em 2 de 34 pts. Gallagher e col⁽³⁰⁾ relatam um caso em que se documentou o efeito deletério da digoxina provocando intervalos RR de 180 ms durante FA e posterior morte por encefalopatia anóxica em um paciente de 68 anos de idade. Klein e col⁽³¹⁾ relatam que 48% dos pacientes com WPW que apresentaram fibrilação ventricular encontravam-se em uso de digoxina. A lidocaina é outra droga que não deve ser utilizada em pacientes com Wolff-Parkinson-White pela possibilidade de facilitação da condução pela via anômala. Aktar e col⁽³²⁾ estudaram 10 pts nos quais a lidocaina foi utilizada primeiramente em "bolus" de 10 mg/kg seguido de infusão contínua de 3 mg/min. Em dois pts portadores de fibrilação atrial com condução rápida pela via anômala houve aceleração da FC com necessidade de cardioversão de urgência. No setor de arritmia do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras, tais drogas são somente utilizadas, nesta população, quando associadas a drogas que produzam prolongamento da condução pela via acessória. No que diz respeito a reversão aguda de uma arritmia supraventricular, drogas como verapamil ou beta-bloqueadores venosos são somente utilizadas na presença de uma TPSV com complexo QRS estreito ($< 0,10$ seg). Quando existe a dúvida do diagnóstico de uma TPSV ou o complexo mostra-se aberrante com intervalo RR irregular as drogas venosas de escolha são a propafenona (2 a 3 mg/kg)⁽³³⁾, a procainamida⁽²⁶⁾ (10 mg/kg ou 100 mg a cada 10 min até uma dose máxima de 600 mg). Não utilizamos amiodarona venosa para reversão aguda em função do tempo de ação prolongada comparativamente com as drogas anteriores.

Três dos quatro pacientes que tiveram PCR foram submetidos a administração equivocada de verapamil venoso durante FA. O mecanismo mais provável do desencadeamento da fibrilação ventricular foi, sem dúvida, o bloqueio do nó AV com consequente aumento da condução pela via acessória. A explicação deste incremento decorre da quebra do mecanismo protetor da condução oculta dos estímulos elétricos que chegavam ao ventrículo via nódulo AV e despolarizavam retrogradamente a CA, prolongando sua recuperação.

Ablação da via acessória

Pacientes portadores de vias acessórias e crises de FA paroxísticas podem apresentar esta arritmia durante a investigação eletrofisiológica e do procedimento ablativo. A indução da FA geralmente ocorre durante a manipulação de cateteres durante o procedimento ou pela introdução de extra-estímulos atriais com intervalo de acoplamento curto. Por esta razão nestes pacientes optamos pela colocação do cateter decapolar (BARD) no seio coronariano via veia jugular (pelo acesso anatômico mais acessível do ostium do seio coronariano). Sempre que possível a aferição precoce do local da inserção da via acessória obtida durante TRAV é um dado importante pois permite sua localização precisa. Este mapeamento prévio é crucial pois mesmo nos pacientes que apresentam FA durante o procedimento, o posicionamento do cateter de ablação em local próximo a inserção da CA e a aplicação de energia pode ser realizada com sucesso como demonstrado no paciente 4.

Concluímos que os pacientes portadores de síndrome de pré-excitação e crises de FA com resposta ventricular rápida devem ser encaminhados precocemente à ablação, pelo potencial risco de síncope ou mais raramente morte súbita. Do ponto de vista de orientação clínica, todos os pacientes devem ser comunicados da contraindicação absoluta do uso de drogas (por via oral e/ou venosa) de ação exclusivamente nodal AV como beta-bloqueadores, antagonistas de Ca^{++} (especificamente Verapamil) ou digitálicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berkman NL, Lamb LE - The Wolff-Parkinson-White electrocardiogram: follow-up study of five to twenty-eight years. *N Engl J Med*, 1968; 278:492.
2. Giardina ACV, Ehlers KH & Engle MA - Wolff-Parkinson-White syndrome in infants and children. A long term follow-up study. *Brit Heart J*, 1972; 34:839.
3. Gallagher JJ, Pritchett ELC, Sealy WC, Kassel J, Wallace AG - The pré-excitation syndromes. *Prog Cardiovasc Dis*, 1978; 20: 285-327.
4. Wellens HJJ, Durrer D - Wolff-Parkinson-White syndrome and atrial fibrillation: Relation between refractory period of accessory pathway and ventricular rate during atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 1974; 34: 777-782.
5. Campbell RWF, Smith RA, Gallagher JJ, Pritchett ELC, Wallace AG - Atrial fibrillation in the preexcitation syndrome. *Am J Cardiol*, 1977; 40: 514-520.
6. Dreifus LS, Haiat R, Watanabe Y, Arriaga J, Reitman N - Centricular fibrillation: a possible mechanism of sudden death on patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*, 1971; 43: 520-527.
7. Fasth A - Wolff-Parkinson-White syndrome. A fatal case in a girl with no other heart disease. *Acta Pediatr Scand*, 1975; 64: 138-140.
8. Wiedermann CJ, Becker AE, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp - Sudden death in a young competitive athlete with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J*, 1987; 8:651-655.
9. Klein GL, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett ELC, Smith WN, Gallagher JJ - Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*, 1979; 301: 1080-1085.
10. Torner Montoya P, Brugada P, Smeets J e col - Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J*, 1991; 12: 144-150.
11. Wellens HJJ, Brugada P, Smeets JLRM - Antiarrhythmic drugs for supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 69L-73L.
12. Gallagher JJ, Sealy WC, Kasell J e col - Cryoablation of accessory atrioventricular connections: A new technique for correction of pre-excitation syndrome. *Circulation*, 1977; 55: 471-479.
13. Guiraudon GM, Klein GJ, Sharma AD, Milstein S, McLellan DG - Close heart technique for the Wolff-Parkinson-White syndrome: Further experience and potential limitations. *Ann Thorac Surg*, 1986; 42:651-657.
14. Warin JF, Hassaquerre M, Lemetayer P e col. - Catheter ablation of accessory pathways with a direct approach. *Circulation*, 1988; 78:800-815.
15. Galvão SSF, Vasconcelos JTM, Lages FR, Correia MB, Salvatori D Jr e col. - Fulguração endocavitária de vias acessórias no tratamento da síndrome de Wolff-Parkinson-White. *Arq Bras Cardiol*, 1991; 56/1: 25-29.
16. Scanavacca MS, Sosa E, Cruz ER, Neto AS, Nadalin E, Yulita F e col. - Ablação por cateter com choques de baixa energia. Resultados em 40 pacientes consecutivos. *Arq Bras Cardiol*, 1993; 60/6: 389-393.
17. Jackman WM, Wang X, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, Beckman KJ, McClelland JH, Twidale N, Hazlitt A, Prior MI, Margolis PD, Calame JD, Overholt ED, Lazzara R - Catheter ablation of accessory

atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N Engl J Med*, 1991; 324: 1605-1611.

18. Lesh MD, Van Hare G, Schampp DJ, Chien W, Lee MA, Griffin JC, Langberg JJ, Cohen TJ, Lurie KG, Sheinman MM - Curative percutaneous catheter ablation using radiofrequency energy for accessory pathways in all locations: Results in 100 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 19:1303-9.

19. Paola AAV, Balbão CEB, Netto OS, Mendonça A, Villacorta H, Vattimo AC e col. - Ablação por cateter em pacientes com arritmias cardíacas refratárias utilizando técnicas de radiofrequência. *Arq Bras Cardiol*, 1993; 60/2: 65-70.

20. Cruz FES, Fagundes MLA, Boghossian S, Oliveira PS, Sá RM, Ribeiro JC, Vanheusden L, Maia IG - Identificação dos eletrogramas intracavitários preditivos de sucesso na ablação de vias anômalas por radiofrequência. *Arq Bras Cardiol*, 1994; 62/2: 77-83.

21. Pierobon MA, Atié J, Carvalho LA, Andréa E, Rangel F, Besser H, Maciel W - Ablação por radiofrequência em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White e outras vias acessórias: Resultados iniciais. *Arq Bras Cardiol*, 1993; 61/ Supl II: 081.

22. Scanavacca M, Sosa E, Cury H, Kuniyoshi R, Lewandowski, Darrieux F e col - Ablação por cateter de vias acessórias na "Era da radiogrequeência" Resultados iniciais em 50 pacientes consecutivos. *Arq Bras Cardiol*, 1993; 61/ Supl II: 058.

23. Cruz FES, Cheriex EC, Smeets JLRM, Atié J, Peres AK, Penn OCKM, Brugada P, Wellens HJJ - Reversibility of tachycardiomyopath after cure of incessant supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 16:739-744.

24. Cruz FES, Fagundes M, Boghossian S, Grillo TA, Perez C, Sá RM, Vanheurden L, Maia IG - Ablação por radiogrequeência de taquicardia supraventriclar incessante por via anômala de condução retrógrada decremental. *Arq Bras Cardiol*, 1993; 61(6): 357-360.

25. Wellens HJJ, Bär FW, Gorgels AP, Vanagt EJ - Use of ajmaline in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome to disclose short refractory period of the accessory pathway. *Am J Cardiol*, 1980; 45: 130-133.

26. Wellens HJJ, Braat S, Brugada P, Gorgels AP, Bär FW - Use of procainamide in patients with the Wolff-Parkinson-White disclose short refractory period of the accessory pathway. *Am J Cardiol*, 1982; 50: 1087-1089.

27. Della Bella P, Tondo C, Arena V, Geronmetta P, Guazzi M - Role of the accessory pathway in atrial fibrillation: comparison between pre and postoperative studies in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *PACE*, 1991; 4(2): 638 abst 81.

28. Deal BJ, Keane JF, Gillette PC, Garson A - Wolff-Parkinson-White syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: Management and follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 5: 130-5.

29. Jedeikin R, Gillette PC, Garson A Jr, Porter CBJ, Bedes S, Baron P, Zinner AJ - Effect of oubain on the anterograde effective refractory period of accessory atrioventricular connections in children. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 1: 869-872.

30. Gaum WE, Kaplan S - Supraventricular tachycardia in infancy (Editorial). *Am J Cardiol*, 1984; 54: 664-665.

31. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD e col - Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*, 1970; 301: 1080-5.

32. Aktar M, Gilbert CJ, Shenasa M - Effect of lidocaine on atrioventricular response via the accessory pathway in patients with WPW syndrome. *Circulation* 1981; 63:435-441.

33. Maia IG, Cruz F, Fagundes MLA, Loyola LH, Pimentta JP, Lorga Am - Efeitos agudos da propafenona em pacientes com pré-excitação ventricular. *Arq Bras Cardiol*, 1993; 61 (1): 23-26.

O VALOR DA BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ENDOMIOCÁRDIO FIBROSE DO VENTRÍCULO ESQUERDO E A CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA APICAL.

Francisco Manes Albanesi Filho, Marcia Bueno Castier, Jocelino Peregrino Soares,

Rio de Janeiro

RESUMO

Relatar-se o valor da biópsia endomiocárdica no diagnóstico diferencial das cardiomiopatias restritivas entre a endomiocardio fibrose do ventrículo esquerdo e a cardiomiopatia hipertrófica apical.

Palavras-chave: endomiocardio fibrose, cardiomiopatia hipertrófica apical, biópsia endomiocárdica, ventrículo esquerdo.

SUMMARY - THE VALUE OF ENDOMYOCARDIAL BIOPSY IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC BETWEEN ENDOMYOCARDIAL FIBROSIS OF LEFT VENTRICLE AND APICAL HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY.

The value of endomyocardial biopsy in differential diagnostic of restrictive cardiomyopathy.

Key-words: endomyocardial fibrosis, apical hypertrophic cardiomyopathy, endomyocardial biopsy, left ventricle.

Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ.

Endereço para correspondência:
Dr. Francisco Manes Albanesi Filho
Av. 28 de Setembro, 77 - 2º andar
20551-330 - Rio de Janeiro

Recebido:
Aceito:

INTRODUÇÃO

A ciência médica difere das outras formas de ciência, por não exigir que todos os casos a uma determinada doença, apresentem os mesmos sinais e sintomas, mas sim uma maior prevalência destes, entre os descritos para caracterizar aquela afecção. Deste modo, existem os diagnósticos diferenciais, quadros semelhantes que podem simular o diagnóstico avocado, devendo sempre serem pesquisados sob o risco de não detectarmos com precisão a verdadeira causa desencadeante de uma moléstia. Entre as cardiomiopatias que cursam com o tipo restritivo, existem algumas, que apresentam características bem definidas como a endomiocárdio fibrose (obliteração da via de entrada e ponta)¹⁻³ e a cardiomiopatia hipertrófica apical (obliteração da ponta com eletrocardiograma revelando amplas ondas T)^{4,5}. Este trabalho tem como objetivo o de relatar caso de endomiocárdio fibrose do ventrículo esquerdo, em paciente que apresentava no eletrocardiograma de repouso isquemia de parede anterior com ondas T maiores do que 10mm entre V3-V5, onde realizamos propedêutica minuciosa, culminando com a realização de biópsia endomiocárdica para definir o caso.

RELATO DE CASO

Mulher de 46 anos, parda, natural de Alfenas - Minas Gerais, residindo no Rio de Janeiro há 26, procurou assistência médica em 08/88, em virtude de apresentar dor precordial em pontada, localizada no 4º e 5º espaços intercostais na linha hemiclavicular esquerda, não relacionada aos esforços, de duração aproximada de 30 segundos e que desaparecia espontaneamente. Referia ser portadora de hipertensão arterial de grau leve desde os 38 anos e vir com os níveis controlados por uso de metildopa (250mg/dia). Relatava ser o pai hipertenso e a mãe ter falecido de morte súbita. Menopausa aos 43 anos, não fazendo uso de suplementação hormonal. Tabagista de 5/10 cigarros/dia. Ao exame físico apresentava pressão arterial de 138/82mmHg, frequência cardíaca de 76 bpm, urgência venosa jugular a 45º (++)/4), ritmo cardíaco regular sem bulhas adicionais e sem sôpros, aparelho respiratório normal, sem visceromegalias e sem edemas. O fundo do olho era normal. A radiografia de tórax era normal e o eletrocardiograma (figura 1) revelava hipertrofia ventricular esquerda e isquemia subepicárdica de parede anterior, com ondas T apiculadas e de amplitude maior do que 10mm entre V3 a V5. O ecocardiograma demonstrou as seguintes medidas: aorta=3,0cm; átrio esquerdo=3,2cm; ventrículo esquerdo em diástole de 5,9cm e em sístole de 3,6cm; ventrículo direito 1,9cm; septo intraventricular e parede posterior do ventrículo esquerdo com espessu-

ras de 0,9cm; fração de ejeção de 77% e presença de obliteração da ponta do VE (figura 2).

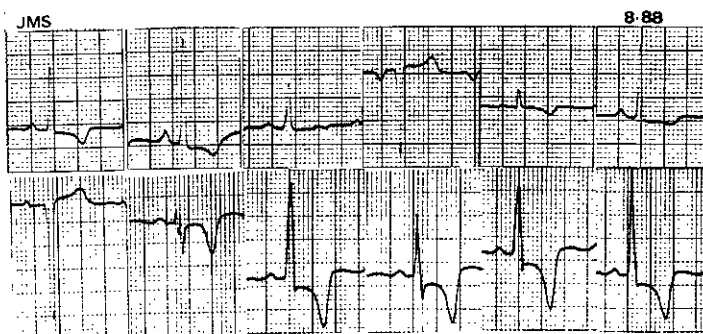


Figura 1 - Eletrocardiograma demonstrando ritmo sinusal (76 bpm), hipertrofia ventricular esquerda (S em V₁ = 25 mm; R em V₆ = 23 mm), isquemia subepicárdica de parede anterior, com ondas T apiculadas, com amplitude maior do que 10 mm entre V₃ e V₅.

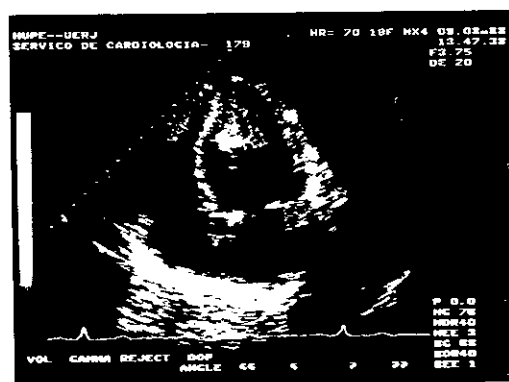


Figura 2: Ecocardiograma bidimensional, corte apical, mostrando a ponta do ventrículo esquerdo obliterada por material fibrótico e sem envolver o aparelho valvar.

A avaliação laboratorial evidenciou hemoglobina de 13,6 g/dl; hematócrito de 43%; 6000 leucócitos/mm³ com 18% eosinófilos; glicemia de 100 mg/dl; creatinina de 0,8 mg/dl; colesterol de 196 mg/dl; ácido úrico de 5,6 mg/dl; triglicerídeos de 100 mg/dl; parasitológicos de fezes repetitivamente negativos⁽⁶⁾ e pesquisa de granulação eosinofílica negativa. O estudo hemodinâmico revelou as seguintes pressões em mmHg: átrio direito 14, ventrículo direito 60/0/20; artéria pulmonar 60/25; capilar pulmonar a=35; v=40; x=25; y=22 (30); ventrículo esquerdo 140/16/32 e aorta 140/80. A ventriculografia esquerda evidenciou obliteração da ponta do ventrículo esquerdo com aspecto normal do ventrículo direito (figura 3). A coronariografia foi normal. Como a paciente apresentava massa obliterativa envolvendo a ponta do ventrículo esquerdo vista ao ecocardiograma e confirmada pela ventriculografia esquerda, com a presença de amplas ondas T no eletrocardiograma pondo em dúvida o diagnóstico entre endomiocárdio-

fibrose ou cardiomiopatia hipertrófica apical do ventrículo esquerdo.

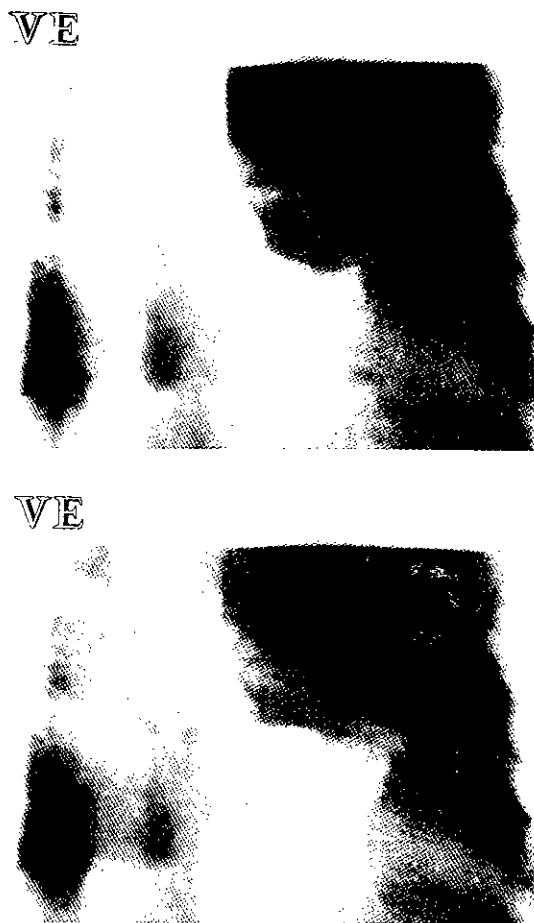


Figura 3 - ventriculografia esquerda em oblíqua anterior direita, evidenciando obliteração da ponta do ventrículo esquerdo com valva mitral competente e normofuncionante.

Para definir o diagnóstico optou-se pela realização de biópsia endomiocárdica do ventrículo esquerdo. Os fragmentos obtidos foram corados pela hematoxilina-eosina, tricômio de Gomori, Van-Giesse e hematoxilina fosfotungstílica evidenciaram acentuado espessamento do endocárdio, com abundante presença de fibras colágenas, além de hipertrofia dos miócitos, compatível com endomiocárdio fibrose.

A paciente foi medicada com inotrópico negativo - propranolol (160 mg/dia), evoluindo bem, estando atualmente assintomática, compensando, 52 meses após o diagnóstico e mantendo no eletrocardiograma as mesmas características isquêmicas.

DISCUSSÃO

A endomiocárdio fibrose é um processo anatomopatológico dinâmico, que acomete o endocárdio,

constituído por três estágios, o inicial inflamatório-necrótico (onde podemos encontrar eosinofilia e endocardite eosinofílica) seguida pelo intermediário trombótico (deposição de trombo na região inflamada) e com formação tardia de fibrose, provocando espessamento mural em um ou em ambos ventrículos^{1-3,6}.

Foi inicialmente descrita na África em 1946 por Belford e Konstan⁷ e melhor caracterizada em 1948 por Davies⁸. É mais incidente em países tropicais, sendo mais encontrada no continente africano⁹⁻¹¹, porém também observada no asiático (Índia¹² e Ceilão¹³) e no americano (Brasil¹⁴⁻¹⁸ e Colômbia¹⁹).

É responsável por 20% das mortes cardíacas por insuficiência miocárdica na África Equatorial²⁰. Atinge a via de entrada dos ventrículos, podendo se estender para ápices ou para os músculos papilares envolvendo então as valvas atrioventriculares^{12,20}.

Quanto a sua frequência de localização, observamos percentuais variáveis, de acordo com as características das populações estudadas. Nas casuísticas de Chid e Perloff²⁰ e na Valiathan e cols.¹², acometem em 50% o ventrículo direito, em 40% o esquerdo e nos 10% restantes ambos ventrículos, diferente da referida em nosso país por Barreto e Pileggi²¹ que entre 100 casos acompanhados no INCOR-SP encontraram como sendo a de maior frequência a biventricular (59%), vindo a seguir a ventricular esquerda (29%) e a direita (12%). É comum o encontro de trombo mural^{8,16,22,23}, podendo este se tornar calcificado pela radiografia simples de tórax¹⁷. Com distribuição mais frequente no ventrículo esquerdo pode progredir de volume até obliterar totalmente o interior da cavidade cardíaca^{9,24}.

O envolvimento ventricular esquerdo pode ser suspeitado pela presença de congestão pulmonar, Hipertensão pulmonar¹⁸ e insuficiência mitral²⁴. Entre os casos de insuficiência mitral com maior participação do folheto posterior, deveremos sempre estar atentos e afastarmos a hipótese de endomiocárdio fibrose, pois é muito prevalente o acometimento do processo fibrótico naquele folheto valvar²⁴. Entretanto, os casos descritos por Barreto e Pileggi^{21,41}, 1% apresentavam como sintoma, a dor precordial atípica que na sua maioria era o único sintoma.

O ecocardiograma é hoje método muito utilizado para evidenciar a obliteração apical, aumento das câmaras atriais, regurgitação atrioventricular com padrão restritivo de fluxo através destas valvas, podendo ser de grande valia no diagnóstico diferencial das síndromes restritivas²⁵.

Quanto ao prognóstico as lesões biventriculares são as más graves²¹, porém nas univentriculares, alguns consideram as que envolvem o ventrículo esquerdo como as de maior seriedade^{26,27}, porém não é este o perfil encontrado em nosso país, onde este acometimento é mais visto em oligossintomáticos mesmo com acentuado grau de fibrose²¹.

No estudo da análise evolutiva é muito citado o trabalho de D'Arbela e col²⁸, que referem o mau prognóstico destes pacientes, pois 50% morrem em até dois anos após o início dos sintomas. Porém, este sombrio prognóstico foi revertido após ter sido intensificado o tratamento cirúrgico²⁹.

Analisando pacientes que foram submetidos a pelo menos dois exames cineventriculográficos, Mady e col³⁰ observaram entre os tratados clinicamente, a não progressão do quadro de fibrose, durante a evolução entre 1 e 8 (x = 4,9) anos, sugerindo que este estágio fibrótico não é evolutivo, sendo considerado apenas como sequência da doença prévia cicatrizada.

Os pacientes na classe funcional I e II (NYHA) apresentam melhor prognóstico do que os III e IV, sendo os com envolvimento ventricular direito ou biventricular, tenderiam apresentar deteriorização rápida se não fossem tratados cirurgicamente, enquanto os com acometimento isolado do ventrículo esquerdo podem ser tratados clinicamente²¹. Outro fato marcante é que a regurgitação atrioventricular só está presente em 6% dos pacientes na classe funcional I e II, porém sua incidência se eleva para 61% nas classes funcionais III e IV³¹.

Entre os 110 pacientes referidos por Mady e col⁶, todos os 48 submetidos ao tratamento cirúrgico estavam na classe funcional III e IV, enquanto os restantes 62, pertencentes as classes I e II, foram tratados clinicamente. No grupo de tratamento clínico 26 faleceram durante o acompanhamento (1 mês e 10 anos, média de 30 meses), 21 na classe IV, 2 na III. Entre os 36 sobreviventes, 10 permaneceram na mesma classificação funcional e os demais melhoraram de classe. Já entre os pacientes do grupo cirúrgico foram observados 15 óbitos (10 precoces e 5 tardios), tendo sido observado melhora na classificação funcional entre os sobreviventes⁶.

No caso descrito, a primeira impressão em paciente de 46 anos, pós menopausa, tabagista, com passado de hipertensão arterial, apresentando dor precordial e eletrocardiograma revelando alterações isquêmicas da parede anterior, conduz ao provável diagnóstico da cardiopatia isquêmica. Porém, a dor não guardava nenhuma relação com a atividade física, nem era acompanhada por outras manifestações deste tipo de envolvimento. Poderia decorrer da hipertensão arterial, entretanto a paciente vinha controlada, mantendo níveis normais de pressão arterial com o emprego de baixa dose diária de metildopa. Por outro lado não apresentava lesão de outro órgão alvo como retina (fundo de olho normal), rins (creatinina 0,8 mg/dl), aorta (dimensão de 3,0 cm no ecocardiograma) nem encéfalo. Seria a dor precordial devido a alteração da reservacárdica? Porém a cinecoronariografia foi normal e o ecocardiograma mostrou a presença de massa obliterando a ponta do ventrículo esquerdo, que foi confirmada no estudo hemodinâmico. O hemograma revelou eosinofilia de

18%, com vários exames parasitológicos de fezes negativos para ovos e vermes, além da ausência de antecedentes alérgicos, tendo sido aventada a hipótese de endomiocardio fibrose. O estudo do eosinófilo não demonstrou a presença da degranulação eosinofílica, porém esta hipótese ainda era a mais atraente, sendo realçada pelo estudo hemodinâmico. A análise das curvas pressóricas intracardíacas revelaram aumento das pressões diastólicas ventriculares, devendo ser mencionadas a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo de 32mmHg e a média da pressão de ecunhamento capilar pulmonar de 30mmHg, associada com a elevação da pressão da artéria pulmonar (60/25 mmHg).

A paciente apresentava obliteração da ponta, sem acometer os músculos papilares nem a valva mitral, daí não ter sido observada nem na época do diagnóstico nem no período de acompanhamento, sopro de regurgitação mitral.

Entretanto, o achado de isquemia sub-epicárdica da parede anterior com amplas ondas T (> 10mm), ainda nos intrigava, fazendo lembrar a possibilidade da cardiomiopatia hipertrófica apical, que é mais prevalente à esquerda e que também provoca restrição diastólica. Para que pudéssemos definir o diagnóstico, optamos pela realização de biópsia endomiocárdica do ventrículo esquerdo.

A paciente apresentava eosinofilia de 18% (1080) em 6000 leucócitos, com parasitológicos negativos e sem antecedentes alérgicos, sabe-se, que o eosinófilo pode agredir diretamente o coração ou liberar substâncias tóxicas que o lesem^{32,33}. A presença da degranulação periférica do eosinófilo em pacientes com endocardite de Löffler sugere que o constituinte protéico do grânulo do eosinófilo pode ser cardiotoxico, produzindo a primeira fase-necrótica da endomiocardio fibrose, enquanto nas fases subseqüentes (trombótica e fibrótica) a eosinofilia inicial desaparece³³. No nosso caso a paciente ainda apresentava eosinofilia, porém sem degranulação do eosinófilo periférico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wenger NK, Abelman WH, Roberts WC - *Cardiomyopathy and specific heart muscle disease*. In Hurst JW et al (eds): *The heart*, 7th ed, New York, McGraw-Hill, 1990: 1278-1347.
2. Olsen ESJ, Spry CJF - *Relation between eosinophilia and endomyocardial disease* *Prof Cardiovasc Dis* 1985; 27:241-54.
3. Brockington IF, Olsen ESJ - *Loeffler endocarditis and Davies endomyocardial fibrosis*. *Am Heart J* 1973;85:308-12.
4. Sakamoto T, Tei C, Murayama M et al - *Giant T wave*

- inversion as a manifestation of asymmetrical apical hypertrophy of left ventricle. *Jap Heart J* 1976;5:611-2.
5. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S et al - Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic fractures in 30 patients. *Am J Cardiol* 1979;44:401-12.
 6. Mady C, Barretto ACP, Oliviere S A et al - Effectiveness of operative and monophasic therapy in endomyocardial fibrosis. *Am J Cardiol* 1989;63:1281-2.
 7. Bedford DE e Konstan GLS - Heart failure of unknown aetiology in Africans *Br Heart J* 1946;8:236-37.
 8. Davies JNP - Endocardial fibrosis in Africa. *E Afr Med J* 1948;25:10-45
 9. Davies JNP - The pathology of endomyocardial fibrosis in Uganda. *Br Heart J* 1955;17:337-40.
 10. Ball JD, Williams AW, Davies JNP - Endomyocardial fibrosis. *Lancet* 1954;1:1049-52.
 11. Turner PP, Manson-Bahr PEG - Endomyocardial fibrosis in Kenya and Tanganyika Africans. *Br Heart J* 1960;22:305-308.
 12. Valiathan MS, Balakrishnan KG, Kartha CC - A profile of endomyocardial fibrosis. *Indian J Pediatr* 1987;54:229-32.
 13. Wagaratham N, Dissanayake RVP - Endomyocardial fibrosis in the Ceylonese *Br Heart J* 1959;21:167-71.
 14. Fagundes LA - Endomyocardial fibrosis. Report of three cases in Southern Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1963;5:198-202.
 15. Reis NB, Giannini A, Barreto Neto M - Endomiocardiofibrose: revisão de 27 anos *Anais V Congr Bras Patologia* 1968;16:48.
 16. Andrade ZA, Guimarães AC - Endomyocardial fibrosis in Bahia, Brazil. *Br Heart J* 1964;26:813-16.
 17. Reis N B, Drumond Neto C, Soares R V G - Endocardiopatias crônicas. In Benchimol AB e Schlesinger P (ed) - *Enciclopédia Médica Brasileira Tomo-Cardiologia*, Rio de Janeiro, Livro Médico Editora Ltda., 1980;seção V:1-20.
 18. Wyne J, Braunwald E - The cardiomyopathies and myocardites: toxic, chemical and physical damage to the heart. In Braunwald E (ed) - *Heart Disease*, 4th ed, Philadelphia, W B Saunders Company 1992;1422-23.
 19. Correa P, Restrepo C, Garcia C, Queiroz AC - Pathology of heart diseases of indetermined etiology which occur in Cali Colombia. *Am Heart J* 1963;66:584-90.
 20. Child J S, Perloff J K - the restrictive cardiomyopathies. *cardiol clin* 1988;6:289-92.
 21. barrettp A C P, Pileggi F - Endomiocardiofibrose: cem casos, dez anos de experiência. *Arq Bras Cardiol* 1988;51:117-20.
 22. Connor DH, Sommers K, Hutt M S R et al - endomyocardial fibrosis in Uganda (Davies disease). Parte I-An epidemiologic, clinical and pathologic study. *Am Heart J* 1968;74:687-91.
 23. Connor DH, Sommers K, Hutt M S R et al - Endomyocardial in Uganda (Davies disease). Parte II-An epidemiologic, clinical and pathologic study. *Am Heart J* 1968;75:107-12.
 24. Assis R C V, Mansur A J, Barretto A C P, Bellotti G, Pileggi F - Insuficiência de valva mitral por endomiocardiofibrose do ventrículo esquerdo. Relato de caso. *Arq Bras Cardiol* 1989;52:275-7.
 25. Acquatella H, Schiller N B, Puigbó J J, Gómez-Mancebo J R, Suarez C, Acquatella G - Valve of two-dimensional echocardiography in endomyocardial disease with and without eosinophilia. A clinical and pathologic study. *Circulation* 1983;67:1219-26.
 26. Métras D, Coulibaly A D, Ouattara K - Recent trends in the surgical treatment of endomyocardial fibrosis. *J Cardiom Surg* 1987;28:607-611.
 27. balakrishnan K G, Venkiahachalan C G, Pillai V R K, Subramanian R, Valiathan M S - Postoperative evolution of endomyocardial fibrosis. *Cardiology* 1968;73:73-79.
 28. D'Arbela P G D, Mutazindwa T, Patel A K, Sommers K - Survival after first presentation with endomyocardial fibrosis. *Br Heart J* 1972;34:403-11.
 29. Dubast C H, Maurice P, Gerbaux A et al - The surgical treatment of constrictive fibrous endocarditis. *Am Surg* 1976;184:303-08.
 30. Mady C, Barretto A C P, Oliver S A, Stolf N, Bellotti G, Pileggi F - Evolution of the endocardial fibrotic process in endomyocardial fibrosis. *Am J Cardiol* 1991;68:402-3.
 31. Barreto A C P, Luz P L, Oliveira S A et al - Determinants of survival in endomyocardial fibrosis - *Circulation* 1989;80 (Supl 1):177-82.
 32. Spry C J F - The pathogenesis of endomyocardial fibrosis: the role of the eosinophil. *Springer Semin. Immunopathol* 1989;11:471-5.
 33. Sasano H, Virmani R, Paterson R H et al - Eosinophilic products lead to myocardial damage. *Hum Pathol* 1989;20:850-6.

RELATO DE CASO

ANEURISMA SUBVALVAR MITRAL EM CRIANÇA PÓS MENINGITE BACTERIANA

Tatiana Tavares da Silva, Luís Alberto Christiani, Maria Eliane Campos Magalhães, JoséDavid A. Diamant, Milton A. Meier, Ruy de Souza Rocha, Francisco Manes Albanesi Filho.

Rio de Janeiro

RESUMO

Os autores relatam um caso de aneurisma subvalvar mitral pós meningite bacteriana aguda, em criança de cor branca. O aneurisma ventricular surgiu como complicação de uma miopericardite, três semanas após a realização de uma pericardiocentese. Foi realizada a resseção cirúrgica do aneurisma e a função do ventrículo esquerdo permaneceu inalterada. São discutidas as possíveis causas de aneurisma ventricular.

Palavras-chave: aneurisma ventricular, pericardite aguda, sepsis, meningite.

SUMMARY: SUBVALVAR MITRAL ANEURISM IN CHILD WITH BACTERIAL MENINGITIS

The authors report a case of subvalvar mitral aneurysm after acute bacterial meningitis, in a white child. The ventricular aneurysm develops as a complication of a myopericarditis, three weeks after a pericardiocentesis. The aneurysm was removed by surgery and the left ventricular function did not change. The possible causes of the ventricular aneurysm are discussed.

Key-words: ventricular aneurysm, acute pericarditis, sepsis, meningitis.

Serviços de Cardiologia e Pediatria e Setor de Cardiopediatria do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para Correspondência:

Dr. Luis Alberto Christiani
Rua Santa Amélia, 50/1502
20260-030 - Rio de Janeiro

Recebido: 10.5.94

Aceito: 20.6.94

INTRODUÇÃO

O aneurisma ventricular esquerdo ocorre mais frequentemente na população adulta como complicação do infarto agudo do miocárdio. As outras causas de aneurismas ventriculares são mais raras, sendo estas de origem congênita¹, ou ocasionados por trauma², ou pós endocardite infecciosa^{3,4}. Também são descritos casos de aneurisma ventricular em negros da tribo africana Bantu, cuja etiologia é desconhecida^{5,6}. Na criança os aneurismas ventriculares geralmente são de etiologia congênita. Os autores relatam um caso de aneurisma ventricular subvalvar mitral em criança, pós meningite bacteriana complicada com miopericardite.

RELATO DE CASO

Paciente com 3 anos de idade, masculino, natural do Rio de Janeiro e residente neste município, apresentou quadro de febre alta persistente e tosse produtiva, com diagnóstico inicial de pneumonia bacteriana. Durante sua evolução apresentou depressão do sensório e foi realizada punção lombar que evidenciou infecção meningea sendo então transferido para o Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Na admissão o paciente, apresentava-se sonolento, respondendo aos estímulos verbais, irritado, hipocorado (++)/4+, hidratado, acianótico, anictérico. Os pulsos periféricos eram amplos, osócronos e isóbaros aos nomólogos, não havendo turgência jugular patológica nem edema.

O ritmo cardíaco apresentava-se regular, com bulhas normafonéticas, sem galope, sopros ou atrito pericárdico. A pressão arterial era 100/60 mmHg, a frequência cardíaca 120 bpm, a frequência respiratória 32 ipm e a temperatura axilar era 37,1 graus Centígrados. O abdomen era flácido, sem visceromegalias. Observa-se rigidez de nuca, e os sinais de Kernig e Brudzinski estavam presentes. As pupilas eram isocóricas e fotoreagentes. Apresentava mobilização ativa dos quatro membros e os reflexos profundos estavam normais. A punção lombar evidenciava liquor turvo com 642 céls./mm³; polimorfunucleares: 100%; glicose: 33%; proteínas: 27mg%; Látex negativo; bacteroscopia: negativa; a cultura do liquor foi negativa. O Hematócrito apresentava-se em 21%. O leucograma mostrava 13.200 leucócitos com diferencial de 9 bastões, 75 segmentados, 14 linfócitos, 2 monócitos; neutrófilos com granações tóxicas. Iniciado esquema terapêutico com ampicilina (400mg/kg/dia), clorafenicol (100mg/kg/dia) e concentrado de hemáceas.

O quadro de meningite resolveu-se satisfatoriamente com este esquema terapêutico. No terceiro dia de internação foi detectada hipofonese de bulhas cardíacas, turgência jugular patológica e hepatomegalia. A

telerradiografia de tórax mostrava aumento do índice cárdio-torácico (Fig.1), e o eletrocardiograma baixa voltagem dos complexos QRS e alteração da repolarização ventricular em região ântero-lateral (fig.2); o ecocardiograma documentou volumoso derrame pericárdico estando a função ventricular esquerda preservada e os diâmetros cavitários dentro da normalidade.

O paciente foi submetido a punção pericárdica com retirada de 120 ml de líquido pericárdico sero-sanguinolento, sendo isolado *Staphylococcus aureus*. Houve melhora do quadro clínico após punção pericárdica, normalização da amplitude dos complexos QRS, da repolarização ventricular (fig.2) e redução do índice cárdio-torácico na telerradiografia de tórax (fig.1). O estudo ecocardiográfico realizado imediatamente após o procedimento evidenciou apenas a presença de pequeno derrame pericárdico. No entanto, outro ecocardiograma realizado três semanas após, mostrava a presença de imagem secular em comunicação com o ventrículo esquerdo, sugestiva de aneurisma subvalvar mitral. O estudo hemodinâmico confirmou este achado, observando-se na cineventriculografia em OAD e OAE, volumosa formação aneurisma acinética, junto à parede inferior, cujo orifício encontrava-se próximo à junção átrio-ventricular (fig.3).

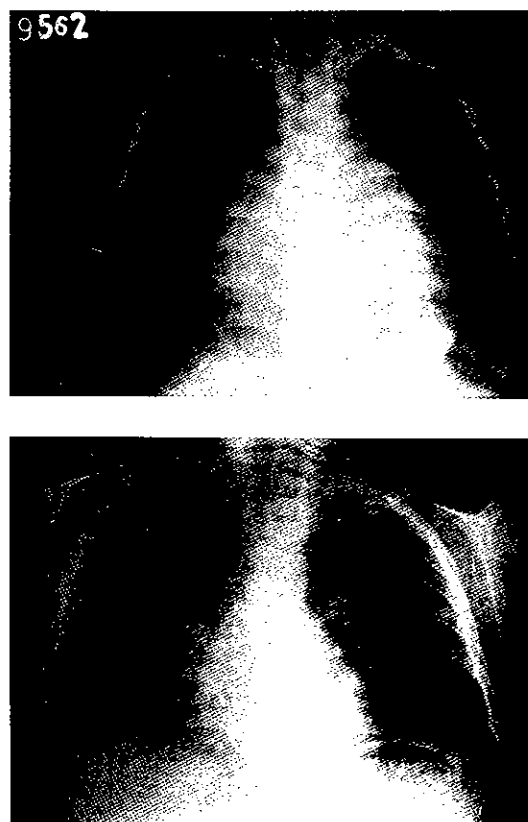


Figura 1: (A) Telerradiografia de tórax em PA evidenciando aumento do índice cárdio-torácico, antes da punção pericárdica. (B) Normalização.

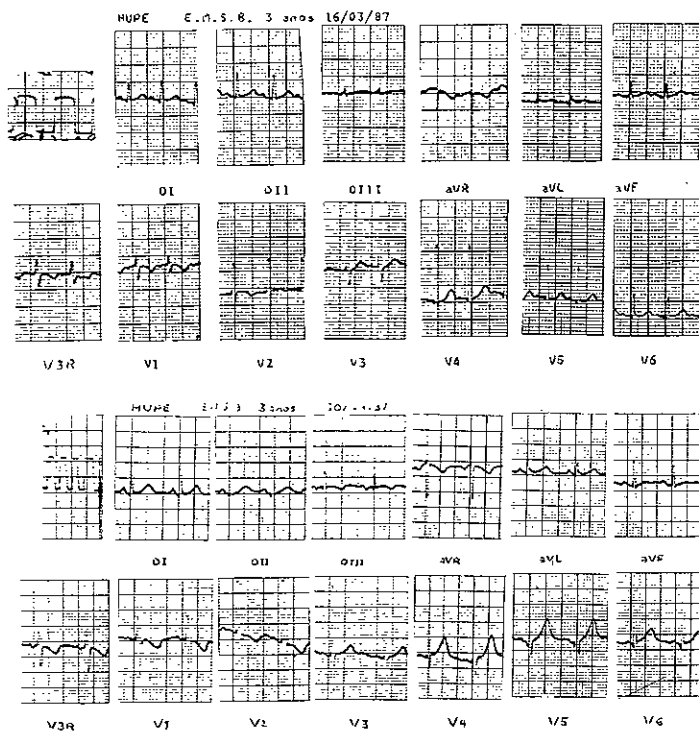


Figura 2: (A) Eletrocardiograma evidenciando baixa voltagem dos complexos QRS e alteração da repolarização ventricular em parede ântero-lateral. (B) Após a punção pericárdica ocorre normalização da amplitude dos complexos QRS e da repolarização ventricular.



Figura 3: Cineventriculografia em OAD mostrando volumosa formação aneurismática, acinética, junto a parede inferior, cujo orifício encontra-se próximo à junção átrio-ventricular.

A cirurgia cardíaca realizada evidenciou a presença de uma cavidade de paredes fibrosas consistentes, com 40 a 50 cm³ de volume, que se comunicava com o ventrículo esquerdo por orifício de 15x3 mm de diâmetro que ficava abaixo do folheto posterior da válvula mitral, próximo ao "crux-cordis", o qual foi fechado com quatro pontos apoiados.

O paciente evoluiu sem complicações no pós-operatório imediato. Ecocardiogramas de controle realizados no pós-operatório imediato e após trinta dias demonstraram função ventricular normal e ausência de aneurisma ou derrame pericárdico.

DISCUSSÃO

O aneurisma ventricular esquerdo é raro na criança ocorrendo geralmente como complicação do infarto agudo do miocárdio no adulto. Na população pediátrica a etiologia mais comum de aneurisma ventricular é congênita^{1,7,8,9,10}.

Os aneurismas congênitos são divididos por Hamaoka¹ em dois grupos. No primeiro o defeito da parede ventricular está associado a outro da linha média anterior incluindo pericárdio, esterno, diafragma e abdômen superior. O orifício de conexão com a cavidade ventricular é estreito, sendo frequente a associação a defeitos septais e anomalias cardíacas complexas. O segundo grupo seria similar aos aneurismas adquiridos, tendo uma ampla conexão entre a cavidade ventricular e o aneurisma¹.

No caso descrito a etiologia congênita não é provável, pois este seria detectado em ecocardiogramas realizados previamente e vinte e quatro horas após a punção do derrame pericárdico.

A etiologia do aneurisma ventricular no grupo étnico africano ainda não foi elucidada. poderia ser congênita por ocorrer em pacientes jovens, e ter localização subvalvar^{1,11}. No entanto, a associação destes casos à tuberculose, torna a etiologia infecciosa no mínimo provável. Poltera¹² relata que uma miocardite granulomatosa poderia ser o fator desencadeante do aneurisma subvalvar no grupo africano¹². Ainda mais, diversos casos descritos nos negros Bantus^{5,6,11}, apresentam quadro infeccioso prévio de maneira análoga ao caso descrito.

Pode ocorrer formação de aneurisma na região fibrosa, intervalvar mitro-aórtica secundário à extensão do processo infeccioso de endocardite da válvula aórtica. O envolvimento desta região é uma complicação rara de endocardite infecciosa, mas é potencialmente grave porque pode ocasionar complicações como ruptura, formação da fístula e desestabilização das válvulas mitral e aórtica. A válvula mitral pode ser atingida por extensão da endocardite da válvula aórtica ou por regurgitação aórtica de válvula infectada, ocasionando formação de aneurisma valvar mitral^{3,4,13,14}.

No presente caso, embora a hipótese de endocardite infecciosa como causa do aneurisma não possa ser descartada, clinicamente não havia evidências, como a presença de febre persistente, nódulos de Osler, lesões de Janeway, petéquias sub-ungueais, esplenomegalia ou surgimento de sopros cardíacos. Também não foram

visualizadas vegetações em válvulas cardíacas e as hemoculturas foram sempre negativas. Outro dado importante contra etiologia deste caso endocardite é virtual ausência de regurgitação valvular ao Doppler, sendo improvável a presença de uma endocardite que pudesse ocasionar perfuração miocárdica sem regurgitação valvular associada.

Dos casos descritos no Brasil, na Bahia, nos trabalhos de Guimarães¹⁵ e Brito¹⁶ de pacientes com aneurisma ventricular subvalvar, não é definida uma etiologia para os casos. Alguns pacientes apresentavam dispnéia aos esforços, um paciente tinha antecedente de infecção, não sendo possível correlacionar estes casos com descrito neste trabalho.

O presente caso tem certamente etiologia infecciosa pois surgiu após quadro de meningite bacteriana e sepsis. Em sua evolução formou-se volumoso derrame pericárdico com restrição diastólica, que regride após punção. O *Staphylococcus aureus* foi isolado do líquido pericárdico, evidenciando a presença de infecção ativa, com consequente agressão ao miocárdio e pericárdio. Importante notar que somente cerca de três semanas após punção, é detectado o aneurisma ventricular em exame ecocardiográfico de controle, sendo que o exame realizado vinte e quatro horas após a punção não evidenciava aneurisma, tornando pouco provável a hipótese de que este tenha sido decorrente de acidente no momento da pericardiocentese.

O quadro clínico dos aneurismas ventriculares é muito variável, sendo o diagnóstico geralmente realizado durante o seguimento clínico de outra doença, ou por investigação de alteração da silhueta cardíaca ou do eletrocardiograma. Assim, os pacientes podem ser totalmente assintomáticos ou apresentar quadros graves. Sopros cardíacos podem estar presentes à ausculta. Em alguns casos ocorre aumento progressivo da área cardíaca com insuficiência cardíaca, podendo ocorrer angina pectoris, arritmias ventriculares, e até morte súbita. A presença de trombos no interior dos aneurismas, pode ocasionar episódios embólicos^{11,17,18}.

Neste caso, como em outros descritos, a detecção do aneurisma não foi devido a nenhuma manifestação clínica, o que torna extremamente importante o seguimento cuidadoso de todo paciente com infecção sistêmica. Exames ecocardiográficos periódicos devem ser realizados para possibilitar o diagnóstico de lesões potencialmente graves como o aneurisma ventricular. É importante ressaltar que o tratamento dos pacientes com aneurismas ventriculares de etiologia infecciosa deve ser sempre cirúrgico, pois estes tendem a evoluir para ruptura, ou desestabilização valvar e insuficiência cardíaca. A excelente evolução pós-operatória deste paciente, bem como a de outros casos descritos na literatura médica, confirmam que a conduta cirúrgica precoce é a mais adequada para estes casos^{3,4,19}.

Embora não possamos fazer correlação deste paciente

com os negros Bantu, a semelhança dos aspectos clínicos, e a possível etiologia infecciosa para ambos aneurismas torna necessário investigar uma base comum para o desenvolvimento destas alterações junto ao anel valvar.

Os autores desconhecem relato de outro caso de aneurisma ventricular secundário a um quadro de meningite bacteriana na literatura médica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamaoka K, Onaka M, Onouchi Z - Congenital ventricular aneurysm and diverticulum in children. *Pediatr Cardiol*, 1987;8:169-175.
2. Mathews RV, French WJ, Criley JM - Chest trauma and subvalvar left ventricular aneurysms. *Chest*, 1989;95:474-476.
3. Bhagwat AR, Pati RB, Loya YS, Sharma S - Subaortic aneurysm in infective endocarditis. *Am Heart J*, 1991;122:588-589.
4. Schwartz DR, Belkin RN, Pucillo AL, Burleson PD, Fish BG et al - Aneurysm of the mitral - aortic intervalvular fibrosa complicating infective endocarditis: Preoperative characterization by two-dimensional and color flow Doppler echocardiography, magnetic resonance imaging and cineangiography. *Am Heart J*, 1990;119:196-199.
5. Chesler E, Joffe N, Schmorh I, Meyers A - Annular subvalvar left ventricular aneurysms in the south african Bantu. *Circulation*, 1965;32:43-51.
6. Lurie AO - Left ventricular aneurysm in the african. *Br Heart J*, 1960;22:181-188.
7. Mohan JC, Goel PK, Khanna SK, Arora R - Massive congenital submitral aneurysm of the left ventricle: a case report. *Indian Heart J*, 1989;41:338-340.
8. Dalvi BV, Sathe SV, Lokhandwala YY, Kulkarni HL, Kale AP - Coexistence of congenital submitral and aortic sinus aneurysm. *Am Heart J*, 1990;119:419-421.
9. Arora RR, Issenberg HJ, Spíndola - Franco H, Fayemi A, Steeg C - Congenital aneurysm of the left ventricle. *Jama*, 1988;259:3306-3308.
10. Chalmers JAC, Graham TR, Magle PG - A congenital aneurysm of the non - coronary sinus of Valsalva extending into the wall of the left ventricle. *Inter J Cardiol*, 1989;24:379-381.
11. Chesler E, Tucher RBK, Barlow JB - Subvalvar and

apical left ventricular aneurysm in the bantu as a source of systemic emboli. *Circulation*, 1967;35:1156-1161.

12. Poltera AA, Jones AW - Subvalvar left ventricular aneurysms. A report of 5 Ugandan cases. *Br Heart*, 1973;35:1085-1091.

13. Decroly PH, Vandenbossche J-L, Englert M - Anterior mitral valve aneurysm perforation secondary to aortic valve endocarditis detected by doppler colour flow mapping. *Eur Heart J*, 1989; 10:186-189.

14. Griffiths BE, Petch MC, English TAH - Echocardiographic detection of subvalvar aortic root aneurysm extending to mitral valve annulus as a complication of aortic valve endocarditis. *Br Heart J*, 1982;47:392-396.

15. Guimarães AC, Santos Filho A, Esteves JP, Abreu WN, Vinhaes LA et al - Annular subvalvar left ventricular aneurysm in Bahia, Brazil. *Br Heart J*, 1976;38:1080-1085.

16. Brito JC, Carvalho HG, Feitosa G, Ribeiro AC, Nery A et al - Aneurisma anular subvalvar mitral do ventrículo esquerdo. Apresentação de quatro casos. *Arq Bras Cardiol*, 1985;45:257-262.

17. Fitchett D, Kanji M - Mitral subannular left ventricular aneurysm. A case presenting with ventricular tachycardia. *Br Heart*, 1983;50:594-596.

18. DePace NL, Dowinsky S, Untereker W, Le Mole GM, Spagna PM et al - Giant inferior wall left ventricular aneurysm. *Am Heart J*, 1990;119:400-402.

19. Gray M, Thakur NS, Deverall PB - Congenital calcified, apical aneurysm of the left ventricle in an adult. *Eur Heart J*, 1987;8:72-75.

TRABALHO EXPERIMENTAL

ALTERAÇÕES MITOCONDRIAIS E SUBCELULARES TEMPO-DEPENDENTES APÓS BREVE OCLUSÃO CORONARIANA SEGUIDA DE REPERFUSÃO EM CORAÇÃO DE RATO.

Rodrigo Siqueira-Batista, Luis Eduardo Menezes Quintas, Ana Maria Blanco Martinez, Anderson Domingues Côrrea, Ruben Alberto Storino.

Rio de Janeiro e La Plata, Argentina

RESUMO

Após 15 minutos de isquemia, realizada por oclusão da artéria coronariana, corações de ratos Wistar foram reperfundidos por 0-5 horas, 6-11 horas ou 12-17 horas. Apesar das conhecidas características que ocorrem na anoxia miocárdica tal como eosinofilia (acidofilia - dados não mostrados), edema celular e extracelular, e ondulação das fibras, a alteração mitocondrial foi nosso mais importante achado. A alteração, evidenciada como um **alongamento mitocondrial** e um aspecto **fusiforme**, parece ser específica a estas condições experimentais, ou seja, um curto período de hipóxia e um longo período de reperfusão sanguínea. A razão deste aspecto não foi elucidada, mas pode ser devido às trocas peculiares que sofrem as mitocôndrias de tecidos isquêmicos reperfundidos.

Palavras-chave: isquemia miocárdica, mitocôndrias, patologia cardíaca

SUMMARY: TIME-DEPENDENCE OF MITOCHONDRIAL ABNORMALITY AND SUB-CELLULAR CHANGES AFTER BRIEF CORONARY OCCLUSION FOLLOWED BY REPERFUSION IN RAT HEART

After 15 minutes of ischemia, performed by coronary artery acclusion, Wistar rat hearts were reperused for 0-5 hours, 6-11 hours or 12-17 hours. Despite of the well-known aspects which occur in myocardial anoxia such as eosinophilia (acidophilia - data not shown), cellular and extracellular edema and fiber undulation, mitochondrial alteration was our most important finding. The alteration, evidenced as **mitochondrial elongation** and **spindle-like** shape, seems to be specific for this experimental condition, i.e. short period of hypoxia and long period of blood reperfusion. The reason of such elongation was not elucidated, but it might be due to the peculiar ionic exchanges that mitochondria of reperused ischemic tissues are undergone.

Key-works: myocardial ischemia, mitochondria, heart pathology

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto Cardiovascular de La Plata (INCALP) e Universidade Nacional de La Plata, Argentina.

Endereço para correspondência:
Dr. Rodrigo Siqueira Batista
R. Dr. Augusto Figueiredo, 24 casa 2
21840-600 - Rio de Janeiro / RJ

Recebido: 06.06.94
Aceito: 30.06.94

INTRODUÇÃO

O infarto agudo do miocárdio é caracterizado por uma parada abrupta do fluxo sanguíneo a uma determinada área miocárdica devido a uma oclusão coronariana instantânea¹⁻³. Em resposta a supressão do suprimento de oxigênio, os miócitos cardíacos começam a apresentar várias alterações, desde um simples edema celular,⁴ em estágios mais recentes da isquemia, até alterações morfológicas das fibras, que pode culminar em morte celular e necrose em estágios avançados da lesão⁵. Este tipo de doença coronariana vem sendo extensivamente estudada e muitos trabalhos demonstram a sequência de mudanças que ocorrem após a hipóxia⁶⁻¹⁶. Vários artigos aplicam diferentes períodos de isquemia,^{6-12,17-19} de períodos que produzem alterações reversíveis (0-20 minutos) àqueles que produzem mudanças irreversíveis (20-60 minutos ou mais). No entanto, as modificações estruturais são analisadas frequentemente após intervalos de tempo de não mais de 1 hora de reperfusão^{7,8,18,19}.

Esta investigação deseja estabelecer as alterações isquêmicas do miocárdio desenvolvidas por hipóxia experimental produzida por 15 minutos, tempo em que a lesão irreversível não é alcançada,^{4,13} em diferentes períodos de reperfusão (0-17 horas) que possam ser detectadas ao microscópio ótico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Vinte e cinco ratos albinos Wistar adultos de ambos os sexos e peso corporal entre 200-250g foram utilizados neste experimento. Eles foram alimentados ad libitum. Para que fosse produzida isquemia focal, a oclusão da artéria coronária esquerda foi realizada durante 15 minutos, sendo obtida hipóxia em uma parte considerável do ventrículo esquerdo. A obstrução foi feita pela ligadura "em laço" da artéria coronária^{20,21}.

Os animais foram anestesiados com éter e condições assépticas foram utilizadas quando o período pós-operatório almejado era de 5 horas ou mais²².

Uma incisão foi feita no 4º ou 5º espaço intercostal e então o pericárdio foi exposto. Depois da abertura do pericárdio, a artéria foi ligada por 15 minutos com fio de seda 4-0²⁰⁻²².

A ligadura foi cortada e a perfusão da área lesada retornou à mortalidade. Os ratos foram mantidos vivos durante períodos pré-determinados até serem sacrificados. Dentre os 25 animais, 4 foram operados sem no entanto ser realizada a oclusão coronariana. Estes animais foram usados como controles.

Amostras de tecido foram removidos e divididos em um dos seguintes grupos: 4 ratos não-isquêmicos (grupo 1); 7 ratos isquêmicos reperfundidos por 0-5 horas (grupo 2); 7 ratos isquêmicos reperfundidos por 6-11 horas

(grupo 3); e por fim 7 ratos isquêmicos reperfundidos por 12-17 horas (grupo 4).

As amostras foram fixadas em paraformaldeído neutro a 10% tamponado por dois dias à temperatura ambiente e embebidos em parafina. Cortes seriados de 5mm de espessura foram feitos em micrótomo²³. As lâminas obtidas foram tratadas com os seguintes métodos: hematoxilina e eosina (H&E) de Delafield²⁴ e a técnica de coloração de Novelli (com o intuito de evidenciar as mitocôndrias)²⁵.

Após a montagem das lâminas, elas foram examinadas ao microscópio ótico e foram analisados as possíveis variações morfológicas dos grupos relacionados.

RESULTADOS

As alterações histológicas observadas dependem do período de tempo em que o coração foi reperfundido. A figura 1 mostra um coração não-isquêmico (grupo 1). A forma alongada das fibras miocárdicas e o aspecto ovalado das mitocôndrias localizadas adjacentes a membrana plasmática pode ser notada. Este é o padrão normal do tecido muscular cardíaco.



Figura 1 - Miocárdio não-isquêmico. Nota-se a forma oval das mitocôndrias (M) e do núcleo (N) e a justaposição celular (1). X 5.000.

O miocárdio dos ratos do grupo 2 apresentaram um aspecto bastante similar ao padrão normal. As mitocôndrias não apresentam mudanças morfológicas. No grupo 3 o espaço entre as fibras é maior que o do grupo 2. As mitocôndrias exibem uma forma mais alongada (figura 2)

O grupo 4 comporta uma série de alterações. As fibras miocárdicas estão onduladas e mais espaçadas entre si. As mitocôndrias perdem sua forma normal e tornaram-se bastante alongadas, como pode ser visto na figura 3.

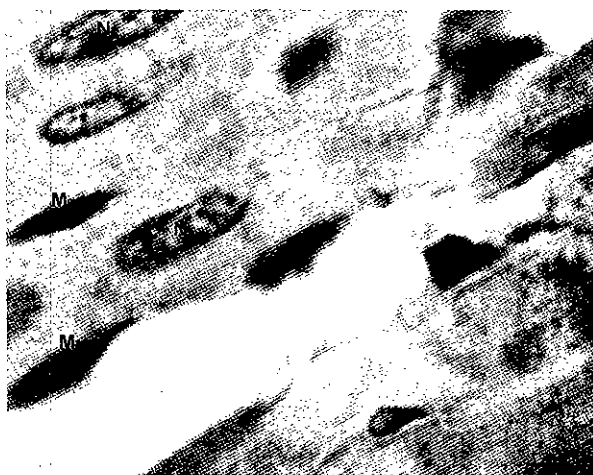


Figura 2 - Miocárdio isquêmico reperfundido por 6-11 horas (grupo 3). As mitocôndrias (M) estão mais alongadas (aspecto fusiforme) que na figura 1. O núcleo (N) também pode ser visualizado. (X 5.000).



Figura 3 - Miocárdio isquêmico reperfundido por 12-17 horas (grupo 4). Perda da forma mitocondrial característica, exibindo um intenso alongamento (M). O edema intercelular (E) e núcleo (N) podem ser observados. A perda de paralelismo e ondulação fibrilar são aparentes. (X 5.000)

DISCUSSÃO

Várias alterações são causadas pela isquemia, e a primeira rota bioquímica afetada é a respiração aeróbica da célula (fosforilação oxidativa)^{14,26,27}. A diminuição subsequente da concentração e da síntese de ATP intracelular leva a uma sequência de mudanças celulares que são reversíveis até um certo de anóxia^{6,13,15}. Uma destas alterações é o entumescimento celular e mitocondrial (edema), causado por distúrbios no equilíbrio iônico da célula (influxo de sódio, cálcio e água - falência da Na^+ , K^+ - ATPase (função insuficiente da bomba de sódio))^{4,7,8}.

Se a hipóxia persiste, alterações irreversíveis podem vir a ser produzidas. Com relação a mitocôndria, o organelo vacuoliza, especialmente nos casos de reperusão pelo

influxo excessivo de Ca^{2+} nas células e mitocôndrias^{28,29}. O influxo de cálcio pode ser resultado das lesões das membranas plasmática e mitocondrial derivadas da perda fosfolipídicas (maior degradação/pouca síntese)¹⁶, alterações citoesqueléticas induzidas pelo edema, ativação proteolítica e radicais livres.

Apesar de diversas modificações mitocondriais serem encontradas na lesão celular irreversível, elas não indicam a falência do miócito. Entretanto, a falência mitocondrial e portanto a incapacidade de produção de ATP contribuem ao desenvolvimento da lesão celular letal^{28,29}.

Em resumo, pode-se verificar que nenhuma modificação mitocondrial foi observada entre 0-5 horas de reperusão e que as fibras miocárdicas já se mostravam edemaciadas. De 6-17 horas de reperusão cardíaca ocorreu um progressivo alongamento mitocondrial, mas não parece estar relacionado a falência da organela, de acordo com o princípio do myocardial stunning que indica uma lenta recuperação do coração após reperusão. Esta interessante conformação não foi ainda descrita na literatura. A possibilidade de artefato de técnica é completamente descartada já que não houve alongamento mitocondrial em qualquer uma das amostras controle nem no grupo 2 (0-5 horas de reperusão). Além disso, todos os corações do grupo 3 e 4 (6-11 e 12-17 horas de reperusão) apresentaram mitocôndrias alongadas, o que seria extremamente difícil se a alongação fosse meramente um artefato.

Não podemos elucidar a causa desta alteração mitocondrial, que parece ser específica para o miocárdio infartado por curtos períodos de tempo e reperfundidos por longo tempo. Contudo, acreditamos que isto seja devido as trocas iônicas (principalmente o influxo de íons cálcio)^{4-8,28-29}, que está presente durante a reperusão do miocárdio isquêmico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jennings RB, Reimer KA - *Pathobiology of acute myocardial ischemia*. Hosp Pract, 1989; 24:89-96.
2. Wyngaarden JB, Smith LH - *Cecil: tratado de medicina interna*. Tradução da 18ª edição americana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990.
3. Stefanini E - *Infarto do miocárdio*. Ars Curandi, 1990; 23:103-107.
4. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL - *Robbins pathologic basis of disease*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1989.
5. Anderson WAD, Kissand JM - *Pathology*. vol.I. St. Louis: The CV Mosby Co, 1977.

6. Neely JR, Feuvray D - Metabolic products and myocardial ischemia. *Am J Pathol*, 1977; 102: 282-291.
7. Shine KI - Ionic events in ischemia and anoxia. *Am J Pathol*, 1981; 102:256-261.
8. Nayler WG - The role of Ca^{2+} in the ischemic myocardium. *Am J Pathol*, 1981; 102:262-270.
9. Laiho KU, Shelburne JD, Trump BF - Observations on cell volume, ultrastructure, mito-chondrial conformation an vital-dye uptake in Ehrlich ascites tumor cells: effects of inhibiting energy production and function of the plasma membrane. *Am J Pathol*, 1971; 65:203-230.
10. Laiho KU, Trump BF - The relationship between cell viability and changes in mitochondrial ultrastruture, cellular ATP, ion and water content following injury of Ehrlich ascites tumor cells. *Virchows Arch [Cell Pathol]*, 1974; 15: 267-277.
11. Mittal SR, Pamecha S, Rohatgi R, Saxena R, Gokhroo R - Isolated right ventricular infarction. *Int J Cardiol*, 1992; 36:187-196.
12. Jennings RB et al - Relation between high energy phosphate and lethal injury in myocardial ischemia in the dog. *Am J Pathol*, 1978; 92: 187-214.
13. Jennings RB, Reimer KA - Lethal myocardial ischemic injury. *Am J Pathol*, 1981; 102: 241-255.
14. Jennings RB, et al - Effect of reperfusion late in phase of reversible ischemic injury: changes in metabolism and ultrastructure. *Circ Res*, 1985; 56: 262-278.
15. Siqueira-Batista R, Quintas LEM, Batista CAC, Rodrigues CM - Pontes miocárdicas: simples variações anatômicas ou indicação cirúrgica? *Rev SOCERJ*, 1993; 6: 192-194.
16. Hochaka PW - Defense strategies against hypoxia and hyponatremia. *Science*, 1986; 231: 234-241.
17. Jennings RB, Murry CE, Steenbergen C Jr, Reimer KA - Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation*, 1987; 82(suppl. 3): 112-12.
18. Jennings RB, Herdson PB, Sommers HM - Structural and functional abnormality in mitochondria isolated from ischemic dog myocardium. *Lab Invest*, 1969; 20: 548-557.
19. Kloner RA, Ganote CE, Whalen DA, Jennings RB - effect of transient period of ischemia on myocardial cells. *Am J Pathol*, 1974; 74: 399-422.
20. Johns TNP, Olsen BJ - Experimental myocardial infarction method of coronary occlusion in small animals. *Ann Surg*, 1954; 140: 675-682.
21. Siqueira-Batista Rm Rodrigues CM, Corrêa AD, Quintas LEM - Estudo comparativo das drogas nifedipina, verapamil e nitroglicerina no infarto agudo do miocárdio (IAM). *F Med (BR)*, 1992; 104:35-37.
22. Seye HE, Dajusz E, Grassos S, Mendel P - Simple technique for the surgical occlusion of coronary vessels in the heart. *Angiology*, 1990; 11: 398-407.
23. Gomori G - Microscopic histochemistry: principles and practice. University of Chicago Press: Chicago, 1952.
24. Pearse AGE - Histochemistry: theoretical and applied. Churchill Livingstone: London, 1972.
25. Baçak W, Paulete J - Técnicas de citologia. Livros Técnicos e Científicos Editora: Rio de Janeiro, 1976.
26. Molina H, Milei J, Storino RA, VAzquez A - Estudo clínico, electrocardiográfico y anatomopatológico en 73 casos de infarto agudo do miocárdio, In: XIX Congresso de La Cardiología Argentina, Tucumán, September, 1993.
27. Milei J, Storino RA - Early myocardial infarction: a feasible histologic diagnostic procedure. *Jpn Heart J*, 1986; 27: 307-309.
28. Mitnacht S Jr, Sherman SC, Farber JL - reversal of ischemic mitochondrial dysfunction. *J Biol Chem*, 1989; 254:9871-9878.
29. Mitnacht S Jr, Farber JL - reversal of ischemic mitochondrial dysfunction. *J Biol Chem*, 1981; 256: 3199-3206.
30. Shin G, et al - O_2^- - spin trapping on cardiac submitochondrial particles isolated from ischemic and non-ischemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol*, 1990; 22: 893-899.

**PRÊMIO USCAS - UNION DE
SOCIEDADES DE
CARDIOLOGIA AMERICA
DEL SUR**

A Union de Sociedades de Cardiologia America del Sur acaba de instituir o "Prêmio USCAS" para o melhor trabalho médico-científico de seu Congresso que será o 17º Congresso Sul Americano de Cardiologia a realizar-se em Cartagena, Colombia, em agosto de 1995.

O prêmio, no valor U\$ 1.000,00, será conferido por ocasião de cada Congresso da USCAS, podendo concorrer qualquer cardiologista membro das Sociedades de Cardiologia afiliadas, cabendo ao vencedor do prêmio a viagem, hospedagem e todos os créditos referentes à participação no evento.

O tema do trabalho deverá abordar as áreas clínica, cirúrgica ou ciência básicas em cardiologia, executando-se temas sobre fármacos. O trabalho será realizado no país de origem, será enviado à sede do Congresso onde irá ser julgado previamente por uma Comissão especial.

Informações sobre o regulamento do prêmio USCAS podem ser obtidas com o Dr. Luis Moya Jimenez, presidente da USCAS, Carreras 19, nº 80-36, tel (57) (1) 219.1355, fax (57) (1) 219. 1399 A.A. 1.875 - Santafé de Bogotá, DC - Colombia.

**SEMINÁRIO INTERNACIONAL SOBRE OS DESAFIOS
DA ERA DA INFORMAÇÃO:
AGENTES E USUÁRIOS**

O Seminário será realizado em São Paulo de 18 a 20 de outubro de 1994, promovido pela BIREME (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde). Constará de conferências, cursos, mesas redondas, painéis e reuniões. Na ocasião será lançado o Med Line/CD-ROM Interface BIREME com participação do representante da National Library of Medicine dos EUA. Informações BIREME/OPAS - Tel: (011) 549.2611, Fax: (011) 571.1919 e CONPAX TERREMOLINOS TURISMO, Tel: (011) 280.8199, Fax: (011) 883.7723.

**EM 20.05.94 FORAM
FUNDADOS OS SEGUINTE
DEPARTAMENTOS E
SEÇÃO REGIONAL DA
SOCIEDADE DE
CARDIOLOGIA DO ESTADO
DO RIO DE JANEIRO:**

Departamento de Arritmias, estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia Clínica da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro.

Presidente: Márcio Luiz Alves Fagundes

Vice-Presidente: Paulo Ginefra

Secretário: Washington Maciel

Tesoureiro: Francisco José Valadares Nascimento

Diretor Científico: Jayme Barros Freitas

Departamento de hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro.

Presidente: Edison Carvalho Sandoval Peixoto

Vice-Presidente: João Otávio Queiroz F. Araújo

Secretário: José Carlos Monteiro Mello

Tesoureiro: Francisco Cabral Cardoso

Diretor Científico: Pierre Labrunie

Seção Regional da Baixada Fluminense da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro

Presidente: Paulo Roberto Pereira de Sant'Ana

Vice-Presidente: Luis Felipe Guimarães

Secretário: Carlos Henrique Vilela Vasconcelos

Tesoureiro: Paulo Varela Walder

Diretor Científico: Edison Mattos

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 regulares e os Resumos de trabalhos apresentados no Congresso anual da SOCERJ em seu número especial Suplemento. Eventualmente a Revista poderá editar mais de um Suplemento.

Todos os artigos originais e de atualização, bem como qualquer matéria enviada para a publicação, serão submetidos à análise pelo Conselho Editorial, reservando-se a Revista da SOCERJ o direito de recusar a matéria considerada insuficiente pelo Conselho ou que vá 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 Alcindo Guanabara, 24 Sala 1.601, Cinelândia, Rio de Janeiro, RJ, CEP. 20031-130, Tel.: (021) 262-6831, Fax: (021) 220-7730.

Para a publicação dos trabalhos, serão obedecidas, no geral, as normas adotadas pelos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Os trabalhos serão publicados por ordem de aceitação pelo Conselho Editorial e não por ordem de recebimento. Ambas as datas, porém, constarão no pé da primeira página do trabalho na Revista.

O pedido para publicação de trabalho ou outra matéria constantes destas normas, deve ser feito ao Editor em carta anexa, assinada pelo principal autor, constando uma declaração de ter sido obtido o consentimento por escrito dos pacientes submetidos a procedimentos de estudo terapêutico ou por drogas, pela qual o autor (es) assumem inteira responsabilidade. Na mesma carta deve-se especificar à qual Seção da Revista destina-se o trabalho: Trabalhos Originais, Temas de Atualização, Relato de Caso, etc.

Os trabalhos devem ser redigidos em português, de acordo com a ortografia vigente, datilografados ou processados em espaço duplo, em papel ofício ou papel 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. A Revista receberá trabalhos em inglês 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 chave" (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 5 autores; mais de 5, 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 do 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. Traçados gráficos (ECG, Holter, Teste de Esforço, Hemodinâmicos, etc.) devem ser copiados em xerox com bom contraste e montados em tamanho reduzido, mas que permitam leitura confortável - Desenhos em nanquim, tabelas, quadros, gráficos, curvas feitos por computador devem ser impressos com bom contraste. Figuras, fotografias, desenhos, não devem ultrapassar a base de 9 x 12 cm e devem ser numerados a lápis no verso, seguindo a ordem no texto, indicando com uma seta superior a posição correta da figura na página. Figuras ou gráficos em cores devem ser discutidos com a Revista, à parte.

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, convidada 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.

A Revista da SOCERJ é editada por cortesia dos Laboratórios Biosintética e distribuída gratuitamente a todos os Cardiologistas do Brasil, sendo seu conteúdo literário científico propriedade da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro - SOCERJ.

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



SOCERJ

EDITOR

ROBERTO BASSAN

ASSISTENTE DO EDITOR

LÚCIA PIMENTA

CONSELHO EDITORIAL

ANTONIO ALVES DO COUTO
AUGUSTO HEITOR XAVIER DE BRITO
CLÁUDIA C. ESCOSTEGUY
CLÁUDIO GIL SOARES DE ARAÚJO
EDISON C. SANDOVAL PEIXOTO
EDSON SAAD
FERNANDO MORCERF
HÉLIO S. MIGON
IVAN GONÇALVES MAIA
JACOB ATIÉ
MARCO AURÉLIO SANTOS
MUNIR MURAD
ODILON NOGUEIRA BARBOSA
PAULO GINEFRA

SECRETÁRIA DE REDAÇÃO

Sueli Santos Santana

A **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (ISSN 0101-0758)** é editada trimestralmente pela SOCERJ, Rua Alcindo Guanabara, 24, Sala 1.601, Cinelândia, CEP. 20031-130, Rio de Janeiro, RJ, Tel.: (021) 262-6831, Fax: 220-7730 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 QUARTELY

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
ISSN 0104-0758

INDEXADA NO INDEX MEDICUS LATINO AMERICANO

IMPRESSA NO BRASIL - PRINTED IN BRAZIL
TIRAGEM: 9.000 EXEMPLARES

REVISTA DA SOCERJ - (REV. SOCERJ)

ÍNDICE

EDITORIAIS

. NOVO EDITOR

Roberto Bassan

. NOVO PRESIDENTE

Augusto E. Z. Bozza

ATUALIZAÇÃO

- . ATACANDO O DRAGÃO NUMA NOVA FRENTE: O QUE PODEMOS FAZER PARA REDUZIR O TEMPO DE ATENDIMENTO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO?

Battling the dragon in another front: what can we do to reduce the time to treatment in acute myocardial infarction?

Roberto Bassan

- . É A FEBRE REUMÁTICA UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA?

Is rheumatic fever a public health problem?

Franco Sbaffi, Elizabeth Souza Leão Gracie, Carlos Augusto P. Moraes, Rosângela Motta, Sheila Knupp Feitosa, Eliane Lucas, Maria da Glória Federici, Dalva Sayeg, Eneida Correia, Maria Eliane Magalhães, Blanca Gomes Bica, Alan Silva, Vitória Grimaldi, Anna Esther Ravaglio, Márcia Fernanda, Raquel Ellis, Flávio Roberto Sztajn bok, Zuleika Moraes, Rosane Sales Gondim, Mônica Celente.

TRABALHO ORIGINAL - ORIGINAL ARTICLE

- . AVALIAÇÃO DAS PRÓTESES VALVARES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Valve Prosthesis in children and adolescents

Luiz André Vieira Fernandes e José Barbosa Filho

CONFERÊNCIA - CONFERENCE

- . AVALIAÇÃO ECODOPPLERCARDIOGRÁFICA NA CARDIOPATIA REUMÁTICA. CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS E HEMODINÂMICAS.

Echodopplercardiographic evaluation in rheumatic heart disease: clinical and hemodynamic considerations

Paulo Cesar de Carvalho Studart, Luciano Belém, Antônio Américo Labanca, Renato Faria Castro, Aldo Jannuzzi, Antonio Sérgio Cordeiro da Rocha.

SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

DIRETORIA

Presidente: Augusto Elias Zaffalon Bozza

Vice-Presidente: Denilson Campos de Albuquerque

1º Secretário: Salvador M. Serra

2º Secretário: Paulo César de A. Rodrigues

1º Tesoureiro: Antonio Luiz da Silva Brasileiro

2º Tesoureiro: Elizabete Viana de Freitas

Presidente da Comissão Científica: José Geraldo de Castro Amino

Presidente da Comissão Medic.Preventiva e Social: Jorge Gomes

Editor da Revista da SOCERJ: Roberto Bassan

Assistente do Editor: Lúcia Pimenta

Conselho Editorial: Antonio Alves do Couto
Augusto Heitor Xavier de Brito
Cláudia C. Escosteguy
Cláudio Gil Soares de Araújo
Edison Sandoval Peixoto
Edson Saad
Fernando Morcerf
Hélio S. Migon
Ivan Gonçalves Maia
Jacob Atié
Marco Aurélio Santos
Munir Murad
Odilon Nogueira Barbosa
Paulo Ginefra

Conselho Fiscal: Celso Garcia da Silveira
Francisco Manes Albanesi Filho
Luciano Loos

Suplentes: Félix Elias B. Chalita
Roberto Pozzan
Washington de A. Maciel

Comissão Científica: Carlos Scherr
Edson Nunes
Evandro Tinoco Mesquita
Luiz Antonio Campos
Luiz Maurino Abreu
Marcelo W. Montera
Rafael Nonato Przytyk

Comissão de Ensino: César Cardoso de Oliveira
Heraldo Victer
José Guilherme de Faria Feres
Maria Eliane Campos Magalhães
Roberto Sá

Comissão Med. Preventiva e Social: Carlos Waldeck do A. Pimenta
Gerez Fernandes Martins
João Bosco de F. Santos
Jorge Alberto Martins
Sebastião Evaldo V. Rosário
Walter Labanca Arantes

Departamento de Arritmias, Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia

Presidente: Márcio Luiz Alves Fagundes
Vice-Presidente: Paulo Ginefra
Secretário: Washington Maciel
Tesoureiro: Francisco J. V. Nascimento
Diretor Científico: Jayme Barros de Freitas

Departamento de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

Presidente: Edison C. Sandoval Peixoto
Vice-Presidente: João Otávio Queiroz F. Araújo
Secretário: José Carlos Monteiro Mello
Tesoureiro: Francisco C. Cardoso
Diretor Científico: Pierre Labrunie

Seção Regional da Baixada Fluminense da SOCERJ - SEC SOCERJ

Presidente: Paulo Roberto P. Sant'Ana
Vice-Presidente: Luís Felipe Guimarães
Secretário: Carlos Henrique Vilela Vasconcelos
Tesoureiro: Paulo Varela Walder
Diretor Científico: Edison Mattos

EDITORIAL

Foi com grande honra que recebi do Dr. Augusto Bozza, Presidente da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro para o biênio 1994-1996, o convite para ser o Editor da Revista da SOCERJ. Fundada em 1988, a Revista venceu as enormes dificuldades que todo meio de divulgação científica enfrenta nos seus primeiros passos. Impulsionada pelo árduo e perseverante trabalho dos seus Editores ao longo destes anos - Enéas Ferreira Carneiro, Edison C. Sandoval Peixoto, Antonio Sérgio Cordeiro da Rocha e Paulo Ginefra - e alimentada pela fértil capacidade de produção científica dos médicos e pesquisadores do Estado do Rio de Janeiro, a Revista da SOCERJ conseguiu ao longo destes 7 anos adquirir o prestígio e a confiabilidade por todos nós desejada. Competindo com a Revista maior da nossa Cardiologia - os Arquivos Brasileiros de Cardiologia - na prioridade dos autores desejosos de ver seus trabalhos publicados em Revista renomada e de ampla divulgação nacional, a Revista da SOCERJ tem sido brindada com Artigos Originais e Artigos de Atualização da mais elevada qualidade científica. Lembramos que a Revista da SOCERJ é distribuída aos cerca de 8.000 sócios da Sociedade Brasileira de Cardiologia e que está indexada no Index Medicus Latino Americano da BIREME.

Ao assumir com imenso orgulho a Editoria da Revista da SOCERJ, dirijo-me em particular a todos aqueles que se dedicam à pesquisa e a divulgação do conhecimento. A força e o prestígio de uma comunidade técnico-científica se mede pelo que ela gera em termos de novos conhecimentos. É preciso, mais do que nunca, mostrar tudo aquilo que a Cardiologia de nosso Estado é capaz de produzir cientificamente. O Rio de Janeiro é o 2º Estado em número de trabalhos apresentados nos Congressos da Sociedade Brasileira de Cardiologia e em quantidade de trabalhos publicados nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia. A Revista da SOCERJ se propõe a ser um veículo de divulgação da produção de todos os autores nacionais. Mas, mais do que isso, se propõe a ser o veículo da força e da pujança da Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro.

ROBERTO BASSAN
Editor

MENSAGEM DO PRESIDENTE

A trajetória da Cardiologia do Rio de Janeiro nos anos 70 e 80 não foi das mais felizes. De líder científica, irradiadora de conhecimento e formação profissional até meados e final dos anos 60, alicerçada em serviços de ponta e em grandes mestres como o Prof. Edgard Magalhães Gomes na 9a Enfermaria da Santa Casa, Prof. Nelson Botelho Reis na 6a Enfermaria, Prof. Arthur de Carvalho Azevedo no Hospital Nossa Senhora das Vitórias, Prof. Aarão Benchimol no Hospital dos Servidores do Estado e no Hospital Pedro Ernesto e Prof. Ney Toledo no Hospital da Lagoa, a nossa Cardiologia perdeu paulatinamente essa liderança.

A mudança da Capital, o esvaziamento econômico do Estado, o sucateamento dos Hospitais Públicos e Serviços Universitários que representavam as bases da Cardiologia do Rio de Janeiro, certamente foram as causas dessa queda. Sofremos em nosso orgulho profissional essa perda. Sofremos a perda de nossos cardiologistas e sofremos com a perda de nossos doentes encaminhados para outros Estados e países. Porém não ficamos impassíveis. Apesar das dificuldades, mas com trabalho perseverante, os anos 90 nos mostram uma nova realidade. Nosso ST de retificado ou descendente já se mostra novamente ascendente, talvez um pouco lento, mas caminhando para ascendente rápido. O miocárdio que se encontrava hibernado se contrai com mais vigor. A mudança começou. A produção científica cresceu extraordinariamente. Nos dois últimos Congressos Brasileiros em Belo Horizonte e Porto Alegre fomos a segunda maior participação entre todos os Estados em trabalhos e exposições de cardiologistas do Rio de Janeiro. O Congresso da SOCERJ desse ano abrigou 1.300 participantes.

Temos os maiores e melhores laboratórios de métodos de diagnóstico não-invasivos do Brasil. Nossa Arritmia está sempre vários batimentos a frente. Em hemodinâmica intervencionista (angioplastia e valvuloplastia) em crianças e adultos, produz-se quase 24 horas por dia e nesse momento tem alguém atrás de um capote de chumbo em um Hospital do Rio de Janeiro cateterizando ou dilatando.

Uma dezena de novos serviços de cirurgia e cateterismo cardíaco foram criados na Capital e no Interior, todos de alto padrão e competência. Porque competência e qualidade profissional nunca faltaram aos cardiologistas do Rio de Janeiro.

Partimos para a Reconquista. Unidade e Reconquista foi o nome da chapa que escolhemos para a eleição da atual Diretoria.

Reconquista do nosso orgulho profissional, Reconquista da Presidência da Sociedade Brasileira de Cardiologia, Reconquista dos nossos Cardiologistas e Reconquista dos nossos doentes.

É sempre um belo espetáculo para o observador filósofo o de contemplar a lei do progresso, as ciências realizarem sem tréguas, apesar dos obstáculos, a grande obra da sua evolução. Em algumas épocas o movimento do progresso se opera com uma velocidade e energia espantosas. A medicina em geral e a cardiologia em particular nos oferecem realmente um brilhante exemplo desse movimento progressista tanto do ponto de vista da prevenção e dos meios diagnósticos quanto das possibilidades terapêuticas.

Nesse aspecto caberá às Comissões de Ensino e Científica e à Revista da SOCERJ o importante papel no incentivo à pesquisa e na difusão dos conhecimentos. Através de campanhas de Prevenção de Doenças Cardiovasculares, do estreitamento das ligações entre os diversos núcleos da Cardiologia - Públicos, Privados e Universitários - promovendo cursos e jornadas na capital e nas diversas regiões do interior, conseguiremos acompanhar esse progresso. Bolsas para projetos de pesquisa multicêntricos no Estado serão ofertadas pela SOCERJ, após aprovação das Comissões e da Diretoria, com recursos já existentes. Atenção especial será dada pela nossa Diretoria na luta pela defesa dos honorários profissionais junto as empresas de seguro saúde.

Não posso deixar de agradecer e homenagear os nossos ex-presidentes que conduziram com abnegação e desprendimento nossa Sociedade nesses seus 40 anos de existência. Um agradecimento especial a Diretoria que nos precedeu, na pessoa do Prof. Francisco Manes Albanesi Filho pela competência do seu trabalho nesses últimos 2 anos.

Como o coração é o símbolo do amor e da amizade é com o coração que agradeço aos meus companheiros de chapa pelo prestígio e participação, aos que nos honraram com a confiança do seu voto e a todos que contribuíram e contribuem para o engrandecimento da nossa Sociedade e da Cardiologia do Rio de Janeiro.

AUGUSTO BOZZA

ATUALIZAÇÃO

ATACANDO O DRAGÃO NUMA NOVA FRENTE: O QUE PODEMOS FAZER PARA REDUZIR O TEMPO DE ATENDIMENTO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO?

Roberto Bassan

Coordenador de Ensino e Pesquisa do Hospital Pró-Cardíaco e Editor da Revista da SOCERJ
Rio de Janeiro.

RESUMO

A eficácia da terapêutica trombolítica no Infarto Agudo do Miocárdio, no que se refere a redução da mortalidade hospitalar e preservação da função ventricular, depende diretamente do intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o momento do atendimento médico (ΔT). Por isso, medidas para reduzir este tempo são importantes não só para alcançar os objetivos do tratamento como também para ampliar o ainda reduzido número de pacientes elegíveis à trombólise. Estudos tem demonstrado que o ΔT é um intervalo de tempo formado por vários sub-intervalos, e que as medidas para reduzi-lo envolvem ações em várias áreas. Assim, a população deve ser conscientizada da gravidade do sintoma dor no peito e da necessidade de procurar socorro médico imediatamente. Os governos federal, estadual e municipal devem ampliar e melhorar as condições de atendimento médico emergencial disponível à população. Finalmente, os hospitais devem ser ágeis nas suas condutas diagnósticas e terapêuticas para os pacientes que chegam com Infarto Agudo do Miocárdio. A SOCERJ lança o projeto **Atendimento do IAM em 60 minutos** para, junto às classes médica e política, tentar reduzir mais ainda a mortalidade da Doença Coronária em nosso País.

Palavras-chave: infarto agudo do miocárdio, trombólise

SUMMARY: BATTLING THE DRAGON IN ANOTHER FRONT: WHAT CAN WE DO TO REDUCE THE TIME TO TREATMENT IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION?

The efficacy of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction in reducing hospital mortality and preserving ventricular function is directly related to the pain onset-medical treatment time interval (ΔT). Therefore, measures to reduce this time interval are important not only to reach this goal but also to increase the number of patients eligible to thrombolysis. Studies have demonstrated that the ΔT is a time interval made of several sub-intervals, and that actions in several areas are needed to reduce it. Thus, the population must be aware of the importance of chest pain symptom and the need of seeking medical care immediately. The federal, state and municipal governments must increase the availability and quality of emergency medical care. Finally, hospitals have to take actions in order to reduce the delay for medical care of patients with Acute Myocardial Infarction arriving at the Emergency Room. The Cardiology Society of the State of Rio de Janeiro launches the project **60 minutes to treatment of AMI** in order to reduce even more the mortality of Coronary Artery Disease in this Country.

Key-words: myocardial infarction, thrombolysis

Editor da Revista da SOCERJ

Endereço para Correspondência:

Dr. Roberto Bassan

Hospital Pró-Cardíaco

Rua Dona Mariana, 219 - Botafogo

22280-020 - Rio de Janeiro

Recebido: 21.11.94

Aceito: 28.11.94

A terapêutica trombolítica se constituiu num importante avanço no tratamento dos pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio. Diversos estudos randomizados utilizando milhares de pacientes demonstraram uma significativa redução na mortalidade hospitalar desta patologia, na ordem de 15 a 20% ⁽¹⁾. Entretanto, apesar do seu uso consagrado, a terapêutica trombolítica tem sido utilizada em poucos pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio (20 a 40%) ^(2,3). Um dos principais motivos desta baixa taxa de uso é a demora do paciente em procurar socorro médico, ultrapassando o tempo ideal de 6 horas entre o início dos sintomas e a chegada ao hospital (ΔT). Diversos estudos tem demonstrado que nos pacientes que não recebem trombolítico, em cerca de 30-40% isto ocorre devido ao ΔT prolongado ^(2,3). Por outro lado, dentre os grupos que mais se beneficiaram com o uso dos trombolíticos incluem-se aqueles tratados nas primeiras horas do início dos sintomas. O estudo GISSI mostrou uma redução da mortalidade de cerca de 50% em 5 semanas naqueles pacientes tratados com estreptoquinase EV na 1ª hora do Infarto Agudo do Miocárdio em relação aos tratados com placebo ⁽⁴⁾. Naqueles tratados após a 1ª hora o ganho na sobrevivência foi progressivamente menor. Isso indica que é necessário ser mais rápido no diagnóstico e no tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio.

O primeiro passo a ser dado para reduzir o intervalo entre o início dos sintomas e a administração do trombolítico no Hospital deve ser no chamado retardo intra-hospitalar. Vários estudos têm demonstrado que a pouca agilidade na abordagem diagnóstica dos pacientes que chegam à sala de emergência dos hospitais com dor no peito, somada à burocracia intra-hospitalar (que causa atraso na admissão e no transporte do paciente para a Unidade Coronária, indecisão médica no diagnóstico e na terapêutica agressiva, inexistência de estoque da medicação trombolítica na Unidade Coronária, etc) retardam importantemente o intervalo "porta do hospital-injeção de trombolítico" ("door to needle interval"). Estudos prospectivos realizados no fim dos anos 80 nos grandes centros norte-americanos mostraram que esse tempo pode chegar a 1 hora. O estudo MITI ⁽⁵⁾ (hospitais de Seattle, USA) verificou um retardo intra-hospitalar médio de 57 minutos na chamada fase I da investigação realizada em 1988, enquanto nosso grupo observou um retardo médio de 49 minutos em estudo realizado no Hospital Pró-Cardíaco no ano de 1991 ⁽⁶⁾. O reconhecimento deste problema fez com que esses centros agilizassem a admissão, o diagnóstico e a terapêutica dos pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio. Assim, a desburocratização das medidas administrativas de admissão e a prioridade no atendimento dos pacientes com dor no peito, somados à administração do trombolítico na Sala de Emergência, se constituíram em medidas altamente eficazes,

reduzindo o retardo intra-hospitalar para não mais que 10 a 15 minutos (tempo mínimo para a avaliação médica e eletrocardiográfica do paciente, preparo da droga e punção/ canulação venosa).

A partir daí, o passo seguinte deve ser dado no sentido da redução do longo intervalo "início da dor no peito-chegada ao hospital". No estudo GREAT ⁽⁷⁾, realizado entre 1989 e 1991, esse intervalo foi de 169 minutos em média; no estudo EMIP ⁽⁸⁾, realizado entre 1988 e 1991, foi de 190 minutos; e no estudo do Hospital Pró-Cardíaco ⁽⁶⁾ foi de 222 minutos (3,7 horas). Neste estudo do nosso grupo, o intervalo médio entre o início da dor e a chamada da ambulância foi de 121 minutos (no estudo GREAT foi de 45 minutos e no estudo MITI de 48 minutos), o intervalo entre a chamada da ambulância e o diagnóstico do Infarto Agudo do Miocárdio na residência foi de 38 minutos, e o intervalo entre a chamada da ambulância e a chegada ao hospital foi de 59 minutos ⁽⁶⁾. A utilização pré-hospitalar dos trombolíticos é uma outra medida certamente válida para reduzir o intervalo de tempo "início de dor-administração do trombolítico" para aqueles pacientes atendidos inicialmente na residência, principalmente se distantes do hospital. Tanto no estudo MITI ⁽⁵⁾ quando no estudo do Hospital Pró-Cardíaco ⁽⁶⁾, o tempo médio entre o diagnóstico residencial do Infarto Agudo do Miocárdio e a chegada ao hospital foi de 20 minutos. Deste modo, a administração, ainda na residência do paciente, de um trombolítico, produziria um ganho temporal importante, que poderia reverter em ganho de sobrevivência e de função sistólica ventricular esquerda. No estudo multicêntrico europeu EMIP ⁽⁸⁾, o ganho médio de tempo foi de 55 minutos com a trombólise pré-hospitalar, observando-se uma discreta redução na mortalidade de 30 dias (13% , $p = 0,08$). Entretanto, quando o ganho de tempo foi maior que 90 minutos, observou-se uma redução da mortalidade de cerca de 42% ($p < 0,05$) em favor do grupo pré-hospitalar. No estudo escocês GREAT ⁽⁷⁾ o ganho temporal mediano foi de 130 minutos, e isso produziu uma redução de 49% na mortalidade ao final de 3 meses ($p = 0,04$) e de 52% ao final de 1 ano ($p = 0,007$) ⁽⁹⁾. Já no estudo MITI fase 2 ⁽¹⁰⁾ o ganho temporal foi de 38 minutos, não se observando diferença significativa nas mortalidades dos grupos pré e intra-hospitalar (5,7% vs 8,1% , $p = 0,49$). Entretanto, neste estudo observou-se que os pacientes tratados com trombolítico e com ΔT de até 70 minutos tiveram uma mortalidade hospitalar 86% menor ($p = 0,04$) que aqueles pacientes tratados com trombolítico mas com ΔT maior que 70 minutos.

Todos estes dados convergem para uma conclusão única e indiscutível: o aumento da sobrevivência do Infarto Agudo do Miocárdio está em relação direta com o aumento do número de pacientes a receberem a terapêutica trombolítica e com a redução do tempo em que estes pacientes são atendidos e tratados após o início da oclusão coronária. Por isso, os esforços devem

ser concentrados no sentido de fazer o trombolítico ser administrado a um maior número de pacientes e idealmente na 1ª hora de evolução do Infarto Agudo do Miocárdio. Este objetivo - que a partir de agora passamos a chamar de **Atendimento do IAM em 60 minutos** - só poderá ser alcançado através de ações a serem desenvolvidas a nível governamental (leia-se Ministério da Saúde e Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde), a nível comunitário (leia-se Associações, locais de trabalho, igrejas, escolas, etc) e a nível técnico-profissional (leia-se Sociedades Médicas, Universidades, Hospitais, Ambulatórios, etc).

Assim, para alcançar o **Atendimento do IAM em 60 minutos** serão necessários duas medidas básicas:

- 1) Conscientização da população quanto ao significado e a gravidade do sintoma dor no peito, e da importância do atendimento médico precoce;
- 2) Disponibilidade irrestrita de atendimento emergencial à população (serviços de ambulâncias e/ ou salas de emergência).

A medida nº 1 depende de um trabalho de campanhas educativas patrocinadas pelo Governo, utilizando os meios de comunicação e com a colaboração das Sociedades Médicas, das Universidades e das Instituições Médicas públicas e privadas. Visa disseminar o conhecimento entre a população leiga da gravidade do sintoma dor no peito e da importância da rapidez na procura de assistência médica.

A medida nº 2 depende exclusivamente do Estado e da sua política de saúde. A garantia constitucional de assistência médica ao cidadão deverá ser posta em prática, através de uma ampla reforma no sistema de atendimento emergencial público e conveniado do Governo. Sistemas móveis de atendimento domiciliar e salas de emergência em diversos pontos das cidades deverão estar à disposição da população para dar atendimento médico imediato aos casos suspeitos. Ao mesmo tempo, as companhias seguradoras privadas de saúde, que atendem a uma pequena parcela da população, também deverão participar deste esforço conjunto da Sociedade brasileira, criando condições apropriadas de atendimento à sua clientela.

É com esta visão prática e ao mesmo tempo futurista que a Socerj lança aqui, neste momento, o projeto **Atendimento do IAM em 60 minutos**, visando sensibilizar não só o Estado mas também as Sociedades Médicas, as Universidades e a própria Comunidade para este problema. Este projeto já vem sendo desenvolvido em outros países, sempre com a mesma filosofia: agilizar o atendimento do infartado. A grande importância deste assunto pode ser medida pela atitude tomada pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos que, a partir de um Simpósio realizado em 1991⁽¹¹⁾, constituiu um grupo de trabalho denominado National Heart Attack Alert Program (NHAAP) visando "promover a rápida identificação e tratamento do IAM".

O primeiro relatório elaborado por este grupo expõe os motivos do retardo no diagnóstico e tratamento do IAM e propõe medidas para reduzir este tempo ⁽¹²⁾. Simultaneamente, os hospitais norte-americanos estão criando em suas Salas de Emergência locais de atendimento prioritário e especializado para os pacientes com dor no peito ("Chest Pain Emergency Rooms"). Diversas cidades estão seguindo os exemplos das cidades de Seattle e Miami e criando (ou desenvolvendo) seus sistemas de atendimento emergencial residencial com equipes para-médicas adestradas para diagnosticar e iniciar o tratamento do IAM já no próprio local do atendimento, incluindo a administração do agente trombolítico.

O mundo está lutando contra o dragão do Infarto Agudo do Miocárdio por todos os lados. A Socerj conclama a classe médica e a classe política brasileira a se juntarem nesta grande luta que visa reduzir, cada vez mais, a mortalidade imposta pela doença aterosclerótica coronária ao homem neste final do Século XX.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311 - 322.
- 2 - Bassan R, Potsch A, Pimenta L, Fernandes PH, Bonates T, et al. Porque tão poucos pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio recebem trombolítico?. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59 (supl II): 212
- 3 - Anderson HV, Willerson JT. Thrombolysis in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 703 - 709.
- 4 - GISSI - 1. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397 - 401.
- 5 - Weaver WD, Eisenberg MS, Martin JS, Litwin PE, Shaeffer SM, et al. Myocardial infarction triage intervention project (phase I). *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 925 - 931.
- 6 - Pimenta L, Bassan R, Potsch A, Bonates T, Fernandes PH, et al. Perfil das primeiras horas da fase pré-hospitalar do IAM: é possível reduzir o ΔT ? *Arq Bras Cardiol* 1992; 59 (supl II): 111.
- 7 - GREAT Group. Feasibility, safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners. *Br*

Med J 1992; 305: 548 - 553.

8 - EMIP Group. Pre-hospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 383 - 389.

9 - Rawles J and GREAT Group. Halving of mortality at 1 year by domiciliary thrombolysis in the Grampian Region Early Anistreplase Trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1-5.

10 - Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, et al. (MITI Group). Pre-hospital initiated vs

hospital-initiated thrombolytic therapy. *JAMA* 1993; 270: 1211 - 1216.

11 - Proceedings of the NHLBI: Symposium on Rapid Identification and Treatment of Acute Myocardial Infarction. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health, 1991.

12 - NHAAP Coordinating Committee, 60 Minutes to Treatment Working Group: Rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 311 - 329.

É A FEBRE REUMÁTICA UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA ?

Franco Sbaffi, Elizabeth Souza Leão Gracie, Carlos Augusto P. Moraes, Rosângela Motta, Sheila Knupp Feitosa, Eliane Lucas, Maria da Glória Federici, Dalva Sayeg, Eneida Correia, Maria Eliane Magalhães, Blanca Gomes Bica, Alan Silva, Vitória Grimaldi, Anna Esther Ravaglio, Márcia Fernanda, Raquel Ellis, Flávio Roberto Sztajnbok, Zuleika Moraes, Rosane Sales Gondim, Mônica Celente.

Rio de Janeiro

Palavras-chave: febre reumática, doença valvar cardíaca

Key-words: rheumatic fever, valvular heart disease

Grupo de Trabalho sobre Doença Reumática, Comitê de Cardiologia Pediátrica da SOCERJ

Endereço para Correspondência:

Dr. Franco Sbaffi
Rua Visconde Silva, 99
22271-090 - Rio de Janeiro

Recebido: 10.11.94

Aceito: 28.11.94

A Doença Reumática é caracterizada por uma reação inflamatória não supurativa, de base imunológica, geralmente após uma faringoamigdalite estreptocócica, envolvendo principalmente as articulações e o coração. Entre as doenças que repercutem na saúde da criança e do jovem, esta assume proporções alarmantes, não só em razão da sua frequência, mas principalmente pela gravidade do comprometimento cardíaco, que leva a um alto grau de incapacidade física e elevada mortalidade. Portanto a doença reumática é um problema de saúde pública, não só pelas graves sequelas cardiovasculares, como também pelo elevado custo imposto ao setor público no seu tratamento, que implica em um elevado índice de trocas valvulares através de sofisticadas cirurgias cardíacas.

Apesar do avanço tecnológico no diagnóstico e tratamento da doença reumática, a diminuição da sua incidência e recidiva só podem ser obtidas através de medidas preventivas ligadas ao reconhecimento e tratamento precoce das amigdalites estreptocócicas (profilaxia primária), bem como, nos casos já diagnosticados, ao uso profilático da penicilina benzatina (profilaxia secundária), com o objetivo de evitar-se novos surtos e as consequentes graves sequelas cardiovasculares.

Embora de ocorrência universal, a sua distribuição atualmente não é homogênea. Enquanto que nos países desenvolvidos verifica-se uma relativa baixa incidência (EUA: 0,5 casos/100000 indivíduos entre 4 e 18 anos), certamente decorrente de uma melhoria das condições sócio-econômicas e do sistema de saúde, os países pobres ou em desenvolvimento amargam ainda uma alta incidência (ASIA: 120/100000).

Apesar destes fatos relacionarem intimamente a diminuição da doença reumática ao desenvolvimento sócio-econômico da nação, o trabalho realizado em alguns países como a Costa Rica, Cuba e Chile nos tem mostrado outros caminhos. Estas experiências são uma prova irrefutável de que mesmo em países em desenvolvimento, a adequação do sistema de saúde pode refletir-se em uma melhoria acentuada nos índices de saúde. Este, por exemplo, foi o projeto da Costa Rica que sem grandes melhorias em seu nível econômico conseguiu, nos últimos 10 anos, organizar o seu sistema de saúde e praticamente erradicar várias moléstias, e reduzir a incidência da doença reumática a níveis de primeiro mundo.

No Brasil, embora não se tenha um quadro nítido, a doença reumática é ainda extremamente prevalente. No município do Rio de Janeiro, a situação não difere muito, no aspecto qualitativo, de outros países em desenvolvimento.

Numa realidade em que :

a) um grande contingente da população infantil encontra-se em precárias condições de saúde, onde as afecções

respiratórias desempenham importante papel na morbimortalidade;

b) existe uma nítida inadequação da rede de assistência, tanto quantitativa como qualitativamente ;

c) falta uma política de saúde unificada entre os poderes municipal, estadual e federal ; é de se esperar uma alta incidência da doença reumática e, conseqüentemente, um maior grau de sequelas cardiovasculares e cirurgias cardíacas.

Dados provenientes de um dos centros de referência da área programática AP3.1 do Município do Rio de Janeiro demonstram que de 1985 a 1990 foram identificadas 258 crianças com doença reumática, sendo que 202 (78%) apresentavam sequela cardíaca e 42% tiveram mais de um surto. A incidência hospitalar neste período foi de 3,6 casos novos por mês, mantendo-se praticamente inalterada nos últimos 15 anos. Cientes de que certos aspectos ligados às condições sócio-econômicas, base da erradicação da doença reumática nos países ricos, não podem ser revertidos a curto prazo, propomos, a exemplo do que ocorreu na Costa Rica, reavaliar e modificar de uma forma realística o desempenho do sistema de saúde nesta área, com o intuito de reduzir a incidência desta enfermidade através da sua profilaxia primária e secundária.

Considerando esta realidade, os profissionais de saúde envolvidos com este problema e unidos em um GRUPO DE TRABALHO elaboraram um projeto com propostas concretas para prevenir a doença reumática. O projeto sugere criar, aproveitando-se as áreas programáticas já existentes no Município do Rio de Janeiro, um CENTRO DE REFERÊNCIA para a doença reumática em cada uma dessas áreas, organizando-se um sistema de referência e contra-referência que, através da integração entre os diversos níveis de atendimento, possibilite o encaminhamento, a pronta identificação e o tratamento dos casos suspeitos de doença reumática, e, principalmente, um eficiente controle da profilaxia secundária dos casos confirmados. Isto poderia ser obtido através de pequenas medidas nos setores que acompanham as crianças reumáticas no Rio de Janeiro, como por exemplo, a criação de um rígido sistema de controle dos faltosos às consultas ambulatoriais que permita, através do trabalho de uma equipe multidisciplinar, reintegrar o paciente ao esquema da profilaxia secundária. Estas simples medidas seriam suficientes para evitar-se muitos dos novos surtos e diminuir drasticamente as sequelas valvares e, conseqüentemente, o número de cirurgias cardíacas que, somente pelo SUS, hoje atingem o impressionante número de 8000 por ano no Brasil. Em relação à profilaxia primária propomos enfatizar a nível do atendimento primário o diagnóstico clínico precoce e o tratamento das faringoamigdalites, como preconizado pelo programa do Ministério da Saúde para as infecções respiratórias agudas na criança (IRA).

Finalmente, após vários anos de intensa atividade, o GRUPO DE TRABALHO SOBRE A DOENÇA REUMÁTICA NO RIO DE JANEIRO pode informar que praticamente todos os setores envolvidos no manuseio das crianças portadoras de doença reumática em nossa cidade estão integrados no PROGRAMA DE PREVENÇÃO DA DOENÇA REUMÁTICA. Este simples fato nos permitirá a curto prazo ter uma idéia precisa da incidência e prevalência desta patologia em nossa cidade, bem como alcançar resultados favoráveis na prevenção das sequelas cardíacas.

Tudo isto só foi possível com a colaboração das Sociedades de Cardiologia (SOCERJ) e de Pediatria (SOPERJ) do nosso Estado, bem como de inúmeros colegas cardiologistas, reumatologistas, pediatras e sanitaristas, que continuam oferecendo sua assistência técnica e, principalmente, o seu incentivo, ao nosso grupo.

GRUPO DE TRABALHO SOBRE A DOENÇA REUMÁTICA DO COMITÊ DE CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA DA SOPERJ

Drs. FRANCO SBAFFI, ELIZABETH SOUZA LEÃO GRACIE, CARLOS AUGUSTO P. MORAES, ROSÂNGELA MOTTA, SHEILA KNUPP FEITOSA, ELIANE LUCAS, MARIA DA GLÓRIA FEDERICI, DALVA SAYEG, ENEIDA CORREIA, MARIA ELIANE

MAGALHÃES, BLANCA GOMES BICA, ALAN SILVA, VITÓRIA GRIMALDI, ANNA ESTHER RAVAGLIO, MARCIA FERNANDA, RAQUEL ELLIS, FLÁVIO ROBERTO SZTAJNBOK, ZULEIKA MORAIS, ROSANE SALES GONDIM, MÔNICA CELENTE.

INSTITUIÇÕES :

INSTITUTO DE PEDIATRIA E PUERICULTURA DA FACULDADE DE MEDICINA UFERJ
HOSPITAL GERAL DE BONSUCESSO
INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO (IECAC)
HOSPITAL DOS SERVIDORES DO ESTADO
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA DE LARANJEIRAS
HOSPITAL DA LAGOA
HOSPITAL MUNICIPAL SALGADO FILHO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO
HOSPITAL MUNICIPAL JESUS
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA

AValiação das próteses valvares em crianças e adolescentes

Luiz André Vieira Fernandes e José Barbosa Filho

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

RESUMO

Seis crianças e 46 adolescentes (idade média = $15,3 \pm 3,9$ anos) foram submetidos a troca das valvas mitral e aórtica (cardiopatia reumática em 46). Próteses mecânicas foram utilizadas em 40 pacientes.

A mortalidade imediata foi de 13% e a tardia de 9% ao final de $33,4 \pm 22,6$ meses de seguimento. Enquanto no pré-operatório 94% dos pacientes estavam na CF III e IV, no pós-operatório 93% estavam na CF I e II. Observou-se também significativa melhora no desenvolvimento pondero-estatural no seguimento. O índice cardio-torácico caiu de $61 \pm 6\%$ para $50 \pm 8\%$ ($p < 0,01$). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo, medida pela ecocardiografia, não se alterou significativamente mas os diâmetros sistólico e diastólico finais diminuíram de forma significativa de $4,11 \pm 0,6$ cm para $3,57 \pm 1,16$ cm e de $6,11 \pm 0,65$ cm para $5,1 \pm 1,14$ cm, respectivamente. Durante o período de acompanhamento 3 pacientes (7%) apresentaram disfunção e 4 (9%) trombose da prótese, 1 (2%) desenvolveu endocardite e 3 (8,5%) acidentes hemorrágicos.

Pela análise dos resultados podemos verificar que as próteses valvares, tanto em crianças quanto em adolescentes, apresentam bons resultados caracterizados por melhoria dos sintomas, do desenvolvimento pondero-estatural, da função do ventrículo esquerdo e por determinar diminuição do tamanho do coração.

Palavras-chave: criança, adolescente, prótese valvar

SUMMARY - VALVE PROSTHESIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Six children and 46 adolescents (mean age = 15.3 ± 3.9 years) were submitted to mitral and aortic valve replacement (rheumatic heart disease in 46). Mechanical prosthesis were used in 40 patients.

Hospital mortality was 13% and late mortality was 9% at 33.4 ± 22.6 months. Before surgery 94% of patients were in NYHA functional class III and IV but during follow-up 93% were in functional class I and II.

The patients had significant gain in body weight and height in the follow-up period. The cardiothoracic ratio decreased from $61 \pm 6\%$ to $50 \pm 8\%$ ($p < 0.01$). Left ventricular ejection fraction measured by echocardiography didn't change significantly, but end-systolic and end-diastolic diameters decreased significantly from 4.11 ± 0.6 to 3.57 ± 1.16 cm ($p < 0.01$) and from 6.11 ± 0.65 to 5.1 ± 1.14 cm ($p < 0.01$) respectively. During follow-up valve degeneration occurred in 3 patients, valve thrombosis in 4, endocarditis in 1 and bleeding in 3.

Valve replacement in children and adolescents (mostly with rheumatic heart disease) results in relief of symptoms of heart failure, promotes an increase in body weight and height, decreases heart size and improves left ventricular function.

Key-words: children, adolescents, valve prosthesis

Endereço para Correspondência:

Dr. José Barbosa Filho

Rua Souza Lima, 324/201

21735-610 - Rio de Janeiro

Recebido: 10.01.95

Aceito: 17.01.95

INTRODUÇÃO

As substituições das valvas cardíacas por dispositivos mecânicos iniciou-se em 1953 quando Hufnagel e Harvey⁽¹⁾ implantaram, em paciente com insuficiência aórtica, uma prótese na aorta descendente.

Os primeiros implantes ortotópicos datam de 1960 e 1961 quando Harken e col.⁽²⁾ e Starr e Edwards⁽³⁾ substituíram, respectivamente, as valvas aórtica e mitral. Após esses trabalhos pioneiros não foram poucas as cirurgias de troca valvar realizadas nos diversos centros cardiológicos do mundo, com resultados imediatos e tardios variáveis e relacionados, fundamentalmente, com o tipo de prótese empregada.

Até 1970, pouco se publicou sobre o emprego das próteses valvares em crianças, haja visto que a este tempo o risco operatório, a morbidade e a mortalidade pós-operatória eram elevados⁽³⁻⁷⁾.

Com o aprimoramento das técnicas operatórias e de circulação extracorpórea as complicações, tanto per como pós-operatórias, caíram drasticamente e a cirurgia sobre as valvas cardíacas passou a ser realizada com mais segurança, em especial nas crianças com deficiência pondero-estatural.

O objetivo do presente trabalho é apresentar os resultados, a curto e médio prazo, da cirurgia de troca valvar em crianças e adolescentes.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram analisados, em um estudo retrospectivo, os resultados a curto e a médio prazo da troca das valvas cardíacas em 52 crianças e adolescentes. Destes, 27 (52%) eram do sexo masculino e 22 (42%) da raça branca. A idade variou de 5 a 21 anos, (média = $15,3 \pm 3,9$) sendo que 6 (11,5%) tinham idade que variava de 5 a 12 anos e foram considerados crianças.

Os 52 pacientes estudados receberam 62 próteses. Destas, 32 (52%) foram implantadas isoladamente na posição mitral e 10 (16%) na aórtica. Dez pacientes receberam 20 próteses, sendo substituídas simultaneamente as valvas mitral e aórtica.

No grupo, como um todo, as próteses biológicas foram utilizadas 12 vezes (19%) e as mecânicas 50 (81%). Em todos os 12 casos as próteses biológicas foram implantada na posição mitral. Já as próteses mecânicas foram utilizadas 20 vezes (32%) na posição aórtica e 30 (48%) na mitral. Especificamente, para os 10 pacientes submetidos à dupla troca, todos receberam, tanto na posição mitral quanto na aórtica, valvas mecânicas.

Das 12 próteses biológicas 9 (75%) eram do tipo Labcor, 1 (8%) Hancock e 2 (17%) Biocor. Das 50 próteses mecânicas 26 (52%) eram Carbomedics, 13 (26%) St. Jude, 2 (4%) Sorin, 3 (6%) Lillehei-Kaster e 6 (12%) Bjork-Sheiley.

Os pacientes foram acompanhados por um período que variou de 12 a 118 meses, com tempo médio de observação de 33,4 meses.

A gravidade da sintomatologia foi analisada de acordo com a classificação da New York Heart Association. Durante o acompanhamento, especial atenção foi dada à medicação utilizada pelos pacientes, as modificações do peso e altura, bem como os seus percentis, a presença de endocardite infecciosa, tromboembolismo, complicações hemorrágicas, reoperação e mortalidade. No pré-operatório, todos os pacientes foram submetidos aos estudos radiológico, eletrocardiográfico e ecocardiográfico uni e bi-dimensional com Doppler.

A anticoagulação oral foi iniciada em todos os casos no pós-operatório imediato e mantida indefinidamente nos doentes com prótese mecânica e naqueles com fibrilação atrial, independente do tipo de prótese. Nos casos com prótese biológica e em ritmo sinusal a anticoagulação era mantida por seis meses após a cirurgia.

Os dados obtidos e analisados no presente estudo tiveram um tratamento estatístico através dos seguintes testes:

Teste t de Student - para comparar médias aritméticas do índice cardiotorácico (ICT), fração de ejeção (FE), volume sistólico final (VSF) e volume diastólico final (VDF).

Teste não paramétrico de Wilcoxon - para comparação de medidas com acentuada variação (peso e altura).

RESULTADOS

A febre reumática foi a responsável pela lesão orovalvar em 46 pacientes (88%), doença congênita em 1 (2%), degeneração mixomatosa em 1 (2%), endocardite em 1 (2%) e 3 pacientes (6%) não apresentaram causa etiológica definida.

O tempo médio entre os primeiros sintomas e a cirurgia foi de 24,3 meses.

Quanto ao quadro clínico observou-se no pré-operatório que 3 pacientes (6%) estavam na classe funcional (CF) II da NYHA, 42 (81%) na CF III e 7 (13%) na CF IV. No seguimento, retirados os 7 casos (13%) que faleceram no pós-operatório imediato, verificamos que 35 (78%) estavam na CF I, 7 (17%) na CF II, 2 (4%) na CF III e 1 (2%) na CF IV.

No pré-operatório 50 pacientes (96%) faziam uso de medicação digitálica e/ou diurética. No seguimento, retirados os 7 óbitos cirúrgicos, verificamos que 41 (91%) mantinham-se equilibrados sem medicamentos e os 4 restantes faziam uso de digitálicos e diuréticos (1 na CF II, 2 na CF III e 1 na CF IV). Todos os pacientes com próteses mecânicas estavam em uso de coumarínico

e somente um com prótese biológica e fibrilação atrial foi mantido sob o uso desta medicação.

Comparando os valores do percentil de peso e altura encontrados no pré com os do pós-operatório, verificamos melhoras significativas destas duas variáveis (peso: $27,1 \pm 26,0$ no pré e $44,3 \pm 25,9$ no pós-operatório, $p < 0,01$; altura: $33,1 \pm 28,8$ no pré e $41,3 \pm 27,4$ no pós-operatório, $p < 0,05$).

Durante o período de acompanhamento médio de 3 anos foram observados 3 episódios hemorrágicos nos 35 pacientes que faziam uso de anticoagulante oral. Um paciente (2%) com prótese mecânica mitral desenvolveu dois episódios de endocardite e 4 (9%) evidenciaram trombose valvar, todos com prótese mecânica na posição mitral. Nos 45 pacientes que estavam em acompanhamento foram realizadas 6 reoperações (13%). Destas, 3 (50%) foram por trombose da prótese mecânica e 1 (17%) por degeneração da biológica. Um paciente sofreu duas intervenções devido a dois surtos de endocardite infecciosa. Quatro dos 45 pacientes (9%) morreram tardiamente. Destes, 2 por degeneração da prótese biológica, 1 por trombose e 1 por insuficiência circulatória (esta última devida a disfunção miocárdica progressiva). Somados com os 7 doentes que faleceram no pós-operatório imediato, a mortalidade global dos 52 pacientes operados foi de 21%.

Quanto à variação pré e pós-operatória da área cardíaca radiológica, avaliada em 41 pacientes pelo índice cardio-torácico (ICT), verificamos que no pré-operatório somente 1 paciente (2%) tinha este índice menor que 51% e o valor médio foi de $61 \pm 6\%$. No pós-operatório 21 (51%) tinham o ICT menor que 51% e o valor médio caiu para $50 \pm 8\%$ ($p < 0,01$). Do ponto de vista ecocardiográfico houve redução dos diâmetros sistólicos (DS) e diastólicos (DD) do ventrículo esquerdo. Nos 40 pacientes em que estes dados foram analisados, observou-se que enquanto no pré-operatório os valores médios dos DS e o DD eram, respectivamente, de $4,11 \pm 0,61\text{cm}$ e $6,12 \pm 0,65\text{cm}$, no pós-operatório o DS caiu para $3,57 \pm 1,16\text{cm}$ ($p < 0,01$) e o DD para $5,1 \pm 1,14$ ($p < 0,01$). Somente 3 pacientes (7,5%) aumentaram os diâmetros do VE após a cirurgia. Quanto às variações dos valores da fração de ejeção (FE) pudemos observar que não foram significativas: enquanto no pré-operatório a FE foi de $62 \pm 10,12\%$ no pós-operatório foi de $60 \pm 12,07\%$. Das 62 valvas implantadas, foi avaliado pelo ecodoppler o gradiente transvalvar máximo em 39. Para as próteses em posição mitral verificamos que, para as biológicas ($n=11$) este gradiente variou de 8 a 25 mmHg com média de $13,3 \pm 5,2$ mmHg e para as mecânicas ($n=16$) de 8 a 15 mmHg com média de $11,25 \pm 2,2$ ($p > 0,05$). Para as próteses mecânicas em posição aórtica ($n=12$) este gradiente variou de 8 a 29 mmHg com média de $17,8 \pm 7,7$ mmHg. Observamos também, através desse estudo, que 11 dos 39 pacientes (28%) apresentavam insuficiência transprotética de grau leve e 1 apresentava

insuficiência paraprotética de grau moderado. Destas, 4 eram próteses biológicas na posição mitral e 8 mecânicas em posição aórtica, inclusive a que apresentava a forma paraprotética.

COMENTÁRIOS

Em face dos acidentes tromboembólicos, hemorrágicos e da diminuição do orifício efetivo das próteses valvares cardíacas com o crescimento, a abordagem cirúrgica das crianças com lesões orovalvares deve ser no sentido de preservar a valva natural. Nos casos em que a cirurgia conservadora torna-se impossível de ser realizada, vários trabalhos têm demonstrado que as próteses valvares são capazes de melhorar a qualidade de vida, com morbidade e mortalidade bastante aceitáveis a curto e a longo prazos⁽⁹⁻¹³⁾.

A análise cuidadosa dos trabalhos publicados mostra que os resultados favoráveis se devem aos progressos nos meios de proteção miocárdica, nos novos modelos de prótese, nas cirurgias realizadas em tempo oportuno e no acompanhamento adequado dos pacientes. No presente estudo pudemos observar que, independente do tipo de prótese empregada, a capacidade física dos doentes melhorou de forma significativa. Assim, excluídos os sete (13%) pacientes que faleceram no pós-operatório imediato, verificamos após um período mínimo de acompanhamento de 12 meses que 42 pacientes (93%) melhoraram os sinais e sintomas de descompensação cardíaca. Desta sorte, enquanto no pré-operatório 94% estavam na CF III e IV, durante o período de acompanhamento 93% permaneceram em CF I e II. Esta melhora da CF foi consubstanciada pela mudança da terapêutica utilizada para o controle destes pacientes: no pré-operatório 96% faziam uso de digital e/ou diurético mas no pós-operatório somente 6% tiveram que permanecer em uso desta medicação. Estes achados demonstram que a sobrecarga imposta pela lesão orovalvar participava de forma significativa no desenvolvimento dos sintomas cardiovasculares apresentados pelos doentes. Para os três casos (7%) que permaneceram com restrição da capacidade laborativa, pudemos constatar importante comprometimento da capacidade contrátil do miocárdio ventricular provocado não só pela gravidade da sobrecarga hemodinâmica como também pelo seu tempo de permanência, indicando que estes pacientes foram operados tardiamente.

Na avaliação do comportamento do peso e da altura verificamos que estas variáveis melhoraram significativamente com a cirurgia. Desta sorte, observamos que no pré-operatório o percentil de peso estava abaixo de 25% em 23 e o de altura em 18 pacientes. Durante o período de acompanhamento verificamos que somente 8 pacientes mantinham este

percentil. Pressupondo as mesmas condições alimentares, esses dados sugerem que a melhora das condições cardiovasculares se acompanharam de mudanças no desenvolvimento pondero-estatural.

Os diversos estudos realizados mostram que a incidência linearizada de tromboembolismo varia de 0,8 a 2,7 episódios por 100 pacientes/ano^(12,14,15). Na nossa série não tivemos nenhum caso de embolia sistêmica e a trombose da prótese ocorreu em 4 pacientes, correspondendo a 3,2 episódios por 100 pacientes/ano. Este é um valor bastante aceitável, principalmente se levarmos em conta o nível sócio-econômico dos pacientes estudados. Em todos a trombose ocorreu em próteses mecânicas de localização mitral e esteve relacionada com uso inadequado de medicação antitrombótica.

A incidência de hemorragia, ligada ao uso de anticoagulante, ocorreu em 3 pacientes, dando uma taxa de 3 eventos por 100 pacientes/ano. Este valor é semelhante ao observado na literatura, onde se registra uma incidência linearizada de 0,8 a 3,2 por 100 pacientes/ano^(12,16,17). Em um caso, o acidente hemorrágico esteve ligado ao aumento inadequado do coumarínico e nos outros dois à úlcera péptica e trauma na panturrilha, sendo em todos de pequena magnitude e não necessitando de reposição de sangue.

Os trabalhos realizados têm mostrado que a taxa linearizada de endocardite no pós-operatório é de 1 episódio por 100 pacientes/ano e com índice de mortalidade de 80% para a forma precoce e 40% para a tardia^(18,19). Apesar da endocardite comprometer com maior frequência a valva aórtica⁽²⁰⁾, em nosso estudo a valva mitral foi a única infectada. Assim, a endocardite foi registrada por 2 vezes em um mesmo paciente, o qual era portador de dupla prótese mitro-aórtica, correspondendo a 1,6 episódios por 100 pacientes/ano. Foi tardia e ocorreu ao cabo de 5 e 7 anos após a primeira troca valvar e em ambos episódios a prótese foi substituída com sucesso.

A disfunção é a complicação mais frequentes das biopróteses e está relacionada com a idade do paciente e o tempo de implante. A deterioração estrutural destas próteses é progressiva atingindo os graus mais avançados a partir do quinto ano, quando são observados valores de 30% a 40%, independente da idade do paciente⁽²¹⁾.

Na nossa série a degeneração primária ocorreu em 3 dos 11 pacientes com próteses biológicas, todas implantadas na posição mitral, o que correspondeu a 7 episódios por 100 pacientes/ano. Todos apresentaram calcificação e a lesão predominante era a estenose da prótese. Um paciente foi reoperado com sucesso e os outros 2 vieram a falecer antes da cirurgia. Nos três casos as manifestações clínicas da disfunção foram muito semelhantes e ocorreram ao cabo de 45, 47 e 48 meses respectivamente, o que demonstra que a esta época os pacientes devem ter um acompanhamento

mais cuidadoso, com exames clínico e ecocardiográfico mais constantes.

Quanto aos exames laboratoriais verificamos que tanto as alterações radiológicas quanto as ecocardiográficas foram bastante significativas. Do ponto de vista radiológico, pudemos verificar que enquanto no pré-operatório somente 1 paciente (2%) tinha ICT menor que 51%, no pós-operatório esse número subiu para 21 (51%) e o valor médio do ICT caiu de $61 \pm 6\%$ para $50 \pm 8\%$ ($p < 0,01$), demonstrando que a maioria dos pacientes sofreram redução da área cardíaca. Em trabalho prévio (9), quando avaliamos os resultados a médio e a longo prazo de 239 pacientes portadores de próteses valvares, constatamos redução da área cardíaca, uma vez que 46% dos pacientes normalizaram o ICT após a cirurgia, semelhante portanto ao do atual estudo. Estes dados, além de mostrar os efeitos benéficos das trocas valvares, causam-nos também alguma preocupação pois, ainda que pouco sintomáticos, 49% dos doentes operados permanecem com alterações estruturais do coração. Este fato demonstra a falta de critério mais rigoroso para indicação cirúrgica, evidenciando que muitos destes casos permaneceram sob tratamento clínico por um período de tempo além do recomendável.

Quanto à variação dos parâmetros ecocardiográfico notamos diminuição significativa dos diâmetros ventriculares mas a FE não demonstrou modificação expressiva. Enquanto a queda dos diâmetros tem a sua explicação no alívio da sobrecarga de volume, a persistência da FE com valores iguais ou menores aos do pré-operatório, corresponde à incapacidade do miocárdio ventricular de se adaptar às novas condições hemodinâmicas. Assim, nas lesões regurgitantes mitrais o aumento da carga ao ventrículo esquerdo se faz pela perda da via de saída atrial, o qual passa a lutar tão somente contra a via sistêmica. Já nas regurgitações aórticas, as sobrecargas ao ventrículo esquerdo decorrem do aumento da resistência periférica e da resistência imposta pela própria prótese. Finalmente, a queda da FE, associada à CF III e ICT aumentado, observados em alguns pacientes, demonstram diminuição da capacidade de adaptação do ventrículo esquerdo, indicando que a intervenção foi tardia e em alguns casos inoportuna.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Hufnagel CA, Harvey WP. The surgical correction of aortic regurgitation. Preliminary report. *Bull Georgetown Med Ctr* 1953; 5: 60-9
- 2- Harken DE, Soroff MS, Taylor WJ. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960; 40: 744-53.

- 3- Starr A, Edwards HL. Mitral replacement clinical experience with a caged-ball prostheses. *Ann Surg* 1962;154: 726-37.
- 4- Berry BE, Ritter DG, Wallace RB. Cardiac valve replacement in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 68: 705-10.
- 5- Bleinde LC, Castaneda AR, Nicoloff DM. Prosthetic valve replacement in children. Results in 44 patients. *Ann Thorac Surg* 1972; 14: 545-52.
- 6- Klint R, Hernandez A, Welton C. Replacement of cardiac valve in children. *J Pediatr* 1972; 80: 980-7.
- 7- Mathews LM, Park CS, Neches WH. Valve replacement in children and adolescents. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 78: 872-6.
- 8- Vidne B, Levy ML. Heart valve replacement in children. *Thorax* 1970; 33: 57-64.
- 9- Barbosa Filho J, Campos LAA, Corvisier R. Resultados a médio e longo prazo das prótese valvares. *Rev Port Cardiol* 1991; 10: 147-53.
- 10- Barbosa Filho J, Barbosa PR. Resultados das prótese valvares na posição mitral em pacientes com grave comprometimento anátomo-funcional do ventrículo esquerdo. *Rev Port Cardiol* 1993; 12:233-7.
- 11- Solymar L, Rao PS, Mardini MK. Prosthetic valves in children and adolescents *Am Heart J* 1991; 121: 557-68.
- 12- John S, Ravikuman E, Jairaz PS. Valve replacement in young patient with rheumatic heart disease. Review of a twenty-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:631-8.
- 13- Liblom D, Liblom M, Qvist J. Long-term survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 566-73.
- 14- Craver JM, Cohen C, Wintraub WS. Case-matched comparison of mitral valve replacement and repair. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 964-9.
- 15- Bonorow RO, Picone AL, McIntosh CL. Long-term serial changes in left ventricular dilatation after valve replacement for chronic aortic regurgitation. *Circulation* 1988; 79: 1108-20.
- 16- Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ. Twelve-years comparison of a Bjork-Sheiley mechanical heart valve with porcine bioprosthesis. *N Engl J Med* 1991; 324: 573-9.
- 17- Waggoner AD, Pérez JE, Barzilai B. Left ventricular outflow obstruction resulting from insertion of mitral prostheses leaving the native leaflets intact: Adverse clinical outcome in seven patients. *Am Heart J* 1991; 122:483-8.
- 18- Burdon AT, Miller CD, Ouer EP. Durability of porcine valves at fifteen years in representative North American patient population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 238-52.
- 19- Brown JW, Deschner WR, Cooper GL. Aortic and mitral replacement in children. A 21 year experience. *Cardiol Clinics* 1985; 3: 479-92.
- 20- Watanakunakorn C. Endocarditis infecciosas de válvulas protésicas. *Prog Enferm Cardiovasc* 1982; 20: 193-206
- 21- Bernal JM, Rabasa JM, Cagigas CL. Valve-related complications with the Hancock porcine bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 871- 80.

CONFERÊNCIA

AVALIAÇÃO ECODOPPLERCARDIOGRÁFICA NA CARDIOPATIA REUMÁTICA. CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS E HEMODINÂMICAS.

Paulo Cesar de Carvalho Studart, Luciano Belém, Antônio Américo Labanca, Renato Faria Castro, Aldo Jannuzzi, Antonio Sérgio Cordeiro da Rocha.

Rio de Janeiro

Hospital de Cardiologia de Laranjeiras, Rio de Janeiro

Endereço para Correspondência:
Dr. Paulo Cesar de C. Studart
Rua das Laranjeiras, 206/104
22240-002 - Rio de Janeiro

Recebido: 15.09.94
Aceito: 28.11.94

INTRODUÇÃO

A ecodopplercardiografia é, sem dúvida, o método laboratorial mais importante de diagnóstico e avaliação das doenças orovalvares.

Através da ecodopplercardiografia pode-se observar as alterações morfológicas das valvas, apreciar as modificações dos diâmetros das cavidades e inferir seus respectivos volumes, observar o grau de disfunção sistólica porventura existente, quantificar as alterações de fluxos e, conseqüentemente, as pressões intracavitárias e gradientes. Assim sendo, a ecodopplercardiografia é imprescindível no diagnóstico, avaliação e estadiamento das cardiopatias reumáticas com consequentes implicações na indicação terapêutica dessas patologias. O exame ecocardiográfico é iniciado com a obtenção do corte sagital (paraesternal longitudinal) através do qual pode-se visibilizar as estruturas valvares mitral e aórtica, e avaliar a motilidade das paredes ventriculares e as dimensões das cavidades. As alterações morfológicas das valvas (espessamentos, calcificações, etc) observadas nesse corte já orientam no sentido de que a valva está comprometida e qual o provável diagnóstico. A presença de um átrio esquerdo (AE) grande sem o correspondente aumento do ventrículo esquerdo (VE) aponta para a existência de obstrução ao nível da valva mitral e que lesões regurgitantes associadas, se existirem, seja mitral ou aórtica, deverão ser pouco importantes do ponto de vista hemodinâmico. A presença de VE de grandes dimensões pode indicar a existência de lesões regurgitantes significativas.

A observação de um VE de dimensões normais ou reduzidas com aumento da espessura do septo e da parede posterior do VE sugere a existência de obstrução da via de saída desta cavidade.

Em sequência, efetua-se a medida da dimensão da raiz da aorta, do AE e dos diâmetros diastólico e sistólico do VE, estes últimos logo abaixo do plano valvar mitral.

A avaliação quantitativa das dimensões do ventrículo a partir das medidas de seus diâmetros através do módulo M vem sendo feita desde os primórdios da ecocardiografia⁽¹⁾. Embora a confiabilidade na avaliação de volumes a partir dos diâmetros do VE não seja perfeita, especialmente nas situações em que há sobrecarga de volume^(2,3), a facilidade dessas medidas torna-as, na prática, a maneira usualmente utilizada na valorização das modificações das dimensões do coração. Mede-se, também, o ventrículo direito (VD) embora tal medida seja de sensibilidade e especificidade pouco satisfatória para a determinação das reais dimensões desta cavidade⁽⁴⁾.

Habitualmente, a essa altura do exame, já há uma noção satisfatória da função sistólica do VE, quais valvas estão afetadas e que lesões predominam hemodinamicamente. A seguir, são obtidos os cortes transversos, desde a base do coração, para analisar as alterações morfológicas

da valva aórtica, a relação das dimensões da raiz da aorta com o AE, o calibre da artéria pulmonar e seus ramos, a valva tricúspide e, mais para baixo, a movimentação e o grau de rebaixamento do septo interventricular (diastólico e/ou sistólico) e as dimensões das cavidades direitas. A avaliação das cavidades direitas e da própria valva tricúspide pode também ser feita a partir do corte Paraesternal longitudinal (corte paraesternal das cavidades direitas).

ESTENOSE MITRAL

O diagnóstico de estenose mitral (EM) é proporcionado, via de regra, pelo aspecto da válvula mitral que se abre em cúpula⁽⁵⁾. A EM na forma isolada ou predominante, não deve proporcionar aumento das dimensões do VE. Aumento do VD e rebaixamento do septo interventricular, que, frequentemente, apresenta movimentação anômala, fazem pensar em graus variáveis de hipertensão arterial pulmonar que será avaliada em sequência. Nessa patologia, é muito importante que o ecocardiograma forneça ao clínico e ao cirurgião informações a respeito das condições morfo-funcionais da valva mitral, pois, em função destas, pode-se definir a viabilidade da valvoplastia com balão, comissurotomia ou necessidade de troca valvar. Assim, são analisados, sucessivamente, a espessura e mobilidade valvar, a intensidade da calcificação e sua localização e o grau de comprometimento infravalvar. De posse desses dados é estabelecido o escore de Block que é o somatório das alterações acima relatadas, cada uma graduada de 1 a 4, o qual denota o grau de comprometimento do aparelho valvar⁽⁶⁾. Escores acima de 8 contraindicam a valvoplastia percutânea por Balão, embora, hoje, considere-se com mais peso na indicação e na contraindicação desse procedimento a calcificação e o comprometimento subvalvar.

O passo seguinte, nessa patologia, é estimar a área valvar mitral (AVM). A AVM pode ser obtida diretamente através da planimetria do orifício valvar. No entanto, pela inclinação que assumem os folhetos na diástole, pequenos deslocamentos laterais de sua borda poderão gerar erros importantes dessa medida. Também a calcificação extensa do aparelho valvar e a comissurotomia prévia podem dificultar, consideravelmente, a determinação da AVM por este método⁽⁵⁾.

Outra maneira de estimar a AVM é através do tempo de meia pressão ("pressure half time"). Para obtê-lo, utiliza-se a curva de velocidade do fluxo mitral obtido através do "HPRF" (high pressure repetition frequency) (que preferimos) ou o Doppler contínuo tendo em vista a presença frequente de velocidades elevadas que não podem ser medidas pelo Doppler pulsado^(7,8,9). Essa avaliação é dificultada pela presença de taquicardia ou fibrilação atrial.

É necessário que a curva obtida seja a mais estável possível e com bordas bem definidas, ou seja, bem "envelopada". Alterações de distensibilidade do VE, frequentemente observadas na doença coronária, na hipertensão arterial sistêmica e nas lesões aórticas concomitantes, podem promover erros na avaliação da AVM por esse método⁽⁷⁾.

Os gradientes diastólicos AE-VE médio, protodiastólico e pressistólico obtidos através das curvas de velocidades do fluxo mitral (equação de Bernoulli : $Gr = 4v^2$ (gradiente = 4x a velocidade ao quadrado), estão na dependência do próprio fluxo mitral (débito cardíaco) e do intervalo diastólico (frequência cardíaca)⁽⁹⁾. Esses gradientes são calculados automaticamente através dos softwares dos equipamentos após a planimetria das curvas de velocidade de fluxo. Com o auxílio do Doppler pulsado avalia-se, então, a presença de regurgitação mitral associada e, através do mapeamento cuidadoso, caracteriza-se sua importância hemodinâmica.

O exame deve ser complementado com a avaliação funcional da valva aórtica para a detecção de regurgitação ou de estenose e com o estudo anatomo-funcional da valva tricúspide.

Trombos atriais devem ser procurados nos pacientes mitrais, especialmente nos portadores de fibrilação atrial e de próteses mitrais, tendo em vista o seu potencial emboligênico. Embora o eco transtorácico não seja sensível para trombos nessa localização, por diversas vezes a suspeição de sua presença é confirmada pelo eco transesofágico.

INSUFICIÊNCIA MITRAL

Na insuficiência mitral (IM) duas atribuições principais são requeridas ao ecocardiografista: avaliar o grau de regurgitação valvar e a função sistólica do VE.

Para avaliação do grau da regurgitação leva-se em consideração as dimensões do VE e do AE. O volume ventricular esquerdo cresce na medida em que aumenta o grau de regurgitação. Na IM crônica, as dimensões do AE também tendem a acompanhar o grau de regurgitação. Essa avaliação é complementada através do Doppler pulsado⁽¹⁰⁾. No corte apical 4 câmaras coloca-se o volume de amostragem do Doppler logo abaixo da válvula mitral (dentro do AE) e, a partir desse ponto, inicia-se o mapeamento da regurgitação. Quanto mais distante da valva mitral detectar-se turbulência, maior o grau de regurgitação. No entanto, um jato regurgitante excêntrico e estreito pode resultar em avaliação errônea do grau de regurgitação, por ser detectado próximo ao fundo do AE. É conveniente, portanto, o mapeamento cuidadoso do átrio esquerdo e também a pesquisa do jato regurgitante em corte apical longitudinal uma vez que o fluxo poderá estar

dirigido anterior ou posteriormente⁽¹⁰⁾.

A utilização do colordoppler permite melhor visualização do jato e indicação da direção e do volume da regurgitação. Embora exista tendência de se valorizar a área do jato regurgitante para a avaliação do grau de regurgitação, tal prática pode induzir a erros. A utilização apenas da área representativa da turbulência (mosaico) parece ser de maior acurácia na avaliação do grau de regurgitação⁽¹¹⁾.

Para se avaliar a função ventricular nessa patologia são necessárias algumas considerações fisiopatológicas. Se, teleologicamente, o coração trabalha no sentido de manter o volume de ejeção e aumenta suas dimensões à medida que cresce o grau de regurgitação, não havendo disfunção sistólica, o volume sistólico final do VE tende a permanecer normal dando à sua contração uma condição de hiperotilidade de suas paredes que caracteriza a sobrecarga de volume com boa função ventricular. A diferença entre os dois volumes deve corresponder à soma do volume de ejeção e do volume regurgitante. Nessas condições, a percentagem de encurtamento sistólico e a fração de ejeção (FE) estão aumentados. À medida que se desenvolve disfunção do VE, o volume sistólico final e o correspondente diâmetro telessistólico tendem a aumentar embora o encurtamento sistólico e a FE possam permanecer normais mesmo que haja aumento dos diâmetros do coração. Como na regurgitação mitral o esvaziamento ventricular se faz para uma câmara de baixa pressão, essa baixa pós-carga mascara o grau de disfunção miocárdica. Assim, pode haver disfunção sistólica do VE com encurtamento sistólico e FE normais. Por outro lado, diâmetro telessistólico aumentado e baixa FE indicam disfunção ventricular esquerda grave que poderá colocar em risco os resultados de uma cirurgia corretiva⁽⁶⁾. A diminuição do espessamento sistólico do septo interventricular e da parede posterior do VE demonstra o grande esforço telessistólico a que o coração está submetido. Nessas condições, a colocação de uma prótese eleva ainda mais a pós-carga resultando em importante piora da contração ventricular no pós-operatório desses indivíduos.

A constatação de ventrículo e átrio esquerdos de dimensões não condizentes com o grau de regurgitação mitral associados às condições clínicas que traduzem acentuada hipertensão veno-capilar e arterial pulmonar sugere a presença de uma insuficiência mitral aguda ou agudizada, especialmente se houver sinais de rotura de cordoalha tendínea.

INSUFICIÊNCIA AÓRTICA

O diagnóstico da insuficiência aórtica (IA) deverá ser suspeitado pela observação de aumento das dimensões cavitárias do VE e por vibrações diastólicas da valva

mitral e/ou pelas próprias alterações morfológicas da valva aórtica⁽¹²⁾.

Alguns aspectos da regurgitação aórtica assemelham-se aos da regurgitação mitral uma vez que as duas cursam com sobrecarga de volume do VE. Assim, no que se refere à avaliação do grau de regurgitação a partir dos diâmetros e volumes ventriculares, as considerações são as mesmas que as da insuficiência mitral.

No que se refere à avaliação pelo Doppler, em que se obtem fluxo turbulento diastólico com o volume de amostragem colocado abaixo da válvula aórtica nos cortes apicais, é nossa opinião que tal método, embora muito sensível, não permite, por si só, em todos os casos, uma avaliação adequada do grau de regurgitação. Embora haja tendência a se obter fluxo turbulento de regurgitação tanto mais para dentro do VE à medida que aumenta o grau de regurgitação, prefere-se avaliá-la através do corte supra-esternal com o volume de amostragem colocado em aorta descendente. A obtenção de curva compatível com fluxo reverso a esse nível, especialmente se a velocidade diastólica inicial alcança 0,5m/seg e a final 0,2m/seg, é apanágio das regurgitações graves⁽⁹⁾. De qualquer forma, a avaliação do grau de regurgitação aórtica nunca deve deixar de levar em conta os diâmetros do VE e a presença ou ausência de hipercinesia arterial observados clinicamente ou através da variação de calibre e dos fluxos de aorta descendente e abdominal⁽¹²⁾.

Quanto à função ventricular, as considerações são algo diferentes às da IM. A IA não possui dupla via de esvaziamento sistólico e, portanto, a disfunção de VE não é mascarada. Graus de regurgitação mitral e aórtica semelhantes, com sobrecargas de volume também semelhantes e ventrículos com o mesmo grau de déficit de contração conferem ao portador de IA melhor condição de função miocárdica e, portanto, melhor prognóstico cirúrgico.

As IA agudas e subagudas que podem ser consequência de degeneração mixomatosa, dissecação aórtica e endocardite infecciosa e, portanto, com sinais ecocardiográficos dessas patologias, podem se caracterizar por ausência de grandes ventrículos e pela detecção de fechamento precoce da valva mitral. Nessas condições, os achados clínicos da IA crônica podem estar ausentes e o quadro clínico que domina é de grave descompensação com fenômenos congestivos pulmonares.

ESTENOSE AÓRTICA

A estenose aórtica (EA) é suspeitada quando se constata hipertrofia concêntrica do VE e modificações morfológicas e funcionais da valva com espessamentos, graus

variados de calcificação e redução de abertura⁽¹²⁾. Na cardiopatia reumática não é habitual que haja EA importante sem que ocorra, simultaneamente, comprometimento da válvula mitral ou IA.

A quantificação da estenose aórtica é efetuada com o Doppler contínuo⁽¹³⁾. Embora haja transdutores que possuem Doppler contínuo com imagem, prefere-se utilizar tradutores tipo "pedof", cego, de 2 Mhz que proporciona curvas de melhor qualidade. Na grande maioria das vezes, a melhor curva é obtida através da via apical na altura do ictus. Embora, às vezes, tarefa difícil e trabalhosa, a obtenção de curva adequada é fundamental para qualificação do gradiente. Obtido sinal de fluxo de ejeção, pequenas inclinações e deslocamentos sutis do transdutor permitem, na maioria das vezes, a obtenção de uma boa curva. Considera-se uma boa curva aquela de bordas bem marcadas, se possível, com halo periférico de velocidade física, indicando que está sendo obtida exatamente no jato da lesão. Algumas vezes, curvas melhores são obtidas através da via supraesternal ou, mais raramente, em decúbito lateral direito no 2º espaço intercostal já que frequentemente o jato é excêntrico.

Através da curva são calculados os gradientes médio e máximo⁽⁹⁾. A velocidade máxima da curva obtida com o Doppler corresponde ao gradiente máximo simultâneo VE-AO e não ao gradiente de "pico" que é o habitualmente calculado através dos laboratórios de hemodinâmica. Velocidades de até 3 m/seg que correspondem a gradiente de 36 mmHg ($4v^2$) são consideradas como sendo de EA leves a menos que haja disfunção sistólica importante. Velocidades máximas de 4 m/seg, correspondentes a gradiente de 64 mmHg, são consideradas como sendo apanágio de EA graves. Maior indefinição ocorre quando a velocidade máxima se situa entre 3 e 4 m/seg. Nessas condições, principalmente havendo regurgitação aórtica concomitante ou disfunção miocárdica, é conveniente que seja calculada a área valvar aórtica^(13,14). A disfunção sistólica do VE tende a reduzir o gradiente VE-AO e a regurgitação associada tende a aumentá-lo.

Na interpretação do gradiente, deve ser sempre lembrado que ele é altamente dependente do débito sistólico. Em estenose com área abaixo de 1,0cm², pequenas modificações de fluxo geram grandes variações do gradiente. Para confirmar isto, é só observar a diferença dos gradientes em três batimentos sucessivos ou seja, num batimento normal, numa extrassístole e no batimento pós-extrassistólico ou em um paciente com fibrilação atrial em que os débitos variam em cada um dos batimentos. Tal fato justifica, também, possíveis discrepâncias entre o Doppler e a hemodinâmica quando os dados são obtidos em diferentes ocasiões (diferentes condições de stress emocional, frequência cardíaca, etc)⁽¹³⁾.

LESÕES TRICÚSPIDES

A observação e avaliação da valva tricúspide faz parte da rotina de exame de um paciente com cardiopatia reumática não só porque a valva tricúspide pode ser acometida pela doença, como é frequente sua disfunção decorrente de alterações da pressão e resistência da circulação pulmonar, complicações habituais da cardiopatia reumática.

Deve-se observar a espessura, mobilidade, e grau de disfunção de sua abertura. Defeitos de coaptação dos folhetos também podem ser observados. É rara a presença de calcificações⁽⁵⁾.

Com a exploração ecodopplercardiográfica, a obtenção de gradientes médios AD-VD de 2 mmHg já confere importância hemodinâmica às estenoses tricúspides⁽⁵⁾. A regurgitação deve ser quantificada tanto pelo mapeamento do fluxo turbilhonar no átrio direito quanto através das modificações de fluxo obtidas nas veias supra-hepáticas.

A regurgitação se presta para que se possa determinar, de maneira bastante aproximada, os níveis de hipertensão arterial pulmonar. Utilizando-se o Doppler contínuo ou mesmo o "HPRF" e com recursos de filtragem, ganho ou rejeição, obtém-se curva adequada cuja velocidade máxima representa o gradiente sistólico máximo existente entre o VD e o AD. Obtido o gradiente, a pressão sistólica do VD (que é igual à pressão sistólica de artéria pulmonar se não houver estenose pulmonar) é calculada adicionando-se 10 a 15 mmHg, correspondentes à pressão assumida do átrio direito a esse gradiente⁽¹⁵⁾. Prefere-se tal método de avaliação da pressão arterial pulmonar, quando exequível, ao que utiliza o tempo de aceleração do fluxo da artéria pulmonar⁽¹⁶⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Feigenbaum, H, et al: *Ultrasound measurements of the left ventricle: A correlative study with angiocardiology*. Arch. Intern. Med. 1972; 129: 461.

2-Antani, J.A., Wayne, H.H., Kuzman, W.J.: *Ejection phase indexes by invasive and non invasive methods: An apexcardiographic, echocardiographic and ventriculographic correlative study*. Am.J.Cardiol. 1979; 43:239.

3-Martin, M.A.: *Assessment of correction formula for echocardiographic estimation of left ventricular volume*. Br. Heart J. 1978; 40: 294.1978.

4-Come PC: *Echocardiographic evaluation in valvular heart disease*. In *Diagnostic Cardiology*. J.B.Lippincott Co. Philadelphia 1985.407-457.

5-Morcef F: *Lesões das valvas mitral e tricúspide*. In *Ecocardiografia uni-bidimensional e Doppler*. Revinter. Rio de Janeiro. 1990. 193-252.

6-Palacios I J, Block P C, Brandi S. *Percutaneous balloon valvotomy for severe rheumatic mitral stenosis*. Am J Cardiol, 1990; 65:778-84.

7-Karp K, Telen D, Bjerle P, Eriksson P: *Reassessment of valve area determinations in mitral stenosis by the pressure half-time method: Impact of left ventricular stiffness and peak diastolic pressure difference*. J.Am.Coll.Cardiol. 1989;13: 594-599.

8-Hatle L, Algelsen B: *Doppler Ultrasound in Cardiology: Physical Principles and Clinical Applications*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985: 115-122.

9-Martins L, Fernandes MAG, Vanzeller P. *Ecocardiografia doppler. II - Teoria e aplicação prática do cálculo de gradientes*. Rev.Port.Cardiol. 1987;666:233-2407

10-Mehlman DJ: *Utility of two-Dimensional and Doppler Echocardiography in assessing the etiology and severity of mitral Regurgitation*. Echocardiography. 1986;3: 97-107

11-Feigenbaum H: *Acquired valvular heart disease*. In *Echocardiography*. Lea & Febiger Philadelphia. 1994

12-Morcef F: *Lesões aórticas*. In *Ecocardiografia uni-bidimensional e Doppler*. Revinter. Rio de Janeiro. 1990.253-286

13-Agatzon A S: *Doppler diagnosis of valvular aortic stenosis*. Echocardiography. 1986;3; 3-17

14-Snyder A R: *Prediction of intracardiac pressures and assessment of ventricular function with Doppler Echocardiography*. Echocardiography 1987;4: 305-318

15-Currie P J, Seward JB, Chan KL et al: *Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 1267 patients*. J. Am. Coll Cardiol. 1985; 6: 750-755

16-Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Masuyama T, Tanouche J, Morita T, Mishima M, Shumazu T, Hori M, Abe H.: *Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique*. Circulation. 1983; 68: 302-307

NOTICIÁRIO DA SOCERJ

CONGRESSO DA SOCERJ

Será realizado de 10 a 13 de maio de 1995, no Hotel Glória, o XII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, o qual coincidirá com o seu 40º aniversário. Informamos que a data limite para encaminhamento dos Temas Livres será 28 de fevereiro de 1995.

SEC - SOCERJ

Com a presença do Presidente da SOCERJ, Dr. Augusto Bozza, e do 1º Secretário, Dr. Salvador Serra, realizou-se em 28.09.94, no SESC-Nova Iguaçu, a solenidade de posse da 1ª Diretoria da Seção Regional da Baixada Fluminense, assim constituída: Presidente: Paulo Roberto P. Sant'Ana, Vice-Presidente: Luís Felipe Guimarães, Secretário: Carlos Henrique Vilela Vasconcelos, Tesoureiro: Paulo Varela Walder, Diretor Científico: Edison Mattos. Em seguida, coordenada pelo Dr. Francisco Manes Albanesi Filho, foi realizada mesa redonda sobre Hipertensão Arterial.

SOB APOIO DA SOCERJ

ACONTECEU:

- **I Jornada de Hipertensão Arterial de Santo Antonio de Pádua**, dia 24.09.94, promovida pela Secretaria de Saúde daquele município.
- **VII Congresso Internacional de EcoDopercardiografia**, de 10 a 14 de outubro de 1994, no Hotel Copa D'or, sob a Presidência do Dr. João Renato Côrtes.
- **II Jornada do Prontocor. Tema Central: "O Paciente Cardíaco Crítico"**, dias 6 e 7 de outubro de 1994, no Hotel Rio Atlântica - RJ.
- **Encontro Hospital de Cardiologia de Laranjeiras**, UFF e UFRJ. Setembro e outubro, respectivamente, naquele Hospital.
- **Encontro Científico de Cardiologia**, dia 31 de outubro às 20 h 30 min, Hotel Meridien - RJ. Organização Drs. Cantídio Drumond Neto e Marcelo W. Montera.
- **II Congresso de Cardiologia para o Povo**, dia 25 de novembro de 1994. Coordenação: Drs. Jorge Gomes e Igor Borges de Abrantes Júnior. Local: Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro.
- **Mesa Redonda Ângioplastia Coronária: Experiência Atual**. Dia 30 de novembro de 1994. Coordenação: Dr. Hélio Roque Figueira. Local: Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro.

IRÁ ACONTECER:

- **Colóquios de Ergometria e Reabilitação Cardíaca:** A partir de março/95, última 2ª feira de cada mês, 20 às 22 horas, Hospital Procardíaco. Coordenação Drs. Salvador Serra e Ricardo Vivacqua. Inscrições gratuitas - Rua Dona Mariana, 219 - Tel.: (021) 537-4242 R. 270.
- **XII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro.** 10 a 13 de maio de 1995. Hotel Glória - Rio. Informações: SOCERJ - Tel.: (021) 262-6831 - Telefax (021) 220-7730 com D. Sueli.
- **XI Jornada Científica do Hospital Pró-Cardíaco.** 6 a 8 de julho de 1995. Hotel Copa D'or, Rio de Janeiro. Informações: Hospital Pró-Cardíaco Tel.: (021) 537-4242 (PROCEP).
- **11º Curso Avançado de Atualização em Doença Coronária.** 1 e 2 de setembro de 1995.
Hotel Intercontinental - Rio. Coordenação: Drs. Roberto Bassan, José Geraldo de Castro Amino, José Antonio Ramires e Protásio da Luz.
Informações: Brumatur - Tel. (021) 224-3454.

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 regulares e os Resumos de trabalhos apresentados no Congresso anual da SOCERJ em seu número especial Suplemento. Eventualmente a Revista poderá editar mais de um Suplemento.

Todos os artigos originais e de atualização, bem como qualquer matéria enviada para a publicação, serão submetidos à análise pelo Conselho Editorial, reservando-se a Revista da SOCERJ o direito de recusar a matéria considerada insuficiente pelo Conselho ou que vá 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 Alcindo Guanabara, 24 Sala 1.601, Cinelândia, Rio de Janeiro, RJ, CEP. 20031-130, Tel.: (021) 262-6831, Fax: (021) 220-7730.

Para a publicação dos trabalhos, serão obedecidas, no geral, as normas adotadas pelos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Os trabalhos serão publicados por ordem de aceitação pelo Conselho Editorial e não por ordem de recebimento. Ambas as datas, porém, constarão no pé da primeira página do trabalho na Revista.

O pedido para publicação de trabalho ou outra matéria constantes destas normas, deve ser feito ao Editor em carta anexa, assinada pelo principal autor, constando uma declaração de ter sido obtido o consentimento por escrito dos pacientes submetidos a procedimentos de estudo terapêutico ou por drogas, pela qual o autor (es) assumem inteira responsabilidade. Na mesma carta deve-se especificar à qual Seção da Revista destina-se o trabalho: Trabalhos Originais, Temas de Atualização, Relato de Caso, etc.

Os trabalhos devem ser redigidos em português, de acordo com a ortografia vigente, datilografados ou processados em espaço duplo, em papel ofício ou papel para impressora de computador, margem de 3cm de cada lado, em cima e em baixo, original e duas cópias do texto e figuras, com páginas numeradas em algarismos arábicos: a folha de rosto é a página 1, a do Resumo pag. 2, etc. A Revista receberá trabalhos em inglês 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 chave" (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 5 autores; mais de 5, 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 do 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. Traçados gráficos (ECG, Holter, Teste de Esforço, Hemodinâmicos, etc.) devem ser copiados em xerox com bom contraste e montados em tamanho reduzido, mas que permitam leitura confortável - Desenhos em nanquim, tabelas, quadros, gráficos, curvas feitos por computador devem ser impressos com bom contraste. Figuras, fotografias, desenhos, não devem ultrapassar a base de 9 x 12 cm e devem ser numerados a lápis no verso, seguindo a ordem no texto, indicando com uma seta superior a posição correta da figura na página. Figuras ou gráficos em cores devem ser discutidos com a Revista, à parte.

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.

A Revista da SOCERJ é editada por cortesia dos Laboratórios Biosintética e distribuída gratuitamente a todos os Cardiologistas do Brasil, sendo seu conteúdo literário científico propriedade da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro - SOCERJ.

(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 ANGIPRESS 25 mg contém:
Atenolol
25 mg
Excipiente q.s.p. 1
comprimido

Cada comprimido de ANGIPRESS 50 mg contém:
Atenolol
50 mg
Excipiente q.s.p. 1
comprimido

Cada comprimido de ANGIPRESS 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:** ANGIPRESS 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, ANGIPRESS 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. ANGIPRESS 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. ANGIPRESS 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 disopirâmida. 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 ANGIPRESS (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 ANGIPRESS. 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 ANGIPRESS 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 ANGIPRESS é excretado por via renal, a dose deve ser ajustada nos casos de insuficiência renal grave. Numa velocidade de filtração glomerular superior a 35 ml/min/1,73 m² (normal varia de 100 a 150 ml/min/1,73 m²) não ocorre acúmulo significativo de ANGIPRESS. 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.n.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



(2agdc03)



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: ANGIPRESS-CD possui a atividade anti-hipertensiva de dois agentes, um beta-bloqueador (Atenolol) e um diurético (Clortalidona).
ANGIPRESS-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, ANGIPRESS-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 ANGIPRESS-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 gastrintestinais 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 gastrintestinal; 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 gastrintestinal. 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 antidisrímico 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 freqüência 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 freqüência de administração das doses. O Atenolol sofre excreção renal, portanto pode ser necessário ajuste de dosagem nos casos de insuficiência renal. Acumulação insignificante de Atenolol ocorre até o clearance de creatinina ficar abaixo de 35 ml/min/1,73 m² (faixa normal de 100-150 ml/min/1,73 m²). As dosagens máximas recomendadas para pacientes com insuficiência renal são:

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0188
Resp.Téc.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF/SP 354
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Laboratórios Biosintética Ltda

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CNPJ nº 53.162.095/0011-88
Indústria Brasileira



(4cdrco1)



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

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÕES

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

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

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

Na faixa de pH fisiológico, CORDAREX é um composto ionizado ($pK_a = 8,6$) 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 6^a e 12^a 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 7^o ou 8^o dia de tratamento.

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

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

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

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

FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

A eficácia anti-hipertensiva da amlodipina foi demonstrada em vários estudos duplo cego, controlados, randomizados. A administração única diária produziu redução estatisticamente significativa na pressão sanguínea nas posições supina e em pé, 24 horas após sua administração, em pacientes com hipertensão leve a moderada. Manutenção do efeito sobre a pressão sanguínea após 24 horas de intervalo entre doses foi observado, com pequena diferença no pico e no efeito.

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

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

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

INDICAÇÕES

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

USO PEDIÁTRICO

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

Gastrointestinal: 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 melittus e dislipidemias.

POSOLOGIA

A introdução de tratamento anti-hipertensivo com produtos antagonistas do íon cálcio deve sempre utilizar a menor dose. A seguir, em prazo de 7 a 14 dias (em média 10 dias), após a reavaliação clínica do paciente e de acordo com sua resposta terapêutica, inicia-se a titulação de dose. A terapêutica anti-hipertensiva com a amlodipina segue os mesmos preceitos.
Indivíduos de baixa estatura, baixo peso, idosos ou com insuficiência hepática, devem começar com 2,5 mg, uma vez ao dia. Esta dosagem também é indicada para pacientes submetidos a outra terapia anti-hipertensiva à qual se adiciona o CORDAREX.
A dosagem deve ser ajustada segundo as necessidades do paciente.
A dose recomendada para angina crônica estável ou vasoespástica é de 5 a 10 mg. A maioria dos pacientes necessita de 10 mg para o efeito adequado.
Quando co-administrado com outras drogas anti-hipertensivas e/ou antianginosas, CORDAREX tem sido administrado com segurança com tiazidas, β-bloqueadores, nitratos e/ou nitroglicerina sublingual.

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CORDAREX 2,5 mg
Besilato de Amlodipina

Comprimidos
Biosintética
Contém 20 comprimidos.
Indicações, contra-indicações, precauções, interações medicamentosas, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

Composição:
Cada comprimido contém
Besilato de Amlodipina3,47 mg
(equivalente a 2,5 mg de Amlodipina base)
excipiente q.s.p.....1 comprimido

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORDAREX 5 mg
Besilato de Amlodipina

Comprimidos
Biosintética

Contém 10 ou 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:
Cada comprimido contém
Besilato de Amlodipina6,94 mg
(equivalente a 5 mg de Amlodipina base)
excipiente q.s.p.....1 comprimido

CORDAREX 10 mg
Besilato de Amlodipina
Biosintética
Comprimidos

Contém 20 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:
Cada comprimido contém
Besilato de Amlodipina13,89 mg
(equivalente a 10 mg de Amlodipina base)
excipiente q.s.p.....1 comprimido

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS-1.1213.0010
Resp.Técnn.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 Brilhante)

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 cerebro-vascular ou cardiopatia isquêmica, nos quais o quadro pode se agravar como consequência de uma hipotensão severa.

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

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

aumentam a eliminação de sódio. Losartam tem sido administrado conjuntamente com diuréticos tiazídicos, antagonistas de cálcio e beta-bloqueadores, sem se observar interações adversas clinicamente significativas. O cetoconazol e o sulfafenasol são potentes inibidores do sistema citocromo P450 de metabolização. Não se sabe se uso concomitante destas drogas pode produzir alguma influência no efeito de Losartam.

REAÇÕES ADVERSAS

O produto é geralmente bem tolerado. Ocasionalmente, tem-se reportado mal estar epigástrico, diarreia, mialgia, câibras musculares, tonturas, insônia, congestão nasal, astenia, fraqueza, edema ou inchaço local, náuseas e faringites, cefaléia, hipotensão ortostática. Todos estes efeitos foram geralmente leves e não levaram a interrupção do tratamento. Durante os ensaios clínicos pré-comercialização da droga ocorreram 2 casos de angioedema (caracterizados por inchaço de lábios e pálpebras), que não puderam ser associados diretamente ao uso de Losartam, mas tiveram uma relação causal sugerida. Excepcionalmente, tem-se observado aumento leve e transitório das transaminases, da uréia e da creatinina.

POSOLOGIA

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

CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

CORUS 25 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos.

USO ADULTO

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

Composição:
Cada comprimido revestido contém
Losartam25 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORUS 50 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

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

Composição:
Cada comprimido revestido contém
Losartam50 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido

MS-1213.0179
Resp.Téc.n.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF-SP. 3544
Laboratórios Biosintética Ltda.
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CGC nº 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira



(4crhco1)



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

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos 50/12,5 mg. Embalagem com 14 e 28 comprimidos.

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 50/12,5 mg contém:
Losartam
50 mg
Hidroclorotiazida
12,5 mg
Excipiente q.s.p.
1 comprimido
(Amido de Milho, croscarmelose sódica, lactose, dióxido de silício, microcel MC-102, talco, estearato de magnésio, polycoat incolor, dióxido de titânio, corante vermelho 40)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Ação esperada do medicamento: O produto está indicado para o tratamento da hipertensão arterial.
Cuidados de armazenamento: Este produto deve ser conservado ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade.
Prazo de validade: desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, CORUS-H apresenta prazo de validade de 36 meses. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.
Gravidez e lactação: Este produto está contra-indicado para uso durante a gravidez e na lactação. A Hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária mas não a barreira hemato-encefálica e é excretada no leite materno. Informar sempre seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento.
Cuidados de Administração: Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Cuidados na interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Reações adversas: Podem ocorrer as seguintes reações adversas: mal-estar, fraqueza, dor abdominal, edema, dor no peito, náusea, faringite, diarreia, dor de cabeça, tontura, insônia, câimbras, congestão nasal e exantema. Estes fenômenos, em geral, foram leves, não sendo necessário interromper o tratamento.

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

Ingestão concomitante com outras substâncias: O médico deve ter conhecimento da medicação que o paciente estiver tomando.
Contra-indicações e precauções: É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Losartam, hidroclotiazida 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 hemato-encefálica. 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 cerebro-vascular 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 hidroeletrolítica e desidratação resultante da diurese excessiva.

Tratamento de suporte deve ser instituído visando manter o balanço hidroeletrolítico 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.Técn.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 25º) 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 accidental, 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 diarréia: 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



(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 fluídos 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.n.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
Hidroclorotiazida25 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 sangüíneos e aumenta a pressão arterial), que também estimula a secreção de aldosterona (substância responsável pela retenção de água e sódio no organismo). Portanto, a inibição da ECA resulta em um nível plasmático diminuído de Angiotensina II, e como consequência, leva à uma diminuição da atividade vasopressora e diminuição da secreção da aldosterona (o que pode resultar em discreto aumento nos níveis séricos do potássio). Através desta ação, o Enalapril pode também facilitar o trabalho do coração, tornando mais eficiente, o que é importante em casos de insuficiência cardíaca. O início da ação do Enalapril é suave e gradativo; inicia-se dentro de uma hora e seus efeitos geralmente continuam por 24 horas. O controle da pressão arterial é, em geral, obtido após alguns dias de tratamento.

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

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

Farmacodinâmica

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

MODOS 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 hidroxiácido aberto, um inibidor competitivo da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima que catalisa uma etapa precoce e limitante na biossíntese do colesterol. Como resultado, reduz as concentrações de colesterol plasmático total, a lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), ligadas ao colesterol. A apolipoproteína B também é reduzida substancialmente durante o tratamento com MINOR Lovastatina. Como cada partícula de LDL contém uma molécula de apolipoproteína B e como pouca apolipoproteína B é encontrada em outras lipoproteínas, isto sugere fortemente que MINOR Lovastatina não causa meramente uma perda de colesterol da LDL, mas também reduz a concentração de partículas de LDL circulantes.

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

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

MINOR Lovastatina foi estudado no tratamento da hipercolesterolemia primária, quando a dieta foi insuficiente. MINOR Lovastatina é altamente eficaz na redução do LDL-colesterol e colesterol total, nas formas de hipercolesterolemia familiar heterozigótica e não-familiar e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado preocupa. Observa-se uma resposta em duas semanas, e resposta terapêutica máxima ocorre em quatro a seis semanas. A resposta é mantida enquanto durar a terapia. MINOR Lovastatina pode ser usado com outros agentes redutores do colesterol, tais como sequestradores 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 imunossupressores (ver POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO). Mesmo nesta posologia, os benefícios e riscos de usar a lovastatina em pacientes recebendo imunossupressores 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 definidamente 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 colestática, vômitos, anorexia, parestesias, distúrbios psíquicos (incluindo ansiedade), eritema multiforme (incluindo síndrome de Stevens-Johnson) e necrólise epidérmica tóxica.

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

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

Achados laboratoriais: raramente foram relatados aumentos importantes e persistentes

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

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

SUPERDOSE

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

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

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Resp.Técnn.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



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 hipocalemia, qualquer deficiência de potássio ou magnésio, deverá ser corrigida antes de iniciar-se o tratamento com amiodarona.

ADVERTÊNCIA

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

Exacerbação de Arritmias

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

Alterações Hepáticas

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Digitálicos

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

Anticoagulantes

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

EFEITOS COLATERAIS

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

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

POSOLOGIA

Comprimidos

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

Ampolas

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0014
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



(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 nóculo sinusal, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, choque cardiogênico, infarto recente do miocárdio, bradicardia acentuada, hipotensão acentuada, asma brônquica e período de gravidez. Não deve ser administrado: em pacientes usando amiodarona, nem junto com verapamil. Pacientes com hipersensibilidade conhecida aos princípios ativos.

PRECAUÇÕES

O uso de **NIFELAT** não é recomendado ou deve ser feito com muita cautela em pacientes com angina pectoris severa e/ou estenose importante dos três vasos coronários.
Em pacientes portadores de doenças respiratórias obstrutiva um eventual broncoespasmo ocorrido com o emprego de **NIFELAT** pode ser rapidamente eliminado com broncodilatadores habituais como salbutamol, fenoterol ou isoprenalina.
Devido à ação hipotensora do medicamento a capacidade de reação pode variar individualmente, fato que deve ser considerado ao dirigir veículos ou operar máquinas, em especial no início do tratamento.
Não administrar doses superiores a 75 mg de Atenolol em casos de insuficiência renal com clearance de creatinina inferior a 50 ml/min.
Não existe ainda suficiente experiência sobre o uso da associação Nifedipina e Atenolol em pacientes com insuficiência renal severa.
Deve ser introduzido somente após compensação em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.
O tratamento não deve ser descontinuado abruptamente. Em caso de cirurgia, concomitante com o tratamento com **NIFELAT**, deve-se tomar cuidado com agentes anestésicos, tais como: éter, ciclopropano e tricloroetileno.
Se ocorrer dominância vagal a atropina (injeção de 1 a 2 mg por via intravenosa) pode corrigi-la.

USO NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pode ocorrer potencialização da ação hipoglicêmica da insulina e antidiabéticos orais, e mascaramento de sintomas hipoglicêmicos.
Com o uso concomitante de reserpina, alfa metildopa, clonidina, guanetidina pode ocorrer acentuada redução tensional e da frequência cardíaca. Se **NIFELAT** e clonidina forem administrados concomitantemente, a clonidina não deve ser descontinuada antes que o uso de **NIFELAT** tenha sido interrompido por vários dias.
NIFELAT deve ser administrado com cautela em pacientes que fazem uso de digitálicos e/ou diuréticos, pois tanto os digitálicos como o Atenolol diminuem a condução AV. Quando a Nifedipina é administrada com digoxina ocorre aumento dos níveis de digoxina, podendo ocorrer exacerbação de efeito.
Quando Atenolol é administrado com vasoconstritores (p.e.: adrenalina, anfetamina, fenilefrina) pode ocorrer hipertensão severa.
O uso de beta-bloqueadores e relaxantes musculares (p.e.: meprobamato, fenilpropilcarbamato, cloroxazona) pode gerar potenciação do atenolol.
Os sais de alumínio (p.e.: hidróxido de alumínio), a colestiramina e o colestipol podem diminuir a absorção dos beta-bloqueadores.
Certas drogas como a fenitoína, a rifampicina e o fenobarbital, bem como o fumo, induzem as enzimas de biotransformação hepática e podem reduzir as concentrações

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

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

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

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

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

POSOLOGIA

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

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

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0047



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 ingiram 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



(20xrc01)



OXCORD RETARD

Nifedipina
20 mg
Comprimidos revestidos
Uso adulto

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de OXCORD Retard 20 mg contém:
Nifedipina 20 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Excipientes: amido, lactose, eudragit, encompress, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio e estearato de magnésio e polycoat)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

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

Ação esperada do medicamento : Oxcord retard está indicado para o tratamento da hipertensão arterial, na doença arterial coronariana e para a angina crônica estável.
Cuidados de armazenamento : Conservar ao abrigo do calor excessivo (até 25C), da umidade e da luz.
Prazo de validade : 3 anos. Não use o medicamento se o seu prazo de validade estiver vencido, o que pode ser verificado na embalagem externa do produto.
Gravidez e lactação : Oxcord retard **não** deve ser utilizado durante a gravidez e na lactação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez, ou se estiver amamentando na vigência do tratamento ou após o seu término.
Cuidados de administração : Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Interrupção do tratamento : Geralmente, não há cuidados especiais para a interrupção do tratamento, porém, recomenda-se a redução gradual das doses. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Reações adversas : Embora ocasionais, podem ocorrer no início do tratamento: cefaléia, rubor facial, sensações de pressão na cabeça e/ou calor no rosto, edema nos membros, náuseas, vertigens e mal-estar gástrico que geralmente, desaparecem com o transcorrer do tratamento ou que desaparecem com a interrupção deste. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Contra-indicações e Precauções : Conhecida alergia a nifedipina, infarto agudo do miocárdio, problemas valvulares cardíacos, angina progressiva e angina pós-infarto, queda significativa da pressão, durante a gravidez e lactação.
No início do tratamento ou durante a mudança de doses pode ocorrer redução da capacidade de dirigir ou de operar máquinas.

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

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Mecanismo de ação:
OXCORD (nifedipina), é um derivado diidropiridínico, que inibe o influxo do íon cálcio através da membrana celular, nas células musculares lisas vasculares e no músculo cardíaco (também chamado de bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista de cálcio).
A liberação da substância ativa no organismo de forma prolongada permite a manutenção de níveis constantes de sua atividade, com administrações a intervalos de até 12 horas. O mecanismo pelo qual a nifedipina reduz a pressão arterial, envolve a vasodilatação arterial periférica e conseqüentemente a redução na resistência vascular periférica, cujo aumento é a causa fundamental

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

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

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

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

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÃO

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

PRECAUÇÕES

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

POSOLOGIA

A dose deve ser ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente. Porém, recomenda-se iniciar o tratamento com um comprimido de 20 mg/dia a cada 12 horas.
Se doses diárias mais elevadas forem necessárias, pode-se aumentar a dose diária de Oxcord retard para até 3 comprimidos de 20mg/ dia tomados em intervalos de 8 horas.

SUPERDOSE

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0016
Resp.Téc.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF/SP 3544
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mario Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CNPJ nº 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira



nicotinell TTS®

S(-)-nicotina

TERAPIA AUXILIAR NO ABANDONO DO TABAGISMO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

COMPOSIÇÃO

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

USO ADULTO

MODO DE AÇÃO

Farmacodinâmica: A S(-)-nicotina age primeiramente nos receptores colinérgicos do tipo nicotínico do sistema nervoso periférico e do central. Para muitos efeitos, baixas doses de S(-)-nicotina tem uma ação estimulante e elevadas doses, um efeito depressor. A administração intermitente de S(-)-nicotina afeta as vias neuro-hormonais e resulta na liberação de acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, vasopressina, beta-endorfinas, hormônio de crescimento, cortisol e ACTH. Esses neurorreguladores podem estar envolvidos em alguns comportamentos relatados e nos efeitos subjetivos do ato de fumar. O desempenho melhorado de alguns parâmetros, tais como tamborilar os dedos, foi demonstrado após administração de nicotina em fumantes abstinentes durante a noite. As ações da nicotina no homem são complexas, dependem da dose, da taxa de liberação, do tônus autonômico prevalente, de variação individual e da exposição prévia (tolerância). Os efeitos cardiovasculares da S(-)-nicotina são devidos ao estímulo do sistema nervoso simpático, periférico e central. Por exemplo: concentrações de nicotina encontradas durante o ato de fumar causam aumento da frequência cardíaca, da pressão sistólica e diastólica e causam também vasoconstrição cutânea. A tolerância parcial ou total a alguns efeitos da nicotina é desenvolvida rapidamente: uma segunda infusão, após 60 ou 120 minutos, resulta em menor aceleração da frequência cardíaca e em menores efeitos subjetivos do que a infusão inicial, apesar das elevadas concentrações venosas de nicotina. Ao se administrar a segunda infusão, após 120 minutos, a resposta é a mesma do que aquela obtida após a infusão inicial. A aplicação de Nicotinell TTS (20 cm²) a fumantes abstinentes 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 abstinentes (pessoas submetidas a terapia para parar de fumar com o sistema), mostra um retardo inicial de 1 a 2 horas, seguido de um aumento progressivo nas concentrações plasmáticas, sendo o platô atingido cerca de 8 a 10 horas após a aplicação. Depois da remoção do sistema, as concentrações plasmáticas declinam mais lentamente do que poderia ser previsto pela meia-vida de eliminação de 2 horas para este fármaco, pós infusão intravenosa. Cerca de 10% da quantidade total de nicotina que atinge a circulação é liberada da pele após remoção do sistema de 30 cm². A área sob a curva (AUC 0 a 24 h) variou na proporção de liberada por Nicotinell TTS, que por sua vez, depende do tamanho do sistema. Em comparação com a infusão I.V., 76,8% da nicotina liberada tornam-se sistematicamente disponíveis. Com a aplicação repetida de Nicotinell TTS 20 e 30 cm², as médias mínimas e máximas das concentrações plasmáticas no "stady state" foram 7,1 ng/ml e 12,0 ng/ml para o sistema de 20 cm² e 10,3 ng/ml e 17,7 ng/ml para o sistema de 30 cm². Estas concentrações plasmáticas estavam dentro do intervalo observado durante o ato de fumar moderado. Análises do conteúdo do fármaco residual no sistema usado por 24 horas indicam que a liberação total do fármaco na circulação varia individualmente. Entretanto, a variabilidade intra-individual na quantidade de nicotina liberada é pequena, indicando elevado nível de consistência no desempenho do sistema durante a aplicação diária de Nicotinell TTS. A S(-)-nicotina é amplamente distribuída pelo corpo, com um volume de distribuição de aproximadamente 180 litros. O fármaco atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta e é também encontrada no leite materno. A ligação da

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.

PREUCAÇÕES

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 H2. 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:

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

As seguintes reações adversas também foram observadas, sem relação de associação causal com Nicotinell TTS, em incidência < 6%: incidência maior ou igual a 2% e maior que o placebo (pelo menos 0,5%); dor abdominal, dispepsia, alergia, disfunção motora, tosse, sonho anormal, artrite. Incidência maior ou igual a 2% e similar ou menor que placebo: ansiedade, labilidade emocional, irritabilidade, constipação, diarréia, 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 sístoles, 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, diarréia, cefaléia, sudorese e palidez. Doses de nicotina, que são toleradas por fumantes adultos durante o tratamento, podem produzir sintomas graves de intoxicação em crianças pequenas, podendo até ser fatais. Antes e depois do uso, Nicotinell TTS contém uma quantidade significativa de nicotina. Os usuários devem ser avisados de que os sistemas, tanto o novo como o usado, devem ser manipulados de acordo com as instruções de uso e nunca deixados onde possam ser inadvertidamente manipulados ou consumidos por crianças.

POSOLOGIA

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

SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

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





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

Imborges@femade.com.br

Solicite uma visita para demonstração