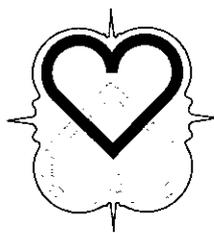


**REVISTA DA  
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA  
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**



**SOCERJ**

**EDITOR**

CÉSAR CARDOSO DE OLIVEIRA

**CO-EDITOR**

PAULO GINEFRA

**CONSELHO EDITORIAL**

ANTONIO ALVES DE COUTO  
AYRTON PIRES BRANDÃO  
CANTÍDIO DRUMOND NETO  
CLAUDIA C. ESCOSTEGUY  
CLAUDIO GIL SOARES DE ARAÚJO  
EDISON C. SANDOVAL PEIXOTO  
ELIZABETE VIANA DE FREITAS  
FRANCISCO MANES ALBANESI FILHO  
HENRIQUE MURAD  
IGOR BORGES DE ABRANTES JÚNIOR  
IVAN GONÇALVES MAIA  
JORGE NEVAL MOLL FILHO  
LUIS JOSÉ MARTINS ROM O FILHO  
MARCO AURÉLIO SANTOS  
NELSON SOUZA E SILVA  
SILVIA HELENA BOGHOSSIAN

**SECRETÁRIA DE REDAÇÃO**

SONIA MARQUES DE FREITAS

A **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (ISSN 0101-0758)** é editada trimestralmente pela SOCERJ, Rua Voluntários da Pátria, 445 Sl. 218, Botafogo, CEP 22270-000, Rio de Janeiro, RJ, Telefax: (021) 266-3761 ou 286-3749 e distribuída à classe médica por **cortesia dos Laboratórios Biosintética Ltda.** As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e os trabalhos a serem publicados deverão ser dirigidos à sede da SOCERJ.

## REVISTA DA SOCERJ

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.  
SOCERJ

PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL/PUBLISHED QUARTERLY

DADOS DE CATALOGAÇÃO

REVISTA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
RJ, BRASIL V 1 - 1988

1988, 1: 1,2

1989, 2: 1,2,3,4

1990, 3: 1,2,3,4

1991, 4: 1,2,3,4

1992, 5: 1,2,3,4

1993, 6: 1,2,3,4

1994, 7: 1,2,3,4

1995, 8: 1,2,3,4

1996, 9: 1,2,3,4

ISSN 0104-0758

INDEXADA NO INDEX MEDICUS LATINO AMERICANO

IMPRESSA NO BRASIL - PRINTED IN BRAZIL

TIRAGEM: 5.000 EXEMPLARES

REVISTA DA SOCERJ - (REV. SOCERJ)

# ÍNDICE

. PÁGINA DO EDITOR	5
. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	8
. ARTIGO DE REVISÃO	
<b>Ecocardiografia Transesofágica - Técnica e indicações</b>	10
<b>Transesophageal echocardiography - Technique and indications</b>	
Rogério Tasca, Orlando Carlos Veloso, Jorge Moll	
. ESTATÍSTICA MÉDICA	34
Formas de Organização dos Estudos	
. ARTIGOS ORIGINAIS	
<b>A identificação Cinecoronariográfica da Lesão do Tronco da</b>	38
<b>Coronária Esquerda é indicação de Cirurgia de Revascularização</b>	
<b>de emergência ou urgência?</b>	
<b>Is the identification of a Lesion in the Left Main Coronary Artery an Indication</b>	
<b>for an emergent or urgent Coronary Artery Bypass Surgery ?</b>	
Antonio Sérgio Cordeiro da Rocha, Nazareth de Novaes Rocha, Rita de Cássia Vilella Soares, Paulo Roberto Dutra da Silva.	
<b>A sub-utilização da Terapia Trombolítica na Cidade do Rio de</b>	43
<b>Janeiro buscando as causas.</b>	
<b>The under utilization of the Trombolytic Therapy in the city of Rio de</b>	
<b>Janeiro in search of the causes.</b>	
Antonio L.S. Brasileiro , Denise S. Paris, Heloísa P. Ramalho, Aurora F.G. Castro.	
<b>Imagens em cardiologia - Estreptoquinase na Trombose de Bio-prótese em posição mitral.</b>	50
Munir Murad , Augusto C. A . Neno , Nestor A . Chanis Garcia.	

## CURSOS E CONGRESSOS

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

## PÁGINA DO EDITOR

Caros Colegas

É com grande prazer que lhes trazemos este número da Revista da SOCERJ. Nele encontramos um excelente artigo de revisão do Dr. Rogério Tasca sobre a Ecocardiografia Transesofágica - Técnica e Indicações, que é sem dúvida de grande utilidade para todos os cardiologistas, clínicos ou cirurgiões, face a confiabilidade dos resultados e a sua proximidade com o coração, o que minimiza as dificuldades para obtenção das imagens .

Na seção de artigos originais o Dr. Antonio Luis da Silva Brasileiro nos traz um problema que aflige principalmente os cardiologistas ligados às salas de Emergência e Unidades Coronárias, onde pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio chegam com tempo prolongado de dor precordial tornando quase maior as possibilidades de se utilizar a terapia trombolítica. O outro artigo original, de autoria do Dr. Antonio Sérgio Cordeiro da Rocha lança uma discussão importante, operar ou não pacientes com lesão do tronco da Coronária Esquerda superior à 50%. Vale a pena conferir estes artigos. Tenho a certeza de que será uma fonte de referência para as nossas discussões.

Em tempo, neste número estamos trazendo a seção de Imagens em Cardiologia, apresentada pelo Professor Munir Murad. Esperamos que outros colegas contribuam.

**César Cardoso de Oliveira**  
Editor

# SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

## DIRETORIA

**Presidente:** Denilson Campos de Albuquerque

**Vice-Presidente:** Evandro Tinoco Mesquita

**1º Secretário:** Ademir Batista da Cunha

**2º Secretário:** Maria de Lourdes Tavares de Carvalho

**1º Tesoureiro:** Maria Eliane Campos Magalhães

**2º Tesoureiro:** Marcelo Vieira Gomes

**Diretor Científico:** Roberto Bassan

**Editor da Revista da SOCERJ:** César Cardoso de Oliveira

**Co-Editor:** Paulo Ginefra

**Conselho Editorial:** Antonio Alves de Couto  
Ayrton Pires Brandão  
Cláudia C. Escosteguy  
Cláudio Gil Soares de Araújo  
Cantídio Drumond Neto  
Edison Sandoval Peixoto  
Elizabeth Viana de Freitas  
Francisco Manes Albanesi Filho  
Henrique Murad  
Igor Borges de Abrantes Júnior  
Ivan Gonçalves Maia  
Luiz José Martins Romêo Filho  
Marco Aurélio Santos  
Nelson Souza e Silva  
Sílvia Helena Boghossian

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

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

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

**Comissão de Ensino:** Heraldo Victor  
João Mansur Filho  
Paulo Roberto Dutra da Silva  
Vinício Elia Soares  
Wille Oigman

**Comissão Med. Preventiva e Social:** Jorge Gomes da Silva (presidente)  
Antonio Alves do Couto  
Dany David Kruczan  
Edyo José Freitas Cardoso  
João Bosco de F. Santos  
Oswaldo Luiz Cergidanes  
Paulo Wesley F. Bragança

**Comissão de Informática:** Antonio Luiz da Silva Brasileiro  
Pedro Di Marco da Cruz  
Sérgio Kaiser

**Comissão Eleitoral:** Emílio César Zilli  
Jorge Luiz Ferreira Brandão  
Ricardo Luiz Ribeiro

**Representante do FUNCOR no Rio de Janeiro:** Lílian Soares da Costa

**Departamento de Arritmias, Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia**

**Presidente:** Washington Maciel  
**Vice-Presidente:** Sílvia Boghossian  
**Secretário:** Jayme de Barros Freitas  
**Tesoureiro:** Marco Aurélio Pierobon  
**Diretor Científico:** Francisco José Nascimento

**Departamento de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista**

**Presidente:** Leslie de Albuquerque Aloan  
**Vice-Presidente:** Hélio Roque Figueira  
**Secretário:** Francisco Cabral Cardoso  
**Tesoureiro:** Cyro Vargues Rodrigues  
**Diretor Científico:** Pierre Labrunie

**Departamento de Valvulopatias**

**Presidente:** Eduardo Luiz Argüelles de Souza  
**Vice-Presidente:** José Barbosa  
**Secretário:** Alberto Siqueira Lopes  
**Tesoureiro:** Adailton Batista  
**Diretor Científico:** Roberto Hugo da Costa Lins

**Departamento de Doença Coronária**

**Presidente:** José Geraldo C. Amino  
**Vice-Presidente:** Luiz Maurino Abreu  
**Secretário:** Lílian Carestiato  
**Tesoureiro:** Eduardo Nagib Gauí  
**Diretor Científico:** Carlos Scherr

**Departamento de Insuficiência Cardíaca e Miocardiopatia**

**Presidente:** Marcelo Westerlund Montera  
**Vice-Presidente:** Edson Saad  
**Secretário:** Francisco Manes Albanesi Filho  
**Tesoureiro:** Cantídio Drumond Neto  
**Diretor Científico:** Evandro Tinoco Mesquita

**Seção Regional da Baixada Fluminense da SOCERJ - SEC SOCERJ**

**Presidente:** Sônia Regina Reis Zimbaro  
**Vice-Presidente:** Paulo Roberto Pereira de Sant'Anna  
**Secretário:** Cláudia Sessin M. Tavares  
**Tesoureiro:** Álvaro de O. Morgado Filho  
**Diretor Científico:** Marcelo Alves Nogueira

**Seção Regional do Leste Fluminense da SOCERJ**

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

## NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

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

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

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

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

Todos os originais devem ser enviados à Revista da SOCERJ, Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, Rua Voluntários da Pátria, 445 Sl. 218, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, CEP. 22270-000, Telefax: (021) 266-3761 ou 286-3749.

Para a publicação dos trabalhos, serão obedecidas, no geral, as normas adotadas pelos Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Não serão aceitos trabalhos para publicação múltiplos (várias revistas), exceto os escritos ou publicados em outro idioma.

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

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

Os trabalhos devem ser redigidos em português, de acordo com a ortografia vigente, datilografados ou processados em espaço duplo, em papel branco, ofício ou A4 para impressora de computador, margem de 3cm de cada lado, em cima e em baixo, original e duas cópias do texto e figuras, com páginas numeradas em algarismos arábicos: a folha de rosto é a página 1, a do Resumo pág. 2, etc. **Deverá ser enviado um disquete de 3.5 com um 1.44 mega bytes do trabalho, em word 4.0 para windows.** A Revista receberá trabalhos em inglês ou espanhol procedentes de instituições estrangeiras, a critério do Conselho Editorial.

## NORMAS PARA:

1 - Artigo Original - (investigações/procedimentos novos)

1.1 - Folha de Rosto (título em português e em inglês, nome completo dos autores, nome da cidade, nome da instituição onde realizado, três "Palavras chaves" (em português) e "Key words" (em inglês). Nome e endereço do autor responsável para correspondência.

1.2 - Resumo - em português até 300 palavras, constituído de Objetivo, Casuística e Método, Resultado e Conclusão.

1.3 - Summary, versão do resumo em inglês, encimado pelo título também em inglês na mesma ordem do item anterior.

1.4 - Introdução

1.5 - Casuística e Método - exigindo-se descrição de equipamento, método detalhado da pesquisa e análise estatística.

1.6 - Resultados - pode ser por texto, com tabelas ou quadros.

1.7 - Discussão

1.8 - Referências Bibliográficas - numeradas por ordem de citação no texto, de acordo com o Index Medicus. Citar todos os autores pelo sobrenome, seguido das iniciais do nome até 6 autores; mais de 6, citar et al; título do artigo pesquisado, nome da Revista consultada, ano; volume: 1ª - Última página; (se for Suplemento, citar Supl. nº logo após o volume).

1.9 - Estudo Cooperativo: citar o Órgão ou Órgãos organizadores, tema estudado, revista, ano; volume: 1ª - Última página.

1.10 - Livros - Sobrenome e iniciais do(s) autor(es), Título, Edição, Cidade: Casa Editora, Ano: página específica para referência.

1.11 - Capítulo de Livro - Sobrenome e iniciais do(s) autor(es), Título do Capítulo. In: Sobrenome e iniciais do(s) nome(s) do(s) autor(es) eds; Título do Livro, Edição. Cidade; Casa Editora. Ano: Página específica para referência.

1.12 - Tese ou Dissertação - Sobrenome e iniciais do autor. Título, seguido entre parêntese de Tese ou Dissertação e grau obtido (Doutor, Mestre), Cidade, Universidade. Ano: Página específica para referência.

1.13 - Anais de Congresso: Sobrenome e iniciais do(s) autor(es). Título do trabalho. In: Anais do número de ordem e nome do Congresso. Cidade: Sociedade ou Instituição promotora. Ano: página inicial - final do Artigo ...

1.14 - Resumos de Congresso: igual ao item 1.8, acrescentando-se Supl. nº, após o ano.

1.15 - Figuras e tabelas numeradas por ordem no texto em algarismos arábicos. Trabalhos gráficos (ECG, Holter, Teste de Esforço, Hemodinâmicos, etc.) devem ser copiados em xerox com bom contraste e montados em tamanho reduzido, mas que permitam leitura confortável - Desenhos em nanquim, tabelas, quadros, gráficos, cruvas feitos por computador devem ser impressos com bom contraste. Figuras, fotografias, desenhos, não devem ultrapassar a base de 9 x 12 cm e devem ser numerados a lápis no verso, seguindo a ordem no texto, indicado com uma seta superior a posição

correta da figura na página. Figuras ou gráficos em cores devem ser discutidos com a Revista, à parte. As fotografias devem ser entregues em papel brilhoso.

1.16 - As legendas das figuras devem ser sucintas e escritas em folha à parte, numeradas de acordo com a ordem do texto ...

2 - Artigos de Atualização - sobre determinados 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.

# Ecocardiograma Transesofágico Técnica e Indicações

Rogério Tasca;  
CARDIOLAB

Jorge Moll  
Hospital Pan-Americano

Orlando Carlos Veloso;  
ECODOPPLER Exames Cardiológicos

## Endereço para correspondência

Rogério Tasca, Hospital Pan-Americano, Rua Moura Brito 138 - Tijuca - CEP 20.520-060 - Rio de Janeiro - RJ

## INTRODUÇÃO

O Ecocardiograma Transesofágico (ETE) foi utilizado pela primeira vez em 1976 (1). No entanto, esta técnica passou a ser rotineiramente utilizada apenas recentemente devido a limitações tecnológicas (2-5). Nos últimos anos, houve um aumento significativo no número de ETE, graças ao desenvolvimento de pequenos transdutores eletrônicos de alta resolução, capazes de realizar mapeamento de fluxo a cores (doppler colorido) (6-10). Estes pequenos transdutores, que são montados na extremidade de um tubo flexível, são introduzidos no esôfago do paciente, posicionando-se bem próximos e posteriormente ao coração. Esta localização permite imagens excelentes das estruturas cardíacas, uma vez que, entre o transdutor e o coração, não existem a parede torácica e o tecido pulmonar, como ocorre no ecocardiograma transtorácico convencional (ETT).

O ETE é um procedimento semi-invasivo e, portanto, não isento de possíveis complicações. Deste modo, não devemos realizá-lo desnecessariamente, sendo importante ter conhecimento de suas principais indicações e limitações.

## EQUIPAMENTO

Atualmente, a maioria dos aparelhos de ecocardiografia disponíveis comercialmente permitem acoplar o transdutor para realizar o ETE.

O transdutor consiste em pequenos cristais montados na extremidade de um tubo flexível, semelhante a um endoscópio. O tubo mede em torno de 120cm de comprimento e 0,9cm de diâmetro, sendo menores e mais finos nos de uso pediátrico. To-

dos apresentam escalas em centímetros, bem visíveis ao longo do tubo flexível, para orientação do examinador quanto a posição do mesmo no esôfago do paciente em relação ao coração. Na extremidade oposta ao cristal, local onde seguramos o transdutor, existem 2 roldanas que permitem a flexão lateral e anteroposterior da sua extremidade distal. Próximo às roldanas, saem os fios que vão conectar o transdutor ao ecocardiógrafo.

Inicialmente, os transdutores permitiam realizar cortes somente no plano transversal - transdutor monopiano (6-9). Posteriormente, desenvolveram-se transdutores que permitem cortes nos planos longitudinal e transversal - transdutor biplano (11-13). Mais recentemente, desenvolveu-se um transdutor que pode rodar 180° graus em todas as direções, permitindo um número infinito de cortes tomográficos do coração - transdutor multiplano (14-18). Na figura 1 vemos os tipos de transdutores usados para realização dos ETE.

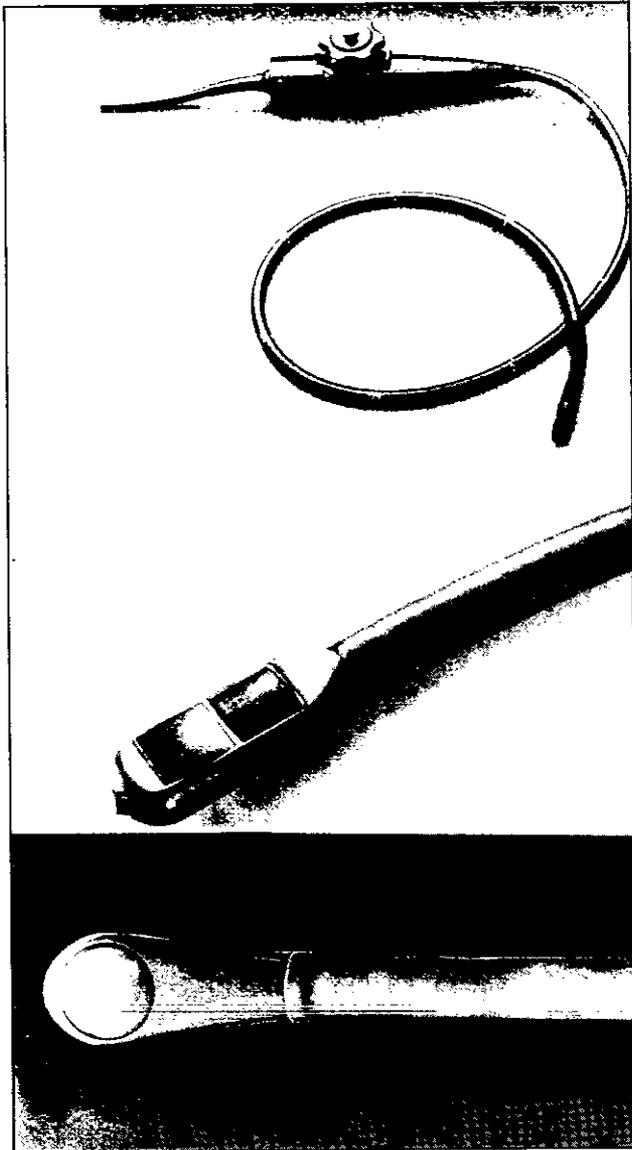
## TÉCNICA DO EXAME

É necessário que o paciente esteja em jejum de pelo menos 4 horas antes de se submeter ao ETE. Devemos sempre explicar detalhadamente o procedimento ao paciente. As próteses dentárias devem ser retiradas. Anestesia tópica através de aplicação de spray de lidocaína a 10% na orofaringe é procedimento de rotina.

Em alguns pacientes pode ser necessária a administração de ansiolíticos como benzodiazepínicos, por via oral ou parenteral, para maior tolerância do exame.

O paciente deve se posicionar em decúbito lateral, fletindo a cabeça. Enquanto colocamos a ponta do transdutor com uma das mãos, utilizamos o dedo indi-

**FIGURA 1 - SUPERIOR:** Transdutor para exames de Ecocardiograma Transesofágico. Na sua base vemos as roldanas as quais manuseamos para movimentar sua extremidade. Observem que o tubo flexível tem marcas em centímetros em toda sua extensão. **CENTRO:** Foto ampliada da ponta de um transdutor biplano. Vemos os dois cristais em forma de retângulo. O da extremidade distal realiza cortes transversais enquanto o interno, cortes longitudinais. **INFERIOR:** Foto ampliada de um transdutor multiplano. Vejam que existe apenas um cristal que roda 180° em torno de seu eixo. Este movimento é comandado por um dispositivo colocado na base do transdutor, junto às roldanas.



cador da outra para baixar a base da língua e dirigi-lo para o esôfago. É aconselhável colocar o protetor (bite) para evitar que o paciente morda e danifique o transdutor.

O transdutor do ETE pode potencialmente causar trauma na gengiva, orofaringe e na mucosa esofagiana, com possível bacteremia transitória. Estudos recentes, no entanto, demonstraram que a bacteremia transitória após o ETE é pouco frequente (19-20), levando a controvérsias quanto à necessidade do emprego de antibióticos para profilaxia da endocardite infecciosa, antes da realização do mesmo. Em editorial, Khanderia (21) sugere que, antes de realizar o ETE, utilizem-se antibi-

óticos apenas nos pacientes com dentição oral precária e com passado de endocardite, em função de a incidência de bacteremia transitória ser alta nesse grupo. O procedimento dura em média 10 minutos, podendo variar para mais ou menos, dependendo da complexidade da cardiopatia. Após cada procedimento, o transdutor deve ser lavado em solução de água com algumas gotas de álcool e, após, imerso em solução de glutaraldeído, por pelo menos 10 minutos. Este procedimento destruirá qualquer contaminação bacteriana ou vírica (9).

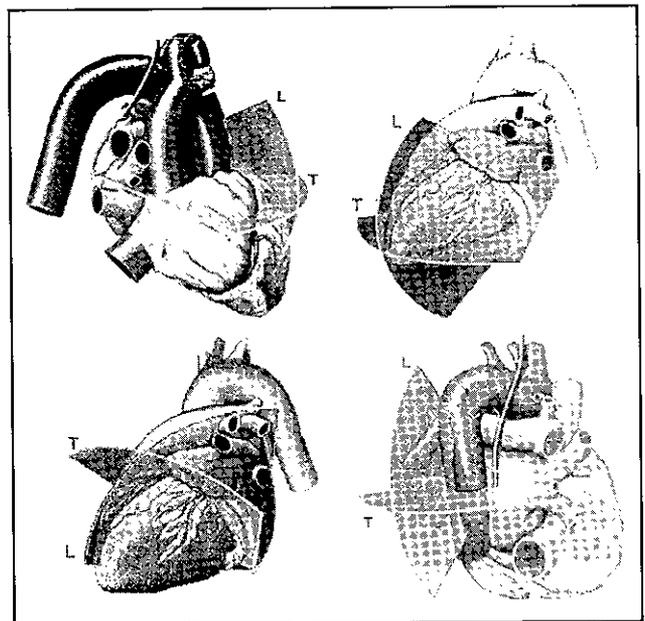
## TOLERÂNCIA E COMPLICAÇÕES

Embora o ETE seja bem tolerado pela maioria dos pacientes (9-10), é comum estes se queixarem de desconforto, o qual varia em função do grau de sedação. De modo geral, os idosos toleram melhor o exame do que os jovens.

A segurança do estudo depende principalmente do estado clínico do paciente. É importante, principalmente nos ETE ambulatoriais, realizarmos uma ligeira anamnese e exame físico, no sentido de afastar patologias esofágicas (tumores, varizes, divertículos, etc) (22), bem como avaliar as condições cardiorrespiratórias do paciente.

As complicações do ETE geralmente são de pequena importância clínica: extra-sístoles, elevação da PA, irritação e pequenos sangramentos da orofaringe, vômitos, etc. (9). Devemos evitar sedação venosa em pacientes idosos, principalmente se enfisematosos.

**FIGURA 2 -** Desenhos esquemáticos ilustrando como o coração pode ser abordado por cortes transversais (T) ou longitudinais (L) com os feixes do ultra-som do transdutor transesofágico. Superior esquerdo: plano superior. Superior direito: plano intermediário. Inferior esquerdo: plano transgástrico. Inferior direito: plano para avaliar a aorta descendente.



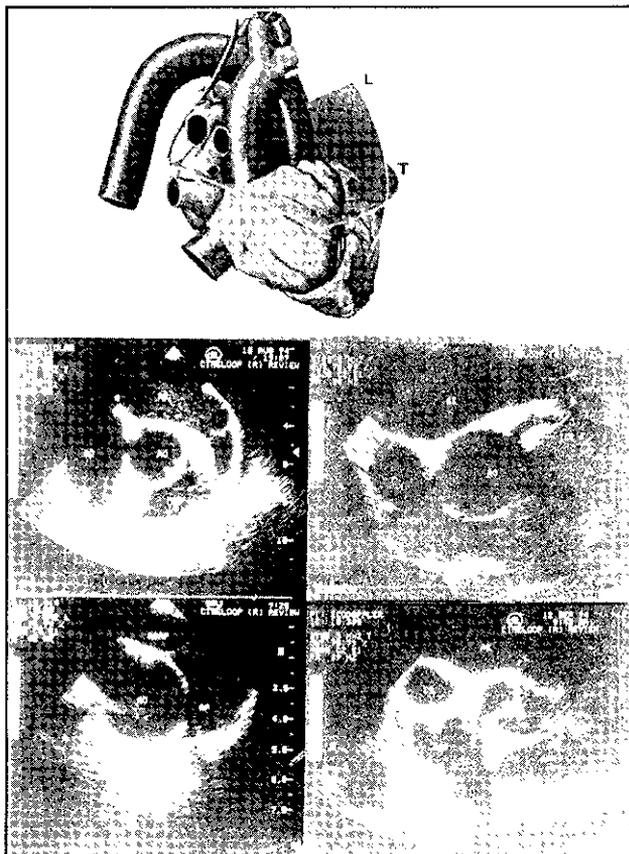
## EXAME NORMAL

Descreveremos os planos dos cortes tomográficos mais comumente utilizados a partir de diferentes posições do transdutor no esôfago. As imagens descritas são obtidas com transdutor biplano, que possibilita cortes transversais e longitudinais em relação ao coração (FIG. 2). As imagens serão apresentadas de acordo com a recomendação da American Society of Echocardiography (13).

## PLANO SUPERIOR

Com o transdutor posicionado entre 25 a 30cm a partir do plano dos incisivos, obteremos os cortes na região basal do coração. Nesta posição abordaremos o átrio esquerdo, aorta ascendente, septo interatrial, apêndice atrial esquerdo, veia pulmonar superior esquerda, veias cavas e, em alguns casos, a câmara de saída do ventrículo direito (FIG. 3).

**FIGURA 3 - CORTES TRANSVERSAIS DO PLANO SUPERIOR:** 1-Superior e à esquerda: Átrio esquerdo (AE) e apêndice atrial esquerdo (AAE) localizados posteriormente. A aorta ascendente (AO) no centro da imagem; o átrio direito (AD) e o ventrículo direito (VD) numa posição anterior. 2-Superior e à direita: Vemos o tronco da coronária esquerda (TCE) deixando a AO. O AE aparece em posição posterior e o VD, anterior. 3-Inferior e à esquerda: Neste corte podemos ver o ramo direito da artéria pulmonar (RDAP) deixando o tronco (AP) e passando por trás da AO. 4-Inferior e à direita: A válvula aórtica (AO) aparece no centro da imagem. Por trás vemos o AE e à direita a veia cava superior (CS). O apêndice atrial direito (AAD) e o início da AP também podem ser vistos.



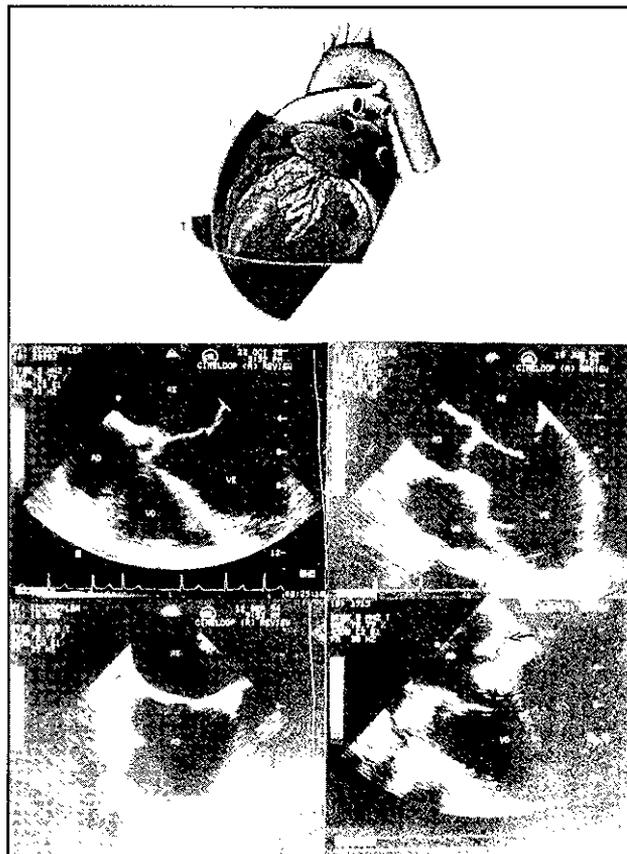
## PLANO INTERMEDIÁRIO

Introduzindo mais o transdutor, entre 30 a 35cm dos incisivos do paciente, obteremos os cortes intermediários. Nesse local, teremos imagens de ambas as cavidades atriais, septo interatrial, válvulas mitral e tricúspide, câmara de saída de VD e artéria pulmonar e ambas as cavidades ventriculares (FIG. 4). Na fig. 5 mostramos os cortes longitudinais que podem ser obtidos nos planos superior e intermediário.

## PLANO TRANSGÁSTRICO

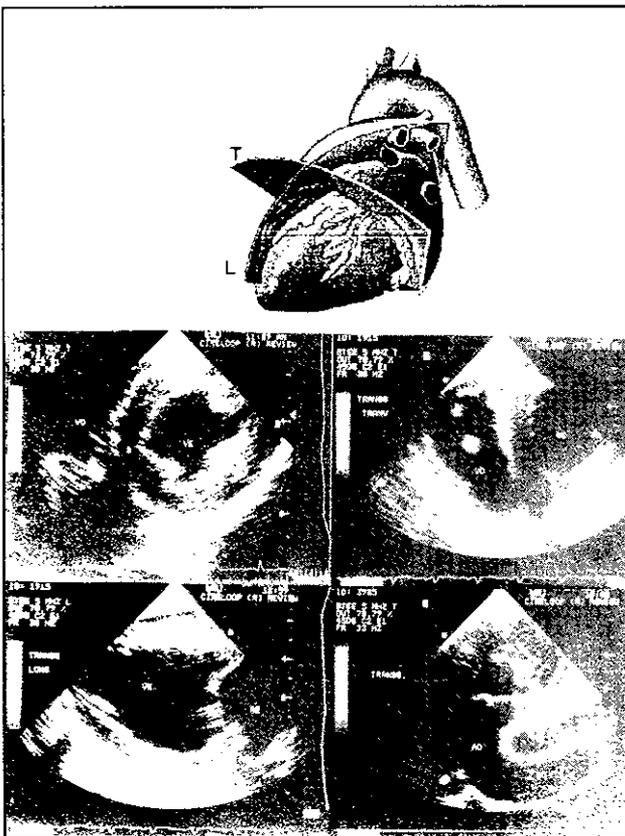
Descendo com o transdutor, entre 35 a 40cm dos incisivos, posicionaremos sua ponta no estômago do paciente, onde obteremos os cortes transgástricos. Neste nível, abordaremos o ventrículo esquerdo, músculos papilares, válvula e aparelho subvalvar mitral, átrio esquerdo e apêndice atrial esquerdo. Com acentuada anteroflexão do transdutor, poderemos detectar a válvula aórtica e aorta ascendente em alguns pacientes, dependendo do biotipo do mesmo (FIG. 6).

**FIGURA 4 - CORTES TRANSVERSAIS DO PLANO INTERMEDIÁRIO:** 1-Superior e à esquerda: corte de 4 câmaras onde as duas cavidades atriais, por serem mais posteriores, aparecem mais próximas ao transdutor, enquanto o VD e VE aparecem anteriormente. 2-Superior e à direita: corte realizado de forma um pouco mais superior que o de 4 câmaras. Podemos demonstrar a câmara de saída do VE, a válvula aórtica (fechada) e a AO. 3-Inferior e à esquerda: neste corte transversal, dirigimos a ponta do transdutor para a direita do coração, evidenciando as duas cavidades atriais e o septo interatrial. 4-Inferior e à direita: vemos aqui o seio venoso coronariano (SVC) desembocando no AD. O folheto posterior da válvula tricúspide aparece aberto.





**FIGURA 6 - CORTES TRANSGÁSTRICOS:** 1-Superior e à esquerda: Corte transversal do VE. Podemos ver os dois músculos papilares. A parede posicionada junto ao transdutor é a inferior, enquanto que a parede anterior é a mais distante do mesmo. Observem o septo inter-ventricular (S) e uma pequena parte do VD. 2-Superior e à direita: Com o transdutor mais direcionado para a direita do coração, cortamos ambos os ventrículos, colocando o S no centro da imagem. Nesta foto aparece parte do músculo papilar do VD. 3-Inferior e à esquerda: Corte longitudinal do VE. Observem que o AE está à esquerda e o AAE bem anterior. Esta imagem é semelhante ao corte apical de 2 câmaras obtido pelo exame convencional. 4-inferior e à direita: Com antero-flexão e rotação anti-horária da extremidade do transdutor, a partir dos cortes transversais, poderemos abordar, além do VE, a válvula aórtica e a aorta ascendente.



**FIGURA 5 - CORTES LONGITUDINAIS.** 1-Superior e à esquerda: A válvula mitral aparece entre o AE e o VE. O AAE é bem visualizada neste corte, tendo a AP à sua esquerda. 2-Superior e à direita: Na frente do AE podemos ver a câmara de saída do VE, (CSVE) a válvula aórtica fechada e a Aorta Ascendente (AO ASC). O VD aparece anteriormente. 3-Inferior e à esquerda: Neste corte a válvula aórtica aparece aberta no centro da imagem, tendo o AE por trás. Anteriormente temos a CSVD e a AP, ambas cortadas longitudinalmente. A válvula pulmonar não aparece, pois se encontra aberta. 4-Inferior e à direita: Este corte longitudinal é realizado com o plano do ultrassom direcionado bem à direita do coração, a nível de ambas as veias cavas, superior (CS) e inferior (CI). O septo interatrial é bem visualizado entre as duas cavidades atriais. Notem o ramo direito da artéria pulmonar (RDAP) passando posterior à CS.

**TABELA 1**

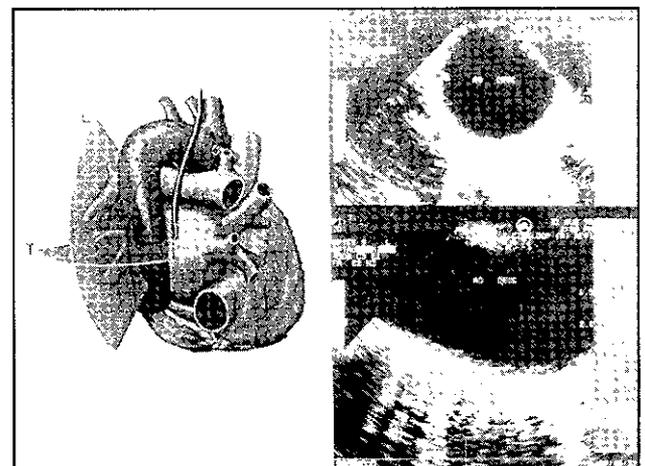
**PRINCIPAIS INDICAÇÕES DO ETE**

- Avaliação do septo interatrial.
- Aneurismas e dissecções da aorta torácica.
- Endocardite infecciosa e suas complicações.
- Pesquisa de fontes emboligênicas.
- Tumores cardíacos.
- Valvulopatia mitral.
- Disfunção das próteses cardíacas.
- Avaliação intraoperatória de cirurgias cardíacas.
- Avaliação da função ventricular no paciente criticamente enfermo.
- Eccardiograma transtorácico inconclusivo.

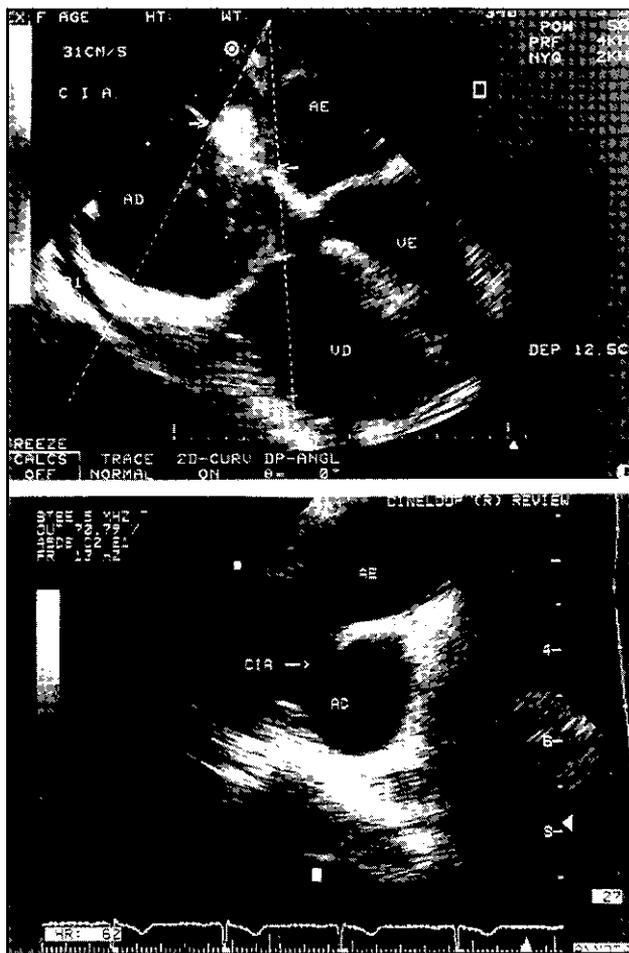
**IMAGEM DA AORTA TORÁCICA**

A aorta torácica descendente passa posterior em relação ao esôfago e, conforme desce no tórax, se posiciona à sua esquerda. Para obtermos imagens dessa artéria, rodamos o transdutor no sentido anti-horário a partir das imagens do coração. Com isto, obtermos cortes transversais e longitudinais da aorta torácica descendente e arco aórtico (FIG. 7). A região do arco aórtico, devido à traquéia estar entre ele e o esôfago, muitas vezes é de difícil registro pelo ETE.

**FIGURA 7 - CORTES DA AORTA TORÁCICA DESCENDENTE:** Girando o transdutor 90º no sentido anti-horário, a partir das imagens do coração, encontramos a aorta torácica descendente (AO DESC). O corte transversal pode ser visto na foto superior e o longitudinal na foto inferior.



**FIGURA 8 - 1- Superior:** CIA tipo Ostium Secundum - Corte transversal mostrando as 4 câmaras cardíacas. Vejam que na região do septo interatrial existe "shunt" AE-AD através da CIA. O fluxo está representado em azul pois, neste caso, se afasta do transdutor. **2- Inferior:** CIA Tipo Seio Venoso: a CIA demonstrada pela seta ocorre na região alta do septo interatrial, praticamente junto à veia cava superior.



## PRINCIPAIS INDICAÇÕES DO ETE

As indicações do ETE têm aumentado muito nos últimos anos devido ao seu potencial diagnóstico. Atualmente, o ETE é utilizado não apenas para realizar diagnósticos, mas também na monitoração de métodos intervencionistas terapêuticos, incluindo o ETE transoperatório e monitoração cardíaca de pacientes em situações especiais. Na tabela I listamos as principais indicações do ETE.

## SEPTO INTERATRIAL

Como já comentamos, a posição do transdutor do ETE permite excelentes imagens das estruturas posterior-

res do coração. Sendo assim, o septo interatrial pode ser muito bem estudado em toda sua extensão pelo ETE (23).

As comunicações interatriais (CIA) podem ser diagnosticadas pelo ETT, utilizando-se, além dos diferentes cortes ecocardiográficos, os registros com o doppler pulsado e doppler colorido. Entretanto, o feixe do ultra-som geralmente não atinge o septo interatrial perpendicularmente, podendo causar "drop-out" e levando a diagnósticos falsos-positivos para a CIA tipo Ostium Secundum. Além disto, o diagnóstico de CIA tipo seio venoso ou drenagem anômala parcial das veias pulmonares, pelo ETT, é muito difícil no paciente adulto.

Com o ETE, utilizando-se o transdutor biplano e com cautelosa avaliação do septo interatrial, dificilmente deixaremos de diagnosticar uma CIA (Fig.8). Marimoto et al (24,25) demonstraram a possibilidade da avaliação quantitativa da CIA pelo ETE, obtendo boa correlação quando compararam o tamanho da CIA, medida por este método, com a medida direta durante a cirurgia. Em outro trabalho semelhante, Faletra et al (26) também mostraram correlação entre o tamanho da CIA tipo Ostium Secundum medida no ETE e a medida direta durante a cirurgia.

Nosso grupo(27) demonstrou ser o ETE superior ao ETT no diagnóstico e localização das CIA. Dos 90 pacientes que apresentaram anormalidades do septo interatrial pelo ETE, 58 tinham CIA tipo Ostium Secundum. Destes, 6 pacientes com CIA pequeno não foram detectados pelo ETT. Em relação à localização da CIA, dos 6 pacientes que o ETE detectou CIA tipo seio venoso, em apenas 1 o ETT havia feito o diagnóstico correto. A possibilidade de identificarmos as 4 veias pulmonares pelo ETE permite o diagnóstico de drenagem anômala parcial das veias pulmonares associadas(23).

Tradicionalmente considerado um achado "acidental" durante o cateterismo cardíaco ou necrópsia, o Foramen Oval Patente (FOP) tem sido, hoje em dia, relacionado a condições patológicas, tais como acidentes vasculares cerebrais (AVC)(28,29) ou hipoxemia persistente em pacientes com pressões aumentadas no coração direito em função de diferentes patologias (30). O diagnóstico do FOP geralmente se faz pela confirmação de um "Shunt" D-E durante a administração venosa de solução de salina agitada durante o estudo ecocardiográfico. O FOP provavelmente existe em, aproximadamente, 10 a 25% da população (28-31), tendo sido relatado em até 40% dos jovens com AVC(28).

Fischer et al (32), no entanto, demonstraram FOP em apenas 24(6,6%) de 364 pacientes avaliados com injeção de contraste durante o ETE.

Embora demonstre grande especificidade, o ETT, quando comparado com o ETE (33), tem baixa sensibilidade para detectar FOP através de estudo com

## INTRA-OPERATÓRIO

contraste, mesmo em pacientes com boa qualidade de imagens. Devido à grande resolução e excelente qualidade das imagens, o ETE representa o método atual de escolha para detectar o FOP (30-34). Para comprovar a presença do FOP, podemos registrar o shunt E-D pela injeção de contraste ou através do color doppler. Recentemente, Chenzbraun et al (35) demonstraram grande superioridade do plano longitudinal em relação ao transversal, durante o ETE, para comprovar a FOP. Já existem relatos sobre fechamento cirúrgico ou através de cateteres do FOP, em pacientes com repetidos fenômenos embólicos(36). As redundâncias com aumento da mobilidade do septo interatrial, a nível do Foramen Oval, são descritas como aneurismas do septo interatrial (ASIA), além de representarem possíveis fontes emboligênicas(37-39). Os ASIA podem ser facilmente detectados através do ETE (Fig.9). Embora o ETT também possa demonstrá-los, é clara a superioridade do ETE não apenas para detectar a presença dos ASIA, mas também para detectar sua melhor definição anatômica, seu grau de mobilidade e redundância do aneurisma e ainda para avaliar a presença de possíveis fenestrações com "shunt" E-D.

Pearson et al (39), em recente trabalho, encontraram ASIA em 32 (8%) de 410 pacientes submetidos ao ETE. O ETT detectou apenas 12 destes. Dos 133 pacientes encaminhados ao ETE devido a acidentes embólicos, 20 (15%) tinham ASIA, enquanto em apenas 12 (4%), dos 277 pacientes que realizaram o exame por outros motivos, foi encontrado ASIA.

Como vimos, o ETE é um método eficaz para avaliar anatômica e funcionalmente o septo interatrial. Não recomendamos, no entanto, esta técnica como rotina diagnóstica na avaliação do mesmo, mas sugerimos indicá-lo para aqueles pacientes em que o ETT não fez diagnóstico, ou o fez de forma incompleta, desde que o resultado possa ter implicações terapêuticas clínicas ou cirúrgicas para o paciente.

**FIGURA 9 - Aneurisma do Septo Interatrial** - Observem a grande redundância do septo interatrial, estrutura que mostra grande mobilidade, nesses casos. À esquerda temos o corte longitudinal e, à direita, o corte transversal.



A introdução do uso do ETE durante a cirurgia cardíaca permitiu a monitoração ecocardiográfica contínua durante todo ato cirúrgico, sem atrapalhar o cirurgião. Além disto, não é necessária a preocupação com esterilização do transdutor, uma vez que com o ETE estamos trabalhando fora do campo cirúrgico, aumentando a vantagem deste método sobre o ecocardiograma transoperatório epicárdio (40).

Uma das funções do ETE intra-operatório é a avaliação da função cardíaca, possibilitando a análise da contractilidade global ou regional do ventrículo esquerdo(VE)(41,42). Utilizando-se os cortes transgástricos, transversais ou longitudinais, podemos analisar a contractilidade de todas as áreas do VE. Smith et al(43) descreveram que estes cortes são confiáveis para detectar isquemia miocárdica aguda, além de terem maior sensibilidade em relação ao eletrocardiograma ou valores da pressão capilar pulmonar. Vinte e quatro de 50 pacientes de alto risco, por eles estudados, desenvolveram novas áreas de alterações da contratilidade segmentar durante a cirurgia, sendo que em apenas 6 ocorreu alterações do segmento ST. Moraes et al (44) descreveram a utilidade do ETE intra-operatório no auxílio das cirurgias de pacientes isquêmicos tanto na monitoração da função contrátil global ou regional do VE, como nas cirurgias de reconstrução geométrica do VE pela técnica de Jatene (45).

Durante a anestesia, o volume do VE é importante para manter o débito cardíaco e durante a cirurgia, é difícil medi-lo diretamente. O ETE intra-operatório oferece uma solução prática para avaliar o volume do VE (46) devido à possibilidade de visualizar continuamente esta cavidade.

O ETE intra-operatório é a técnica mais sensível para detectar embolia gasosa, uma complicação que pode ter sérias conseqüências em cirurgias urológicas e ortopédicas que são realizadas em posição de Trendelenburg (47-49). Ulrich et al (50) descreveram que, em 12 de 13 pacientes submetidos à cirurgia para implante de prótese femurais, o ETE intra-operatório revelou considerável número de bolhas de ar no átrio e ventrículo direitos, sendo que 8 desses pacientes apresentaram pequenas embolias pulmonares e correlacionaram estes eventos com a diminuição da pressão parcial expiratória final do CO<sub>2</sub>...

... Topol et al (51) detectaram bolhas de ar após circulação extracorpórea em 41% dos 82 pacientes estudados, sendo mais freqüente após cardiectomia(75%) do que após cirurgia de apenas revascularização miocárdica (10%). É muito freqüente encontrar-se bolhas de ar dentro do coração durante as cirurgias com coração aberto, sugerindo ser comum que alguma quantidade de ar tenha acesso à circulação central neste tipo de operação. Embora

seja impossível avaliar quantitativamente o volume de ar, a maioria dos pacientes em que o ETE demonstrou bolhas de ar não apresentou eventos neurológicos.

A possibilidade de avaliar a competência das válvulas atrio-ventriculares que sofreram reconstrução é também uma grande indicação do ETE intra-operatório. O ETE epicárdico também é eficaz na avaliação destas cirurgias tendo, como já citamos, a limitação de interferir no campo cirúrgico. Drexler et al (52) descreveram as vantagens do ETE intra-operatório na avaliação da reconstrução valvar. Após o término dessa cirurgia, a retirada da circulação extra corpórea (CEC) e o restabelecimento dos batimentos cardíacos, o ETE é utilizado para avaliar a competência valvar. Isto pode ser feito com a ecocardiografia de contraste (53) ou com o doppler a cores(54-55). Usando o método com contraste, Dahm et al (53) avaliaram com o ETE intra-operatório 18 reconstruções da válvula mitral e 11 tricúspides. Seis pacientes mostraram regurgitação residual leve, não sendo necessária uma cirurgia adicional. Em três pacientes com correção mitral, o ETE com contraste revelou regurgitação severa, em função da clara perda da coaptação sistólica entre os folhetos, tendo sido realizada troca valvar definitiva durante o mesmo procedimento cirúrgico. Sheikh et al (55) descreveram que o ETE intra-operatório realizado antes da cirurgia revelou achados que não haviam sido detectados antes, levando à modificação do planejamento cirúrgico em 42 (27%) de 154 pacientes. O impacto do ETE intra-operatório foi ainda maior na cirurgia da válvula mitral, onde ele teve influência nas decisões cirúrgicas em 27 (42%) dos 64 pacientes.

Moraes et al (44) demonstraram que o ETE intra-operatório, antes da CEC, levou a mudanças de planejamento cirúrgico na válvula mitral, tricúspide e aórtica, isoladamente em 13 (20%), 10 (15%) e 3 (5%) pacientes, respectivamente, totalizando 26 pacientes (40%). Quanto ao uso do ETE após o restabelecimento da CEC, demonstraram ter sido indispensável em 8 pacientes: em 1 deles, documentou a ausência de IM após ressecção do tumor de AE, evitando a plastia mitral prevista; em 7 revelou IM importante, sendo que seis foram submetidos a nova CEC com troca valvar mitral definitiva.

O desenvolvimento de transdutores transesofágicos pediátricos possibilitou o uso do ETE intra-operatório para avaliação cirúrgica das cardiopatias congênitas (56-,59). Roberson et al (57) demonstraram a utilidade do ETE intra-operatório pré e pós CEC, em pacientes com defeito do canal A-V, possibilitando excelente definição anatômica das válvulas átrio-ventriculares, dos defeitos dos septos interatrial e interventricular, bem como das lesões residuais. Recentemente, Stevenson (59) submeteu 230 pacientes, com diversas cardiopatias congênitas, ao ETE intra-operatório. Destes, 17 (7,4%) retornaram à CEC para

reparo de lesões residuais detectadas pelo ETE intra-operatório.

Sem dúvida, o ETE intra-operatório trouxe grandes contribuições na avaliação anatômica e funcional do coração, tanto na fase pré como pós CEC. A possibilidade de avaliarmos complicações como as bolhas de ar em cirurgias neurológicas e ortopédicas; a capacidade do método de permitir monitorar continuamente o volume e função do VE; a excelente abordagem anatômica e funcional das lesões residuais das plastias das válvulas atrio-ventriculares e cirurgias de cardiopatias congênitas permitindo, muitas vezes, uma mudança no planejamento cirúrgico, ou mesmo nova intervenção antes do fechamento do tórax, tornam o ETE intra-operatório um excelente método diagnóstico.

## AORTA TORÁCICA

A aorta ascendente mede em torno de 5cm de extensão, variando seu diâmetro entre 2,2 a 3,7cm. O maior diâmetro ocorre no nível dos seios de Valsava. Com a idade, surge um leve aumento do seu diâmetro (60). O arco aórtico mede em torno de 4,5cm de extensão. Seu diâmetro varia entre 2,5 e 3,0cm, podendo chegar até 3,5cm nas pessoas após os 60 anos(61).

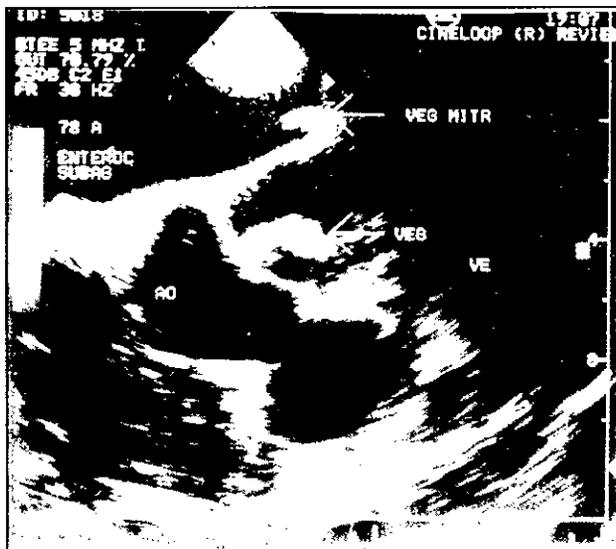
A aorta torácica descendente começa posicionada à esquerda da coluna vertebral, adjacente ao esôfago, e no seu trajeto gradualmente se dirige para a direita da coluna 62. Normalmente, a aorta torácica tem menor diâmetro do que a ascendente com o arco passando progressivamente de 2,5 a 2,0cm(63).

Pacientes com hipertensão arterial, valvulopatia aórtica e arteriosclerose coronariana podem ter diâmetros maiores 64 . A aorta abdominal mede em torno de 15cm de extensão(63) e seu diâmetro médio está entre 2,0cm em relação ao diafragma diminuindo até 1,75cm na região da quarta vértebra lombar, onde se divide em duas artérias ilíacas comuns.

Uma adequada avaliação ecocardiográfica em pacientes com suspeita de patologia aórtica deve incluir visualização de toda aorta torácica. Isto é possível com o ETT em alguns pacientes com boas janelas ecocardiográficas, onde podemos utilizar as posições paraesternal esquerda e direita, apicais e supraesternais, na tentativa de abordar seqüencialmente toda a aorta torácica. Devemos também utilizar a janela subcostal para registrar a aorta torácica descendente distal e o início da aorta abdominal. O ETT, no entanto, é limitado na abordagem da aorta torácica descendente, principalmente devido à sua posição posterior no mediastino. Este fato se acentua em pacientes com características técnicas que limitam a penetração do ultra-som. É o caso da obesidade, do enfisema, de deformidades torácicas, de cirurgia cardiotorácica recente e de pacientes sob ventilação mecânica.

O ETE tem duas principais vantagens sobre o ETT: a

**FIGURA 10 - 1- Superior-** Corte transversal da aorta descendente. As setas mostram a placa arteriomatosa na íntima do vaso. A seta no sentido horizontal indica a parte pedunculada e móvel da placa, caracterizando grande potencial emboligênico. **2-Inferior-**Corte transversal da aorta torácica descendente. Aneurisma da aorta com grande trombo em suas paredes(TR)



maior freqüência dos transdutores utilizados permitem melhor definição das imagens e a proximidade do esôfago com a aorta que permite imagens

**FIGURA 11 - 1- Superior -** Corte transversal da aorta torácica descendente revelando aneurisma dissecante. Observem a íntima separando a luz verdadeira (LV) da falsa luz (FL). O color doppler revela que existe fluxo apenas na LV. **2- Inferior -** Corte transversal da aorta torácica descendente a nível da ruptura da íntima. À direita, durante a sístole, a seta mostra pequeno jato de sangue (em azul) passando da luz perfundida (LP) para luz não perfundida. À esquerda, na fase diastólica, fluxo reverso (em vermelho) da luz não perfundida (NP) passando para a perfundida.



tomográficas excelentes de praticamente toda aorta ascendente e descendente 9,65. Uma pequena região distal da aorta ascendente e proximal do arco aórtico pode não ser visível pelo ETE devido à interposição da traquéia. Com o transdutor no estômago, podemos abordar a região proximal da aorta abdominal. Sendo assim, o ETE se tornou um método com grande potencial para avaliar pacientes com dissecações aórticas. Além disto, permite a avaliação de aneurismas e placas ateromatosas, inclusive com trombos aderidos às placas ou às paredes da aorta(Fig. 10).

O ETE se revelou um método de grande sensibilidade e especificidade no diagnóstico dos aneurismas e dissecações aórticas desde os primeiros trabalhos abordando a aorta torácica 66-69. Podemos abordar dinamicamente o "flap" da íntima e registrar a presença de trombos na luz arterial. O doppler pulsado e o colorido permitem avaliar o fluxo sistólico da luz verdadeira, através da ruptura da íntima, para a falsa luz, bem como a presença de trombos nesta última. A falsa luz pode ser identificada, pois geralmente é maior do que a verdadeira. A íntima dissecada se move em direção à falsa luz na sístole e em direção a verdadeira na diástole. É comum a presença de ecos de contraste espontâneo ("remora") na falsa luz, resultante da estase sangüínea. Podemos ainda encontrar trombos no interior da luz falsa, muitas vezes recanulada. O doppler colorido ajuda, revelando ser o fluxo na luz verdadeira mais rápido. Os fluxos na verdadeira e falsa luz podem ter a mesma direção ou direções opostas. É necessária uma cuidadosa avaliação de toda aorta torácica com a finalidade de identificar possíveis múltiplos pontos de ruptura da íntima, demonstrando os vários jatos sistólicos da verdadeira para a falsa luz, bem como os possíveis sítios de reentrada, quando existentes. Para tanto, o doppler colorido e pulsado são de extrema importância, pois localizam fluxos turbulentos que sempre existem nestes locais. Caracteristicamente ocorrem fluxos bidirecionais do verdadeiro para o falso lúmen na sístole e do falso para o verdadeiro lúmen na diástole(Fig 11). Quando encontramos um jato unidirecional, geralmente é indicio da presença de mais de um sítio de ruptura da íntima 62.

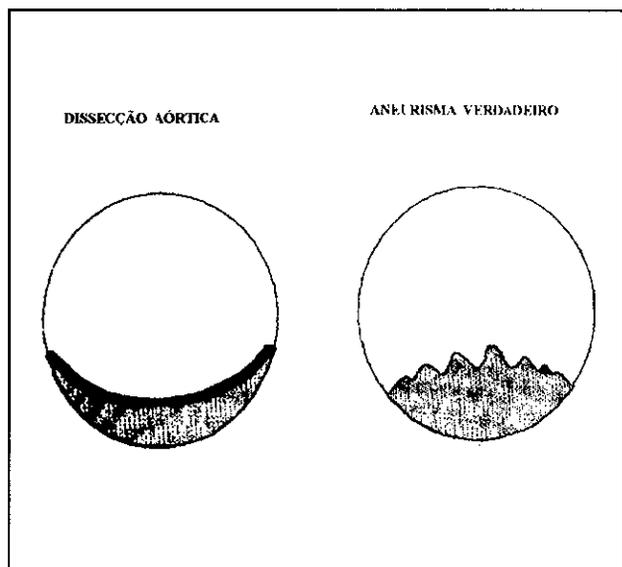
Quando a dissecação atinge o plano valvar, devemos avaliar se os óstios das artérias coronárias estão envolvidos, pois nestes casos os pacientes podem evoluir com isquemia ou infarte do miocárdio(69)

As possíveis complicações das dissecações aórticas, como a regurgitação aórtica e a ruptura para o saco pericárdio podem ser avaliadas tanto pelo ETE como pelo ETT.

Não há evidências de complicações do procedimento mesmo na fase aguda da dissecação aórtica 67,68,69.

Erbel et al 67 publicaram resultados de um estudo multicêntrico com 164 pacientes com suspeita de dis-

**FIGURA 12** - Diagrama mostrando as diferenças entre uma dissecação aórtica com trombose da falsa luz (esquerda) e um verdadeiro aneurisma com trombose mural (direita). A superfície é lisa e com grande ecogenicidade, no primeiro caso, por se tratar da íntima, estando o trombo por baixo da mesma. Ao contrário, no aneurisma verdadeiro sem dissecação, o trombo parietal geralmente tem superfície irregular.



secção aórtica. Oitenta e dois destes tiveram o diagnóstico comprovado pela necrópsia, cirurgia, angiografia ou tomografia computadorizada. A sensibilidade e especificidade do TEE monopiano foi de 99 e 98%, respectivamente. Dezesete pacientes deste grupo foram encaminhados à cirurgia sem outro estudo complementar, tendo sido comprovada a dissecação em todos os 17. Em estudo mais recente, Balal et al(69) também avaliaram a utilidade do ETE na dissecação aórtica, tendo feito diagnóstico correto em 33 dos 34 pacientes (sensibilidade de 97% e especificidade de 100%). O ETE, inclusive, demonstrou corretamente o tipo de dissecação nos 29 pacientes que se submeteram à angiografia ou cirurgia. Takamoto e Omoto (70) diferenciaram os tipos de dissecações, os locais de ruptura da íntima e os lúmens falsos e verdadeiros em 15 dos 15 pacientes citados. No entanto, existem alguns poucos trabalhos revelando diagnósticos falso-negativo na dissecação do tipo II (66,70).

É importante sabermos diferenciar um aneurisma aórtico com trombo mural de uma dissecação aórtica com trombose da falsa luz. Esse diagnóstico diferencial é necessário, pois o prognóstico e o tratamento nos dois casos geralmente é distinto. Esta diferenciação não é fácil mesmo com o ETE, pois nem sempre podemos identificar onde se encontra a íntima, se abaixo ou acima do trombo. Além disso, nos casos de dissecação com trombose da falsa luz, não teremos a característica mobilidade da íntima, como ocorre nas dissecações em que a falsa luz não está trombosada. Recentemente, Nishino et. al(71) descreveram 3 sinais ao ETE que quando presentes sugerem dissecação aórtica com trombose da falsa luz:

1- Superfície da lesão hiperecótica sugerindo tratar-se da íntima; 2- Superfície da lesão lisa; 3- Trombo em forma de meia lua crescente. Segundo os autores, quando existem pelo menos 2 destes sinais, devemos pensar em dissecação aórtica com trombose da falsa luz e não em aneurisma com trombose intraluminal, pois neste último a presença de trombo atapetando a íntima geralmente tem superfície irregular, não é tão hiperrefringente como a íntima arterial e não mostra a forma de meia lua crescente. A figura 12 ilustra estes achados.

O ETE deve ser realizado, sempre que possível, em pacientes com suspeita de dissecação aórtica aguda, antes do aotograma, pois esta patologia é uma emergência cardiovascular que requer diagnóstico rápido e geralmente correção cirúrgica imediata.

## ENDOCARDITE INFECCIOSA

O ETT tem se mostrado de grande utilidade em pacientes com endocardite infecciosa(EI), identificando vegetações e avaliando a extensão das lesões valvares e suas possíveis seqüelas hemodinâmicas. Entretanto, as imagens às vezes inadequadas do ETT tornam este método limitado e com baixa sensibilidade no diagnóstico de pacientes com suspeita de EI (72-76). Já o ETE consegue consistentemente imagens de alta qualidade das válvulas mitral, aórtica e tricúspide, sendo deste modo superior ao ETT no diagnóstico de vegetações decorrentes da EI (77-81). Erber et al (76) demonstraram a importância clínica do ETE comparado ao ETT na detecção de vegetações, em 96 pacientes consecutivos com suspeita de EI e 70 pacientes controle com doença valvar sem EI. Este estudo prospectivo demonstrou que para o ETT e ETE a sensibilidade foi de 63 e 100%, e especificidade de 98% e 98%, respectivamente. Um fator importante que contribuiu para a superioridade do ETE foi o tamanho das vegetações: apenas 6 de 24 vegetações, medindo 5mm ou menos(25%), 9 de 13 vegetações, medindo 6-13mm (69%) e 14 de 14 vegetações, medindo 11mm ou mais detectadas pelo ETE, foram registradas também pelo ETT.

Shively et al (81) compararam prospectivamente o ETT x ETE em 62 pacientes com suspeita clínica de EI, obtendo uma sensibilidade de 44 e 94%, respectivamente, no reconhecimento de vegetações.

Com a finalidade de avaliar o valor diagnóstico do ETE x ETT na endocardite do lado direito do coração, Roman et al (82) estudaram prospectivamente 48 pacientes drogados e com suspeita clínica de EI. Os autores encontraram vegetações em 22 dos 48 pacientes tanto pelo ETE como pelo ETT, não demonstrando vantagens do ETE sobre o exame convencional. Em 21 pacientes a vegetação foi encontrada na válvula tricúspide e em 1 na válvula de Eustachian. Em nenhum paciente foi encontrada vegetação na

válvula pulmonar. Como os próprios autores comentam, a igualdade dos achados pelos dois métodos foi decorrente de se tratarem de pacientes jovens e, portanto, com boa janela acústica, além de as vegetações no lado direito serem grandes, aspectos que ajudam o diagnóstico pelo ETT. É possível que no caso de pacientes idosos, obesos ou infismatosos o ETE demonstre superioridade sobre o ETT no diagnóstico de vegetações no lado direito do coração.

A válvula pulmonar no adulto muitas vezes é mal visualizada pelo ETT. Em pacientes com suspeita de EI, principalmente com possibilidades maiores de vegetações no lado direito do coração - drogados; pacientes com cateteres ou marca-passos; pacientes internados e com medicação venosa - devemos pensar na possibilidade de vegetações na válvula pulmonar. O ETE pode ajudar neste diagnóstico. Nosso grupo(83) demonstrou recentemente dois pacientes com cirrose hepática, com febre a esclarecer e com ETT negativo para vegetação, nas quais o ETE detectou vegetações na válvula pulmonar.

O ETE também tem utilidade no diagnóstico de vegetações em condutes aórticos, como foi demonstrado

**FIGURA 13** - 1-Superior: Corte transversal mostrando grande vegetação mitral com ruptura dos folhetos e eversão dos mesmos para o AE. 2-Inferior: Mesmo paciente visto no corte longitudinal. A seta superior mostra as vegetações e ruptura da válvula mitral. A seta inferior indica uma pequena vegetação na parede do AE.



em relato de 2 casos submetidos a implante de tubos valvados na aorta ascendente.(84)

Uma das principais complicações da EI é a ruptura dos folhetos valvares, que pode ser adequadamente avaliada pelo ETE e que, geralmente, leva à regurgitação mitral severa (Fig 13.). É importante uma cuidadosa abordagem de todas estruturas próximas da vegetação, como da aorta ascendente e átrio esquerdo, nos casos de endocardite da válvula aórtica e mitral, respectivamente, sítios freqüentes de extensão das vegetações (Fig 14).

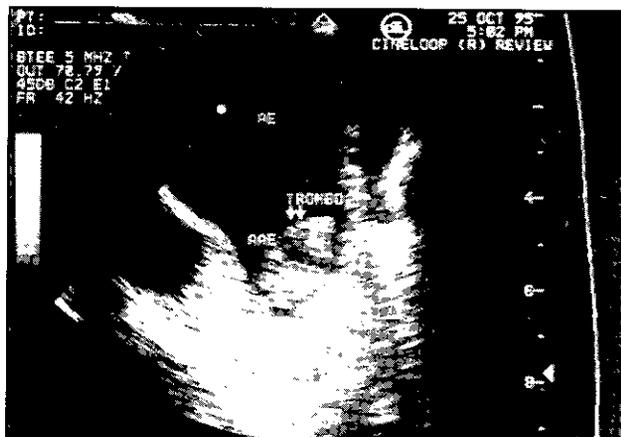
Os abscessos secundários à EI são freqüentes, principalmente em pacientes com próteses valvares, sendo o ETE método de excelência para o diagnóstico dessas complicações, como veremos mais adiante.

Existem alguns achados que podem levar a falsos positivos no diagnóstico de vegetações pelo ETE: excrescências de Lambli's, pequenas estruturas que se formam na superfície das válvulas, freqüentes no paciente idoso, e que podem ser confundidas com vegetações; cordoalha mitral redundante; espessamento localizado em cordoalha mitral; falsa cordoalha na câmara de saída do VE, estruturas de sustentações das próteses; pequenos fios de sutura do anel protético etc.. O ETE é superior ao ETT tanto para detectar vegetações e demonstrar lesões nas válvulas aórtica e mitral, bem como para diagnosticar as possíveis complicações da EI, devido à superioridade de suas imagens.

**FIGURA 14** - Corte transversal revelando vegetações em válvulas aórtica (VEG) e mitral (VEG MITR). O ETT neste paciente tinha detectado apenas a vegetação em válvula aórtica.



**FIGURA 15** - Corte transversal no plano superior mostrando trombo no interior do AAE.



Se considerarmos a relativa facilidade para se realizar o ETE, risco particularmente inexistente de complicações e a importância das implicações prognósticas quando detectamos vegetações, o ETE deveria ser realizado em todos os pacientes com suspeita de EI, nos quais os resultados do ETT não fossem elucidativos.

## POTENCIAL EMBOLIGÊNICO

As principais causas de fontes emboligênicas cardíacas incluem: trombos atriais; mixomas e outros tumores cardíacos; vegetações valvulares; aneurismas do septo interatrial; CIA e Foramen Oval patente. Os tumores cardíacos, endocardite e patologias do septo interatrial já foram ou serão abordados separadamente.

Os trombos no AE são comuns em pacientes com estenose mitral ou fibrilação atrial (F.A.) crônica, estando freqüentemente localizados no apêndice atrial esquerdo (AAE), podendo causar fenômenos embólicos catastróficos.

É importante detectarmos estes trombos no sentido de determinarmos ou não o uso de anticoagulantes e mesmo para programar cirurgia cardíaca ou valvuloplastia mitral com cateter balão, como veremos posteriormente. O ETT é limitado para diagnosticar trombos no AE e principalmente no AAE. O ETE oferece a possibilidade de excelentes imagens do AAE, detectando ou afastando pequenos trombos nessa região (Fig. 15).

O aumento das dimensões associado à estase sangüínea no AE leva freqüentemente à formação de trombos principalmente no AAE. As patologias mais comuns que levam à formação de trombos atriais, como já citamos, são a estenose mitral e a F.A. crônica. A estase sangüínea, conhecida como "remora", é causada pela lentificação da circulação sangüínea no AE, formando um contraste espontâneo, que muitas vezes pode ser registrado pelo ETE (Fig. 16).

**FIGURA 16** - Corte transversal de 4 câmaras em paciente com estenose mitral reumática. Observem que o AE está aumentado e "contrastado" pela estase sangüínea - "remora".



Daniel e col(85) avaliaram com o ETE a incidência de contraste espontâneo, indicando fluxo desorganizado ou de velocidade diminuída no AE de 122 pacientes com estenose mitral ou após troca valvar mitral. Eles referem que os pacientes com ecos de contraste espontâneo tiveram maior incidência tanto de trombos atriais como de episódios embólicos sistêmicos arteriais, quando correlacionados aos pacientes sem contraste espontâneo no AE. Sendo assim, a detecção de contraste espontâneo no AE pode ajudar a identificar o aumento do risco de fenômenos embólicos.

Esses mesmos autores descreveram fenômenos embólicos em 4 pacientes sem contraste espontâneo no AE, mostrando que não se pode tomar a decisão clínica de não anticoagulação aos pacientes baseada apenas na ausência de contraste espontâneo no AE pelo ETE. Outros trabalhos (86-88) demonstraram a relação entre a velocidade do fluxo sangüíneo do AAE e o risco de fenômenos tromboembólicos. Suetsugu et al(87) estudaram 24 pacientes com F.A. crônica, sendo que dos pacientes com história de fenômenos embólicos, 22% mostraram pequenos trombos no AAE. A velocidade do fluxo no AAE foi significativamente menor nos pacientes com F.A. crônica e história clínica de episódios embólicos sistêmicos do que nos pacientes com F.A. crônica e sem história clínica de episódios embólicos sistêmicos. Estes achados sugerem severa estase sangüínea no AAE em pacientes com embolias sistêmicas.

Outra fonte emboligênica sistêmica melhor estudada após o evento do ETE é a aorta torácica. É comum, em pacientes idosos, a presença de placas ateromatosas muitas vezes ulceradas e mesmo hemorrágicas. Não raro, encontramos placas rotas e pedunculadas, parcialmente móveis na luz da aorta torácica, tanto no nível da ascendente, como no nível do arco aórtico e da aorta descendente (Fig. 10 superior). Sem dúvida, o ETE permite imagens muito superiores ao ETT da aorta torácica, como já descreve-

mos anteriormente. Sendo assim, a avaliação da aorta torácica deve ser sempre feita quando estamos realizando o ETE. **TUMORES E MASSAS CARDÍACAS**

O ETE pode diferenciar tumores e massas intracavitárias das extracardíacas, bem como determinar com acurácia seus tamanhos e relações com as câmaras cardíacas e estruturas valvares (89-92). Para isto, é importante a utilização dos transdutores biplanos. O mixoma atrial - tumor cardíaco mais comum, geralmente preso ao septo interatrial, podendo ser biatrial - pode ser facilmente diagnosticado pelo ETE (Fig. 17). Como já descrevemos, o ETE é excelente para detectar trombos atriais, principalmente no AAE, cavidade geralmente inacessível pelo ETT. Os músculos pectíneos, estruturas normais no AAE, não devem ser confundidos com pequenos trombos. Os trombos da região apical do VE muitas vezes não são detectados pelo ETE, sendo geralmente melhor abordados pelo ETT, que na maioria dos pacientes visualiza melhor a ponta do VE.

Nosso grupo (93) recentemente avaliou retrospectivamente 1555 ETE, selecionando 15 pacientes com massas cardíacas, excluindo-se os diagnosticados como trombos intracavitários. Dos 6 pacientes operados, 5 foram corretamente diagnosticados pelo ETT e ETE. No paciente restante, o anátomo patológico diagnosti-

cou 2 massas, uma no AD e outra no VE, como trombos, numa jovem sem cardiopatia aparente. Estas 2 massas foram consideradas 2 mixomas pelo ETE, sendo que o ETT havia detectado apenas a do VE.

Dos 7 pacientes acompanhados clinicamente, 5 são massas móveis no AD, tendo em 1 destes desaparecido com o uso de anticoagulantes, sugerindo tratar-se de trombos procedentes do sistema venoso periférico (Fig. 18).

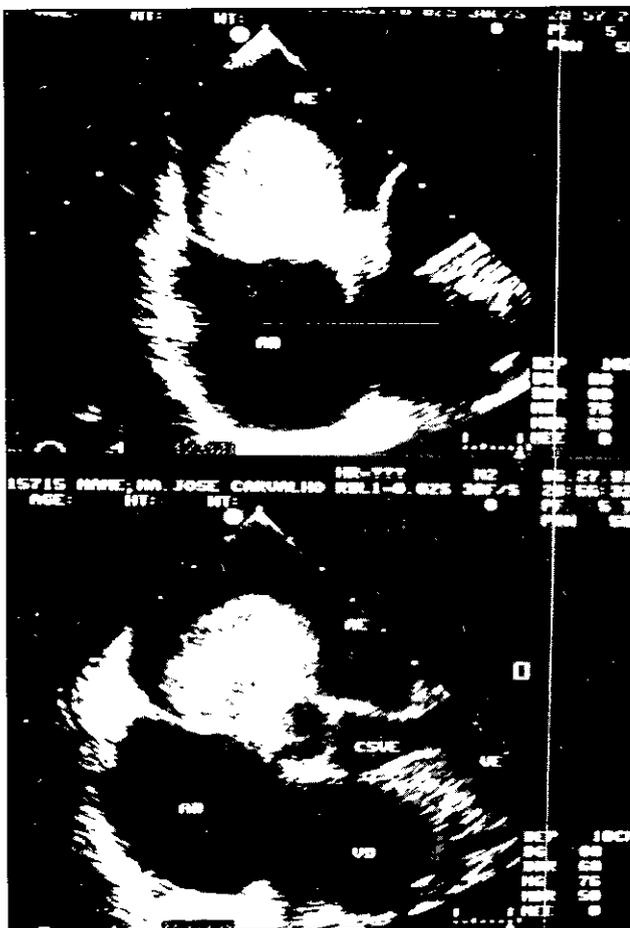
Dos 2 pacientes restantes, um tem suspeita diagnóstica de pequeno papiloma de válvula mitral e outro apresenta massa na junção átrio-ventricular posterior, sem diagnóstico até o momento. Quando comparamos o ETT ao ETE, este mostrou superioridade na definição anatômica em 14 dos 15 pacientes examinados e em 1 revelou uma segunda massa não detectada pelo ETT. No entanto, em todos os 15 pacientes o ETE não alterou a suspeita diagnóstica feita pelo ETT.

Não há dúvidas de que o ETE é superior ao ETT na avaliação anatômica das massas cardíacas, principalmente quando pequenas, podendo detalhar sua relação com as estruturas cardíacas e ajudar no diagnóstico etiológico.

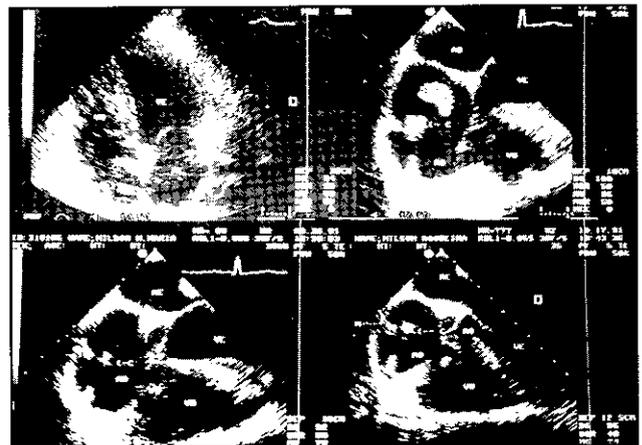
## VALVULOPATIA MITRAL

O ETE realizado com transdutor biplano permite uma avaliação completa dos vários componentes do aparelho valvar mitral, cavidade e paredes do AE, anel valvar mitral, folhetos e "escalops" da válvula, cordas tendíneas, músculos papilares e paredes do VE. Utilizando-se os diferentes níveis de cortes já descritos, poderemos abordar adequadamente o aparelho valvar mitral tanto anatômica como funcionalmente.

**FIGURA 17** - Superior: Corte de 4 câmaras revelando grande mixoma no AE. Inferior: Corte de 5 câmaras mostrando o mesmo mixoma. Observem que em ambas as fotos o tumor aparece preso ao septo interatrial.



**FIGURA 18** - Paciente jovem, portando cateter em veia cava superior até o AD para tratamento quimioterápico, realizando ecocardiograma para avaliação da função sistólica do VE: 1-Superior e à esquerda: ETT no corte apical 4 câmaras evidenciando imagem compatível com o cateter venoso (C) e uma possível massa móvel no AD (M). 2-Superior e à direita: ETE no corte de 4 câmaras mostra que existem duas massas: uma presa na ponta do cateter e outra maior, com grande mobilidade, aparecendo no centro do AD. 3-4-Inferior à esquerda e à direita: Cortes transversais do ETE realizado 30 dias após início de anticoagulação. Notem que vemos apenas o cateter. As massas desapareceram, confirmando se tratarem de trombos atriais, que se formam com frequência quando existem corpos estranhos no AD.



**FIGURA 19** - Corte transversal 4 câmaras em paciente com estenose mitral reumática. Observem que os folhetos mitrais se encontram espessados e com abertura reduzida (diástole). A pequena seta indica o tecido subvalvar que se encontra igualmente espessado e fusionado



## ESTENOSE MITRAL

A quantificação dos gradientes e cálculo da área valvar mitral nas estenoses mitrais (EM) pelo ETT é bem aceita nos diagnósticos clínicos de rotina. A área valvar mitral pelo ETT tanto pode ser estimada pela planimetria direta do menor orifício diastólico, através dos cortes transversais da válvula mitral, como pelo Doppler pulsado ou contínuo, utilizando-se o cálculo do tempo de meia pressão. Ocasionalmente, no entanto, a abordagem transtorácica da EM é impossível devido à pobre qualidade das imagens ecocardiográficas em pacientes obesos, enfisematosos ou com deformidade torácica. Nestes casos, o ETE pode avaliar anatomicamente os folhetos e o tecido subvalvar, fornecendo informações sobre a mobilidade e grau de calcificação dos folhetos (Fig. 19).

Nos transdutores transesofágicos providos de Doppler contínuo, pode-se facilmente registrar o fluxo transvalvar e estimar através do tempo de meia pressão a área valvar mitral. Grube et al (94), já em 1989, mostraram boa correlação entre o ETT, o ETE e o estudo hemodinâmico na quantificação da EM. O registro do fluxo mitral pelo ETE com o Doppler pulsado ou contínuo é de fácil obtenção, uma vez que o plano transversal permite perfeito alinhamento do feixe do Doppler com o fluxo transvalvar. Com esses registros, podemos também estimar os gradientes AE/VE máximo e médio. O contraste espontâneo no AE (remora), como já comentamos, tem sido encontrado em condições que favorecem a estase sanguínea, particularmente a F.A., próteses mitrais e EM. Este achado tem sido considerado como independente do risco de episódios embólicos nestes pacientes(85,95). O contraste espontâneo é detectado raramente no ETT(96-98) e com frequência no ETE(85,99-101) em pacientes com estase sanguínea no AE.

Black et al(95) demonstraram contraste espontâneo em 75(19%) do total de 400 pacientes submetidos a ETE, contra nenhum detectado pelo ETT.

A valvuloplastia mitral percutânea com cateter balão,

**FIGURA 20** - Corte transversal mostrando ruptura de cordoalha mitral com conseqüente eversão do folheto posterior mitral para o AE (seta).



em pacientes com EM reumática, é atualmente um procedimento muito utilizado nos laboratórios de hemodinâmica(102-106). O sucesso deste procedimento depende fundamentalmente da morfologia da válvula mitral, tal como mobilidade dos folhetos, espessamento subvalvar e grau de calcificação dessas estruturas(107). O ETT pode, na maioria dos casos, avaliar morfológica e funcionalmente o aparelho valvar e subvalvar mitral, podendo selecionar adequadamente os pacientes candidatos à valvuloplastia mitral por cateter balão. O AE e o AAE, no entanto, são melhor visualizados com o ETE, como já comentamos.

É comum, em pacientes com EM, a presença de trombos no AE e principalmente na AAE. Devido à possibilidade dos cateteres alcançarem o AAE e desalojarem os trombos, causando episódios embólicos, a valvuloplastia mitral com cateter balão está contraindicada nestes pacientes. Sendo o AAE praticamente visível apenas com o ETE, este exame tem sido indicado rotineiramente antes da valvuloplastia mitral por cateter balão(108,109). Além disto, a possibilidade de avaliar adequadamente o septo interatrial sem interferir no procedimento, faz com que alguns autores(108,109) utilizem o ETE durante a valvuloplastia não apenas para avaliação pré-dilatação, mas também para guiar o cateter através do septo interatrial, monitorar possíveis complicações e registrar o tamanho e o "shunt" pelo CIA residual.

## REGURGITAÇÃO MITRAL

O ETE tem sido de grande utilidade para demonstrar ruptura de cordoalhas ou folhetos da válvula mitral em alguns casos que não são detectados pelo ETT(110). O reconhecimento de ruptura de cordoalhas na fase pré-operatória tem hoje importância para o procedimento cirúrgico. Igualmente, o reconhecimento de alterações mixomatosas dos folhetos das válvulas com prolapso ou ruptura valvar(Fig. 20), com conseqüente regurgitação mitral, são de grande importância, uma

vez que a cirurgia corretiva com plastia mitral, preservando a válvula nativa, tem aumentado com o aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas(103-115). O ETE tem importância na fase pré-operatória destes pacientes, podendo, além de fazer o diagnóstico etiológico da IM, avaliar as alterações anatômicas do aparelho valvar ou subvalvar mitral(111-113), com maior precisão do que o ETT.

As regurgitações mitrales secundárias à endocardite infecciosa também são indicações para o ETE, com a finalidade não apenas diagnóstica, mas também para avaliar a extensão do dano anatômico valvar e assim programar plastia ou troca mitral por prótese.

O Doppler pulsado e o Doppler colorido, quando utilizados pelo ETT, têm-se revelado de grande utilidade clínica para detectar e avaliar a severidade da regurgitação mitral(115-126).

No entanto, em torno de 5 a 10% dos estudos com o ETT, o Doppler colorido para detectar IM se mostrou inadequado(123). Essa percentagem é muito maior nos pacientes graves internados em CTI, pacientes na fase pós-operatória de cirurgia cardíaca ou pacientes tratados com respirador. O ETE, no entanto, permite acesso ao coração sem interposição do tecido pulmonar e costelas, resultando em imagens de

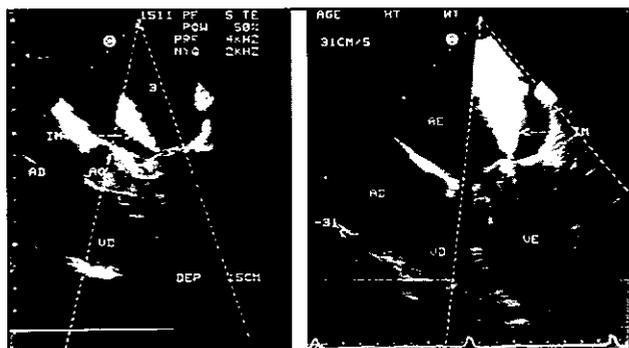
melhor qualidade. Sendo assim, é de se esperar que os jatos regurgitantes da válvula mitral sejam maiores quando detectados pelo ETE do que quando registrados pelo ETT, devido, além das vantagens já citadas, à maior proximidade do transdutor com o AE e o aparelho mitral. Com isto, podemos avaliar melhor a duração, direção, curso e variações com o ciclo cardíaco do jato regurgitante(Figs. 21 e 22).

Kamp et al(127) realizaram ETE em 45 pacientes com IM com diferença não maior que 24 horas, após terem se submetido ao cateterismo cardíaco(CAT), com a finalidade de avaliar o valor do ETE para quantificar a IM. O CAT foi considerado "gold standard". O ETE detectou IM em 24(95%) dos 25 pacientes demonstrados pelo CAT. No único paciente que não apresentou IM no ETE, a regurgitação pode ter sido causada pelo cateter posicionado através da válvula mitral. Em 9 pacientes sem IM no CAT, o ETE mostrou pequenos jatos regurgitantes considerados normais na faixa etária estudada (média da idade: 63,9 anos). Os autores, analisando estes achados, consideraram o ETE mais sensível do que o CAT para detectar pequenas IM.

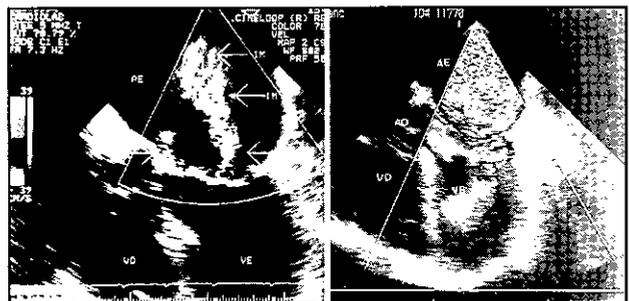
Castelo et al(128) também consideraram o ETE mais sensível do que o CAT para registrar pequenas IM. Nessa publicação, os autores avaliaram 80 pacientes, tendo correlacionado os achados do CAT aos do ETE. Dos 29 pacientes que não apresentaram IM no CAT, 18(62%) apresentaram pequenas regurgitações ao ETE. A melhor correlação entre o CAT e o ETE foi obtida quando se quantificou a IM pela área máxima de regurgitação utilizando o Doppler colorido pelo ETE. A área do jato regurgitante < 3cm<sup>2</sup> prediz regurgitação leve (sensibilidade de 96% e especificidade de 100%), enquanto que a área > 6cm<sup>2</sup> prediz regurgitação mitral severa (sensibilidade de 91% e especificidade de 100%). Devido à maior proximidade do transdutor do ETE na regurgitação mitral, a diferente frequência dos transdutores do ETE e ETT, a aparência do jato regurgitante obtido pelo ETE, é geralmente diferente da obtida pelo ecocardiograma de superfície. Outros autores(129,130) sugerem que os jatos regurgitantes obtidos pelo ETE são maiores do que os mesmos jatos quando registrados pelo ETT, considerando, portanto, que o ETE "superestima" a IM quando são usados os mesmos critérios nos dois métodos. Em outro artigo, Castelo et al(131) avaliaram 40 pacientes submetidos ao CAT e compararam os estudos do ETT e ETE. Suas conclusões revelam que os resultados dos 2 métodos não invasivos são comparáveis, desde que se usem análises diferentes para quantificar a IM pelo Doppler colorido: deve-se considerar o jato regurgitante total pelo ETT (fluxo turbulento + fluxo retrógrado laminar em volta do mosaico), enquanto pelo ETE deve-se considerar apenas o fluxo turbulento (mosaico).

A proximidade do transdutor transesofágico em rela-

**FIGURA 21** - Esquerda: Corte transversal revelando jato regurgitante fino e com pouca penetração no AE, compatível com regurgitação mitral de grau leve (seta-IM). Direita: Mesmo corte em paciente com insuficiência mitral estimada como de grau moderada pelo color doppler (seta-IM). Observem como o jato regurgitante é maior do que o do paciente à esquerda.

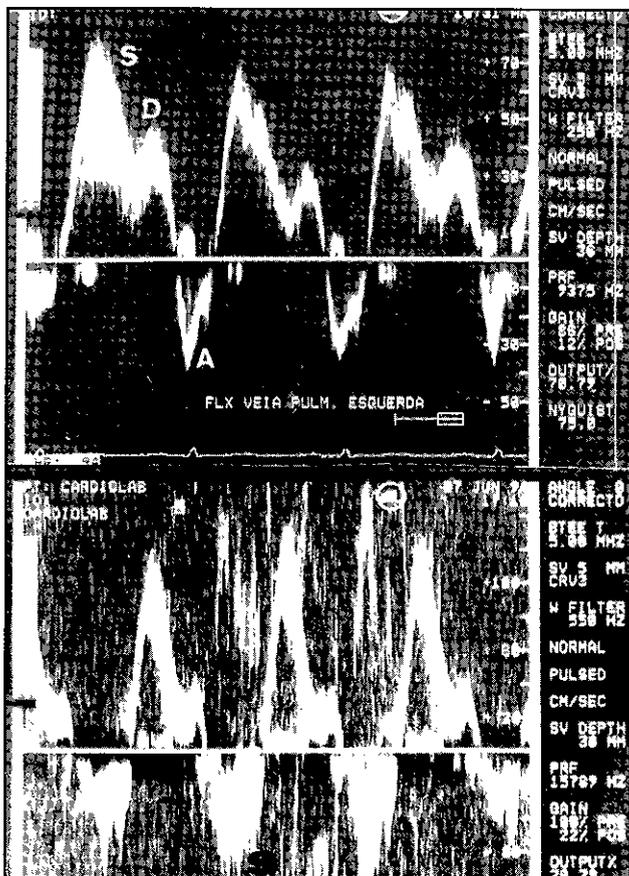


**FIGURA 22** - Esquerda: Corte transversal em paciente com regurgitação mitral. Notem que existem 2 jatos regurgitantes (IM): um central, que se estende quase até o teto da AE e outro menor, que se faz sobre o folheto anterior mitral, em direção ao septo interatrial. Direita: Corte transversal mostrando regurgitação mitral severa na qual o jato regurgitante praticamente preenche todo o AE.



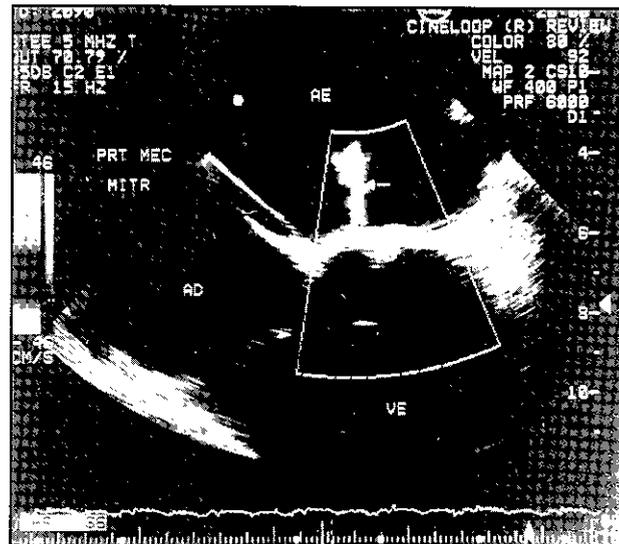
**FIGURA 23** - Registro do fluxo em veia pulmonar feito com doppler pulsado durante o ETE para quantificar a insuficiência mitral (IM).

**Superior:** Fluxo normal, encontrado em pacientes sem IM ou com IM leve. Notem que existem 2 ondas positivas: uma predominantemente sistólica (S) e outra diastólica (D), que representam o fluxo de enchimento atrial. A onda negativa (A) é devido à contração atrial. **Inferior:** Registro do fluxo em veia pulmonar, num paciente com IM severa. Observem que a onda sistólica negativou em decorrência do jato retrógrado da IM.



ção às veias pulmonares permite o registro do fluxo das mesmas com o Doppler pulsado. Em pacientes normais, o fluxo das veias pulmonares consiste de 2 ou 3 ondas anterógradas e uma onda retrógrada, relacionada à contração atrial. O fluxo venoso das veias pulmonares, registrado pelo ETE, tem sido usado para quantificar a IM(132-134). Fluxo sistólico reverso nas veias superiores direita ou esquerda indica IM severa(4+). O fluxo sistólico diminuído (blunted) é geralmente encontrado com regurgitações mitrais moderadas(3+), enquanto as regurgitações leves(2+) podem cursar com fluxo normal em veias pulmonares (Fig. 23). Em recente artigo, Klein et al(135) demonstraram que jatos excêntricos de regurgitação mitral podem causar diferentes padrões de fluxo nas veias pulmonares superiores esquerda e direita. Por exemplo: um jato regurgitante excêntrico em direção à veia pulmonar superior esquerda pode causar fluxo sistólico reverso nessa veia, enquanto a veia superior direita demonstra apenas fluxo sistólico diminuído. Desse modo, fica demonstrada a importância de registrar fluxos em ambas as veias pulmonares para quantificar a IM pelo ETE.

**FIGURA 24** - Corte transversal realizado em paciente portador de prótese mecânica, em posição mitral. A seta aponta para o pequeno jato regurgitante compatível com regurgitação mitral "fisiológica".



## PRÓTESES MITRAIS

Uma das maiores contribuições do ETE é, inegavelmente, a avaliação das disfunções das próteses mitrais, especialmente nas mecânicas, em que o ETT é limitado porque a sombra acústica e a reverberação prejudicam a visualização das estruturas das próteses, do anel mitral e do AE(136). A posição do transdutor transesofágico posterior ao AE faz com que a sombra acústica e a reverberação se projetem para o VE, permitindo que a face atrial da prótese e todo AE, bem como o AAE, possam ser bem visualizados. Do mesmo modo, o anel da prótese pode ser adequadamente abordado pelo ETE.

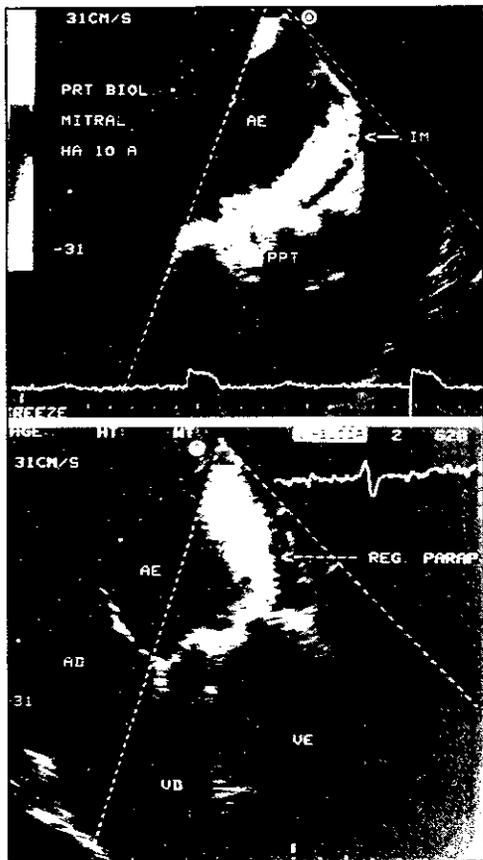
As regurgitações "fisiológicas" das próteses, causada pela mobilidade dos discos ou folhetos e pela incapacidade das estruturas protéticas de vedarem adequadamente o orifício valvar, podem ser detectadas pelo ETE. É importante não confundirmos estas insuficiências "fisiológicas" que ocorrem na grande maioria das próteses cardíacas(137) com regurgitações patológicas. As primeiras são sempre de baixa velocidade e o jato regurgitante não vai além de 1,0cm no AE (Fig. 24).

A proximidade do transdutor em relação à prótese mitral permite adequada diferenciação entre uma regurgitação protética e paraprotética (Fig.25), achado de grande importância para decisões clínico-cirúrgicas desses pacientes. Esta diferenciação é muito difícil pelo ETT, principalmente nas próteses mecânicas regurgitantes. Geralmente o ETE consegue diferenciar o sítio das regurgitações com facilidade.

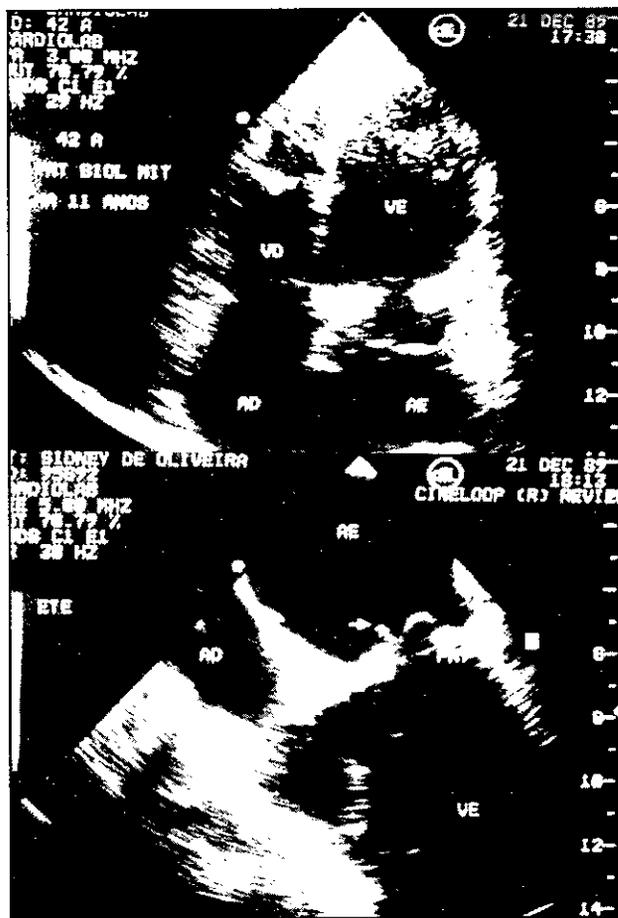
Nas próteses biológicas, a ruptura dos folhetos, espontânea ou causada por endocardite bacteriana, também pode ser diagnosticada pelo ETE (Fig. 26).

Currie et al(138) compararam os achados do ETE com achados cirúrgicos em 60 pacientes portadores de

**FIGURA 25 - Esquerda:** Prótese mitral biológica. Observe, neste corte transversal, o jato de regurgitação mitral que se faz de maneira excêntrica, dirigindo-se para a parede lateral do AE. Podemos notar facilmente que o jato se origina dentro do anel, sendo, portanto, uma regurgitação protética. **Direita:** Prótese mecânica mitral com regurgitação paraprotética. Note que o jato regurgitante se origina por fora do anel da prótese.



**FIGURA 26 - Prótese biológica mitral com folhetos rotos.** **Superior:** ETT no corte apical 4 câmaras revelando imagens sugestivas de ruptura dos folhetos da válvula (seta). **Inferior:** ETE confirmando a ruptura dos folhetos da prótese biológica mitral. Observe que com o ETE podemos melhor definir os folhetos.



próteses e que foram reoperados para troca valvar mitral. Todos os pacientes com regurgitação central ou paraprotética foram corretamente diagnosticados pré-operatoriamente pelo ETE e 10 dos 11 pacientes em que o ETE diagnosticou estenose protética foram confirmadas na cirurgia.

É nítida a superioridade do ETE sobre o ETT para detectar e quantificar as regurgitações das próteses mitrais. Nosso grupo(139) comparou os achados do ETT e ETE em 268 próteses, 185 das quais em posição mitral. Das 74 próteses mecânicas mitrais, o ETE detectou regurgitação em todas (100%), patológicas ou fisiológicas. Destas, o ETT registrou regurgitação em apenas 37(50%). Das 111 próteses biológicas mitrais, o ETT falhou em detectar regurgitações em 28(25,5%). Esses dados mostram a superioridade do ETE sobre o ETT em relação às próteses mitrais.

As disfunções protéticas estenóticas são decorrentes da obstrução mecânica do disco ou bola, ou mesmo trombos envolvendo o anel protético, prejudicando a mobilidade valvar e reduzindo a área efetiva protética. Nas próteses biológicas a degeneração e calcificação tardia dos folhetos é a causa mais comum que leva à estenose protética.

## VALVULOPATIA AÓRTICA

A quantificação de gradientes em pacientes com estenose aórtica através do Ecocardiograma convencional, utilizando-se o Doppler pulsado ou contínuo, já está bem estabelecido na rotina do diagnóstico clínico. A medida do gradiente máximo e médio pode ser facilmente determinada, mostrando boa correlação com outros métodos, principalmente com o estudo hemodinâmico(140-143).

O ETE, no entanto, mesmo nos transdutores providos de Doppler contínuo, não tem sido utilizado rotineiramente para cálculo do gradiente das estenoses aórticas. Grube et al(94), em 1989, estudaram com o ETE uma série de pacientes com estenose aórtica pura e outra com dupla lesão aórtica e compararam os resultados com o ETT e o estudo hemodinâmico. Os resultados mostraram boa correlação entre o ETT e o estudo hemodinâmico que, quando correlacionados ao ETE, não mostraram resultados satisfatórios. A dificuldade em obter-se registros confiáveis dos pacientes aórticos pelo ETE, é devido a impossibilidade de se conseguir alinhar adequadamente o fluxo da aorta ascendente com o feixe do Doppler. Isto ocorre tanto nos cortes transversais como nos longi-

tuinais e mesmo com os transdutores multiplanos. O corte transgástrico (Fig. 6-inferior direito) permite um adequado alinhamento entre a aorta ascendente e o feixe do Doppler, tornando o mesmo potencialmente capaz de registrar o gradiente sistólico na estenose aórtica. Esta posição, no entanto, além de deixar o transdutor muito distante do fluxo na Aorta ascendente, não é reproduzível em grande parte dos pacientes.

A dificuldade em alinhar o feixe do Doppler contínuo ou pulsado com a Aorta ascendente ocorre também com o color Doppler em relação à câmara de saída do VE(CSVE). Deste modo, o ETE é limitado também na quantificação das regurgitações aórticas.

O ETE permite, sem dúvidas, melhor definição anatômica do aparelho valvar aórtico, principalmente em pacientes em que as imagens com o ETT não sejam satisfatórias. Esse dado é da maior importância quando existe a hipótese diagnóstica de endocardite bacteriana, como já vimos anteriormente.

Podemos também estudar melhor anatomicamente a CSVE em pacientes com estenose subaórtica fixa, quando existe dúvida diagnóstica pelo ETT.

Stölberger et al(144), em 1989, com um transdutor monopiano, avaliaram 60 pacientes com estenose aórtica, estimando a área valvar pelo ETE através da planimetria. Dos 60 pacientes, em apenas 36 foi possível estimar a área valvar aórtica pelo ETE. Nos 24 pacientes restantes, isto não foi possível pela impossibilidade em se obter cortes transversais da válvula aórtica por não ter sido visualizado adequadamente o orifício ou por artefatos causados pela calcificação das cúspides aórticas, evidenciando as limitações deste método para quantificar a estenose aórtica. Com os transdutores biplano e multiplano, embora continuem existindo limitações no cálculo da área valvar aórtica, os resultados são superiores aos obtidos com o monopiano(144,145). Hoffmann(146) correlacionou recentemente os achados do ETE com o cateterismo cardíaco no cálculo da área

valvar em pacientes com estenose aórtica. Neste caso, foi utilizado um transdutor multiplano que permite uma rotação de 180° do plano do ultra-som, sendo possível obter um corte transversal adequado da válvula aórtica. Neste estudo, dos 41 pacientes estudados, a área valvar aórtica pode ser planimetrada em 38 (93%). Nos pacientes com estenose aórtica severa (área pela fórmula de Gorlin  $< 0,75\text{cm}^2$ ), o ETE com transdutor multiplano teve sensibilidade de 96% e especificidade de 88%.

Resumindo, em relação à valvulopatia aórtica, o ETE é limitado para o cálculo de gradientes e quantificação das regurgitações. A definição anatômica da CSVE e das cúspides aórticas é superior pelo ETE em relação ao ETT, tornando o estudo transesofágico indicado quando esta definição é importante nas decisões clínicas ou cirúrgicas, como, por exemplo, a endocardite bacteriana. O desenvolvimento do transdutor biplano possibilitou cortes transversais mais adequados da válvula aórtica, tornando mais reproduzível e preciso o cálculo da área valvar aórtica. Isto, no entanto, a nosso ver, não justifica o ETE no paciente aórtico, a não ser que a lesão valvar não tenha sido, por algum motivo, bem avaliada pelo ETT.

## PRÓTESES AÓRTICAS

Pelos mesmos motivos citados anteriormente, o ETE é limitado na quantificação dos gradientes transprotéticos e regurgitações das próteses aórticas. Nos casos das próteses mecânicas, a avaliação das regurgitações, além de não ser possível em um alinhamento adequado do Doppler com o jato regurgitante, a sombra da prótese aórtica se faz sobre a CSVE, impossibilitando, praticamente, a detecção do jato regurgitante pelo Color Doppler(146). A grande vantagem do ETE sobre o ETT é a definição anatômica da prótese, principalmente as biológicas. Deste modo, o ETE estaria indicado para detectar ou afastar ruptura dos folhetos, vegetações e abscessos no nível do anel protético, sempre que o ETT não tenha elucidado o diagnóstico (fig. 27).

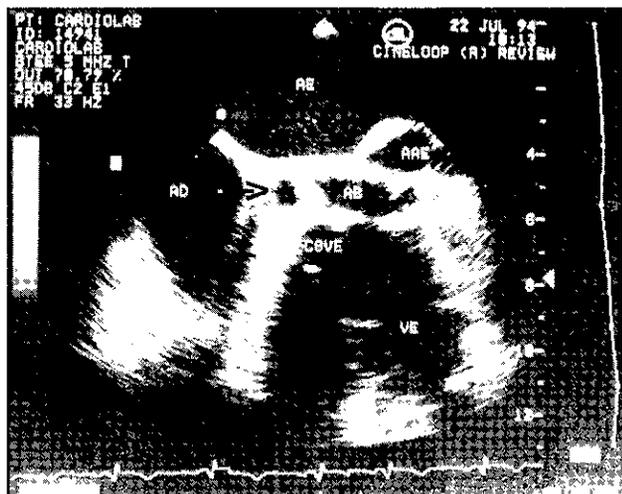
## AGRADECIMENTOS

Dr. Marco Antônio Conrado, pela ajuda na edição gráfica das figuras.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Frazin L, Talano JV, Stephanides L, Loeb HS, Kopel I, Gunnar RM. Esophageal echocardiography. *Circulation* 1976;54:102-8.
- 2- Matsumoto M, Oka Y, Strom J, et al. Application of transesophageal echocardiography to continuous intraoperative monitoring of left ventricular performance. *Am J Cardiol* 1980;46:95-105.

FIGURA 27 - Corte transversal em paciente que, 15 dias após troca da válvula aórtica por prótese biológica, apresentou quadro clínico compatível com endocardite infecciosa. Nota-se grande abscesso (AB) na região do anel mitro-aórtico. A seta indica outro pequeno abscesso.



- 3- Matsumoto M, Hanrath P, Kremer P, et al. Evaluation of left ventricular performance during supine exercise by transesophageal M-mode echocardiography in normal subjects. *Br Heart J* 1982;48:61-6.
- 4- Hisanaga K, Hisanaga A, Nagata K, Yoshida S. A new transesophageal real-time two-dimensional echocardiographic system using a flexible tube and its clinical application. *Proc Jpn Soc Ultrason Med* 1977;32:43-4.
- 5- DiMugno EP, Buxton JL, Regan PT, et al. Ultrasonic endoscope, *Lancet* 1980;1:629-31.
- 6- Hanrath P, Kremer P, Langestein BA, Matsumoto M, Blenfeld W. Transösophageale Echokardiographic: Ein neues Verfahren zur dynamischen Ventrikelfunktionsanalyse. *Dtsch Med Wochenschr* 1981;106:523-5.
- 7- Schlüter M, Langestein BA, Poister J, et al. Transesophageal cross-sectional echocardiography with a phased array transducer system: technique and initial clinical results. *Br Heart J* 1982;48:67-72.
- 8- Schlüter M, Hinrichs A, Their W. et al. Transesophageal two-dimensional echocardiography: comparison of ultrasonic and anatomic sections. *Am J Cardiol* 1984;53:1173-8.
- 9- Seward JB, Khandheria BK, Oh JE, et al. Transesophageal echocardiography: Technique, anatomic correlations, implementations and clinical applications. *Mayo Clinic Proc* 1988;63:649-80.
- 10- Spano L, Tasca R, Weitzel L, et al. Ecocardiograma Transesofágico; A experiência de 510 casos realizados no Cardiolab. *Rev Bras Eco* 1991;4:M16(Abstr).
- 11- Omoto R, Kyo S, Matsumara M, et al. Biplane color transesophageal Doppler echocardiography (color TEE): its advantages and limitations. *International J Card Imaging* 1989;4:57-8.
- 12- Omoto R, Kyo S, Matsumara M, Shah PM, Adachi H, Matsunaka T. Biplane color Doppler transesophageal echocardiography: its impact on cardiovascular surgery and further technological progress in the probe, a matrix phased-array biplane probe. *Echocardiography* 1989;6:423-30.
- 13- Schiller NB, Maurer G, Ritter SB, et al. Transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echo* 1989;2:354-7.
- 14- Hanrath P, Schlüter H, Langestern BA, Polster J, Engel S. Transesophageal horizontal and sagittal imaging of the heart with a phased array system. Initial clinical results. In: Hanrath et al., eds. *Cardiovascular diagnosis by ultrasound. The Hague: Martinus Nijhoff, 1982:251-9.*
- 15- Harui N, Souquet J. Transesophageal echocardiography scanhead. *United States Patent No. 4.543.960, October 1, 1985.*
- 16- Flachskampf FA, Hoffmann R, Hanrath P. Experience with a transesophageal echo-transducer allowing full rotation of the viewing plane: the omniplane probe [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(suppl A):34A.
- 17- Omoto R, Kyo S, Matsumara M, Adachi H, Maruyama M, Matsunaka T. New direction of biplane transesophageal echocardiography with special emphasis on real-time biplane imaging and matrix phased-array biplane transducer. *Echocardiography* 1990;7:691-8.
- 18- Roelandt J, Thomson I, Uletter W, Brommersma P, Bom N, Linker D. Multiplane Transesophageal Echocardiography: Latest evolution in an imaging revolution. *J Am Soc Echocardiography* 1992;5:361-7.
- 19- Steckelberg JM, Khandheria Bk, Anhalt JP, et al. Prospective evaluation of the risk of bacteremia associated with Transesophageal echocardiography. *Circulation* 1991;84:177-80.
- 20- Melendez LJ, Chan KL, Cheung PK, Sochowski RA, Wong S, Austin TW. Incidence of bacteremia in Transesophageal echocardiography. A prospective study of 140 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1650-4.
- 21- Khandheria BK. Prophylaxis or no Prophylaxis before Transesophageal Echocardiography? *J Am Soc Echocardiography* 1992;5:285-7.
- 22- Machado FS. Aplicações Clínicas da Ecocardiografia Transesofágica. *Rev Bras Eco* 1991;5-14.
- 23- Matsuzaki M, Tohma Y, Anno Y, et al.: Esophageal echocardiographic analysis of atrial dynamics. *Am Heart J* 1985;109:355-362.
- 24- Morimoto K, Matsuzaki M, Tohma Y, et al.: Diagnosis and quantitative evaluation of atrial septal defect by transesophageal 2-D color Doppler echocardiography (abstract). *Circulation* 1987;76(suppl IV): IV-39.

25. Morimoto K, Matsuzaki M, Tohma Y, et al.: Atrial septal defect diagnosed and quantitatively-evaluated by transesophageal two-dimensional Doppler echocardiography. *J Cardiol* 1988;18:813-822.
26. Faletta F, Scarpini S, Mareo A, et al.: Color Doppler Echocardiographic assessment of atrial septal defect size: correlation with surgical measurements - *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:429-34.
27. Ribeiro C, Tasca R, Spano L, et al.: Ecocardiograma Transesofágico X Transtorácico na avaliação do septo interatrial. *Rev Bras de Eco* 1992;16: tema livre 8.
28. Lechat PH, Mas JL, Lascault G, et al.: Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-52.
29. Rosenblum J, Pensabene J, Noveck H, Klein LW, Talano JW. Prevalence of patent foramen ovale in young stroke patients [Abstract]. *Circulation* 1989;80:II-404.
30. Movsowitz C, Podolski LA, Meyerowitz CB, et al. Patent foramen ovale: a nonfunctional embryological remnant or a potential cause of significant pathology? *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:259-70.
31. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: na autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17-20.
32. Fischer E, Stahl J, Budd J, Goldman M. Transesophageal Echocardiography: Procedures and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1333-48.
33. Siostrzonek P, Zangeneh M, Gossinger H, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of a patent foramen ovale. *Am J Cardiol* 1991;68:1247-9.
34. Stahl JA, Fischer EA, Budd JH, et al. Contrast 2-D transesophageal echo: the method of choice to detect patent foramen ovale [Abstract]. *Circulation* 1989;80:II-404.
35. Chenzbaun A, Pinto F, Schnittger. Biplane Transesophageal Echocardiography in the diagnosis of patent foramen ovale. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:417-21.
36. Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, et al. Transcatheter closure of a patent foramen ovale (PFO) after presumed paradoxical embolism [Abstract]. *Circulation* 1991;84:II-31.
37. Nagelhout DA, Pearson AC, Castello R, Labovitz AJ. Diagnosis of atrial septal aneurysm by transesophageal echocardiography (Abstr). *J Am Coll Cardiol* 1990;15:90A.
38. Gallet B, Malergue MC, Adams C, et al. Atrial septal aneurysm - a potencial cause of systemic embolism: an echocardiographic study. *Br Heart J* 1985;53:292-7.
39. Pearson A, Nagelhout D, Castello R, Gomez C, Labovitz A. Atrial septal aneurysm and stroke: A transesophageal echocardiographic Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1223-9.
40. Matsuzaki M, Toma Y, Kusukawa R. Clinical applications of transesophageal echocardiography. *Circulation* 1990;82:709-22.
41. Deustsch HJ, Curtius JM, Leischik R. et al. Diagnostic value of transesophageal echocardiography in cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1991;39:199-204.
42. Rabischoffsky A, Morcef F, Simão SV, et al.: Monitorização trans-operatória contínua pela ecocardiografia transesofágica. *Arq Bras Cardiol* 1992;59(Supl. II):84.
43. Smith JS, Cahalan MK, Benefiel DJ, et al.: Intra-operative detection of myocardial ischemia in high-risk patients: Eletrocardiography versus two-dimensional transesophageal echocardiography. *Circulation* 1985;72:1015-1021.
44. Moraes A, Medeiros C, Abensur H, et al.: Ecocardiografia transesofágica intra-operatória na cirurgia cardíaca: experiência inicial. *Rev Bras. Eco* 1992;15:5-11.
- 45- Jatene AD. Left ventricular aneurysmectomy. Resection or reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:321-31.
- 46- Topol EJ, Weiss JL, Guzman PA, et al.: Immediate improvement of dysfunctional myocardial segments after coronary revascularization: Detection by intraoperative transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1123-1134.
- 47- Cucchiara RF, Nugent M, Seward JB, Messick JM. Air embolism in upright neurosurgical patients: detection and localization by two-dimensional transesophageal echocardiography. *Anesthesiology* 1984;60:353-5.

- 48- Cucchiara RF, Seward JB, Nishimura RA, Nugent M., Fault RJ. Identification of patent foramen ovale during position craniotomy by transesophageal echocardiography with positive airway pressure. *Anesthesiology* 1985;63:107-9.
- 49- Oka Y, Inoue T, Hong Y, Sisto DA, Strom JA, Frater RWM: Retained intracardiac air: transesophageal echocardiography for definition of incidence and monitoring removal by improved by techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:329-37.
- 50- Ulrich C, Burri C, Wörsdörfer O, Heinrich H: Intraoperative transesophageal two-dimensional echocardiography in total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg* 1986;105:274-278.
- 51- Topol EJ, Humphrey LS, Borkon AM, et al.: Value of intraoperative left ventricular microbubbles detected by transesophageal two-dimensional echocardiography in predicting neurologic outcome after cardiac operations. *Am J Cardiol* 1985;56:773-775.
- 52- Drexler M, Erbel R, Dahm M, Mohr-Kahaly S, Oelert H, Meyer J: Assessment of successful valve reconstruction by intraoperative transesophageal echocardiography (TEE). *Int J Cardiac Imag* 1986;2:21-30.
- 53- Dahm M, Iversen S, Schmid FX, Drexler M, Erbel R, Oelert H: Intraoperative evaluation of reconstruction of the atrio-ventricular valves by transesophageal echocardiography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;35(special issue 2): 140-142.
- 54- Goldman ME, Thys D, Ritter S., Hillel Z, Kaplan J. Trans-esophageal real-time Doppler flow imaging: a new method intraoperative cardiac evaluation (Abstr). *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1A.
- 55- Sheikh KH, De Bruijn N, Rankin JS, et al. Utility of transesophageal echocardiography in patients undergoing cardiac valve surgery (Abstr). *J Am Coll Cardiol* 1989;13:123A.
- 56- Estümper O, Kaulitz R, Sreeram N, et al.: Intraoperative Transesophageal versus Epicardial Ultrasound in Surgery for congenital heart disease. *J Am Soc Echo* 1990;3:392-401.
- 57- Roberson D, Muhiudeen I, Silverman N, Turley K, Haas G, Cahalan M. Intraoperative transesophageal echocardiography of atrioventricular septal defect. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:537-45.
- 58- Ritter SB, Thys D. Pediatric transesophageal color flow imaging: smaller probes for smaller hearts. *Echocardiography* 1989;6:431-40.
- 59- Stevensom J, Sorensen G, Gartman D, Hall D, Rittenhouse E. Transesophageal echocardiography during repair of congenital cardiac defects: identification of residual problems necessitating reoperation. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:356-65.
- 60- Goldstein S, Mintz G, Lindsay J. Aorta: Comprehensive evaluation by echocardiography and transesophageal ecocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:634-59.
- 61- Amati G, Silver MD. Atherosclerosis of the aorta and its complications. In: Silver MD, ed. *Cardiovascular pathology- New York: Churchill Livingstone*, 1991:267-306.
- 62- Mintz GS, Kotler MN, Segal BL, Parry WR. Two-dimensional echocardiography recognition of the descending thoracic aorta. *Am J Cardiol* 1979;44:232-8.
- 63- Fischer EA, Stahl JA, Budd JH, Goldman ME. Transesophageal echocardiography: procedures and clinical application. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1333-48.
- 64- Erbel R, Engberding R, Daniel W, Roelandt J, Visser C, Rennollet H, European Cooperative Study Group for Echocardiography: Echocardiography in diagnosis of aortic dissection. *Lancet* 1989;1:457-460.
- 65- Engberding R, Bender F, Grosse-Heitmeyer W, Most E, Müller US, Bramann HU, Schneider D: Identification of dissecting or aneurysm of the descending thoracic aorta by conventional and transesophageal two-echocardiography. *Am J Cardiol* 1987;59:717-719.
- 66- Erbel R, Borner N, Steller D, et al.: Detection of aortic dissection by transesophageal echocardiography. *Br Heart J* 1987;58:45-51.
- 67- Erbel R, Mohr-Kahaly S, Rennollet H, et al.: Diagnosis of aortic dissection: The value of transesophageal echocardiography. *Thorac Cardiovasc Surg* 1987;35:126-133.
- 68- Mohr-Kahaly S, Erbel R, Rennollet H. - Ambulatory follow-up of aortic dissection by transesophageal two-dimensional and color-coded Doppler echocardiography - *Circulation* 1989;80:24-33.

- 69- Ballal R, Nanda N, Samdarshixt, Suresh J, Bhimanis S. Transesophageal echo assessment of coronary artery involvement in aortic dissection. *Circulation* 1990;82(III):III-245.
- 70- Takamoto S, Omoto R. Visualization of thoracic dissecting aortic aneurysm by transesophageal Doppler color flow mapping. *Herz* 1987;12:187-83.
- 71- Nishimo M, Tanouchi J, Tanaka K et al. Transesophageal echocardiographic diagnosis thoracic aortic dissection with the completely thrombosed false lumen: Differentiation from true aortic aneurysm with mural thrombus. *J Am Soc Echocardiography* 1996;9:79-85.
- 72- Come PC, Isaacs RE, Riley MF. Diagnostic accuracy of M-mode echocardiography in active infective endocarditis and prognostic implications of ultrasounds-detectable vegetations. *Am Heart J* 1982;103:839-47.
- 73- Steward JA, Silimperi D, Harris P, Wise NK, Fraker TD, Kisslo JA. Echocardiographic documentation of vegetative lesions in infective endocarditis: clinical implications. *Circulation* 1980;61:374-80.
- 74- Mintz GS, Kotler MN, Segal BL, Parry WR. Comparison of two-dimensional and M-mode echocardiography in the evaluation of patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1979;43:738-44.
- 75- Gussenhoven EJ, van Herwerden LA, Roeland J, Bos E, de Jong N. Detailed analysis of aortic valve endocarditis: comparison of precordial esophageal and epicardial two-dimensional echocardiography with surgical findings. *J Clin Ultrasound* 1986;14:209-211.
- 76- Erbel R, Rohmann S, Drexler M, et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach: a prospective study. *Eur Heart J* 1988;9:43-53.
- 77- Mügge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:631-8.
78. Klodas E, Edwards WD, Khandheria BK. Use of transesophageal echocardiography for improving detection of valvular vegetations in subacute bacterial endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:386-9.
79. Taams MA, Gusselbewen EJ, Bos E. et al. Enhanced morphological diagnosis infective endocarditis by transesophageal echocardiography. *Br Heart* 1990;63:109-13.
80. Clemens JD, Hrowitz RJ, Jaffe CC, Feinstein AR, Stanton BF. A controlled evaluation of the risk of bacterial endocarditis in person with mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1982;307:776-81.
81. Shively B, Gurule F, Rolan C, Leggett J, Schiller N. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:391-7.
82. Román J, Vilacosta I, Zamorano J, Almeria C, Sanchez-Harguindey L. Transesophageal Echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1226-30.
83. Cardoso L, Ribeiro C, Santinho A, Triger G, Tasca R, Moll J. Endocardite bacteriana em válvula pulmonar em pacientes com cirrose hepática: Relato de 2 casos diagnosticados pelo ecocardiograma transesofágico. *Rev Bras Eco* 1991;12: C3.
84. Dent J, Kzul S. Utility of Transesophageal Echocardiography in the diagnosis of aortic conduit endocarditis in patients who have undergone the Cabrol procedure. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:434-6.
85. Daniel WG, Nellessen U, Schröder E, et al. Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease: Na indicator for an increased thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1204-1211.
86. Matsuzaki M, Toma Y, Suetsugu M, et al. Analysis of blood flow velocity and thrombogenesis in left atrial appendage by transesophageal two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987;9(suppl):212A.
87. Suetsugu M, Matsuzaki M, Toma Y, et al. Detection of mural thrombi and analysis of blood flow velocities in the left atrial appendage using transesophageal two-dimensional echocardiography and pulsed Doppler flowmetry. *J Cardiol* 1988;18:385-394.
88. Pazzoli M, Febo O, Torbicki A, et al. Left atrial appendage dysfunction: A cause of thrombosis? Evidence by transesophageal echocardiography-Doppler studies. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:435-41.

89. Engberding R, Lis W, Bender F. Diagnosis of intra- and pericardial tumor with transthoracic and transesophageal 2D echocardiography. *Pol Tyg Lek* 1989;44:551-3.
90. Thier W, Schlüter M, Kremer P, et al. Cysts in left atrial myxomas identified by transesophageal cross-sectional echocardiography. *Am J Cardiol* 1983;51:1793-5.
91. Obeid Al, Marvasti M, Parker F, Rosenberg J. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography in diagnosis of left atrial myxoma. *Am J Cardiol* 1989;63:1006-8.
92. Seward JB, Khandheria BK, Tajik AJ. Wide-field transesophageal echocardiographic tomography: feasibility study. *Mayo Clin Proc* 1990;65:31-7.
93. Tasca R, Ribeiro CL, Spano L, Treiger G, Golebiovski P, Moll J. Ecocardiograma transesofágico na avaliação das massas intracardíacas. *Rev. Bras Eco* 1994;19: tema livre abstract 78.
94. Grube E, Gerckens V, and Cattelaens N. Is the quantification of mitral stenosis and aortic stenosis by transesophageal echocardiography feasible? *Transesophageal Echocardiography. A new window to the heart.* Edited by R. Erbel et al. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1989(pg 58-65).
95. Black IW, Hopkins AP, Lee LC, Walsh WF, Left atrial spontaneous echo contrast: A clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:398-404.
96. Iliceto S, Antonelli G, Sorino M, Biasco G, Rizzon P. Dynamic intracavitary left atrial echoes in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1985;55:603-6.
97. Chia BL, Choo MH, Yan PC, Ee BK, Lee CN, Shears JH. Intra-atrial smoke-like echoes and thrombi formation. *Chest* 1989;95:912-4.
98. Beppu S, Nimura Y, Sakakibara H, Nagata S, Park Y-D, Izumi S. Smoke-like echo in the left atrial cavity in mitral valve disease: its features and significance. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:744-9.
99. Erbel R, Stern H, Ehrenthal W, et al. Detection of spontaneous echocardiographic contrast within the left atrium by transesophageal echocardiography: spontaneous echocardiographic contrast. *Clin Cardiol* 1986;9:245-52.
100. Castello R, Pearson AC, Labovitz AJ. Prevalence clinical implications of atrial spontaneous contrast in patients undergoing transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1990;65:1149-53.
101. Chen YT, Kan MN, Chen JS, et al. Contributing factors to formation of left atrial spontaneous echo contrast in mitral valvar disease. *J Ultrasound Med* 1990;9:151-5.
102. Inque K, Owak T, Nakamura T, Kitamura F, Miyamoto N. Clinical applications of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 87:394-402, 1984.
103. Lock JE, Khalilullah M, Shrivasta S, Bahl V, Keane JF. Percutaneous catheter commissurotomy in rheumatic mitral stenosis. *N Engl J Med* 1985;313:1515-8.
104. McKay RG, Lock JE, Keane JF, Safian RD, Aroesty JM, Grossman W. Percutaneous mitral valvotomy in an adult patient with calcific rheumatic mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1410-5.
105. Al-Zaibag M, Ribeiro PA, Al-Kasab S, Al-Fagih MR. Percutaneous double balloon mitral valvotomy for rheumatic mitral valve stenosis. *Lancet* 1986;1:757-61.
106. Babic UU, Pejic P, Djuricic Z, Vucinic M, Grujicic S. Percutaneous transarterial balloon valvuloplasty for mitral valve stenosis. *Am J Cardiol* 1986;57:1101-4.
107. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios I. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J* 1988;60L299-308.
108. Kronzon I, Tunick PA, Schwinger ME, Slater J, Glasman E. Transesophageal Echocardiography during percutaneous mitral valvuloplasty. *J Am Soc Echo* 1989;2:390-5.
109. Jaarsma W, Visser CA, Suttorp MJ, Haagem FDH, Ernst SMPG. Transesophageal echocardiography during percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *J Am Soc Echo* 1990;3:384-91.
110. Schlüter M, Kremer P, Hanrath P: Transesophageal two dimensional echocardiographic feature of flail mitral leaflet due to rupture of chordae tendineae. *Am Heart J* 108:609-610, 1984.

111. Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, et al: Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: 10 year appraisal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79:338-348,1980.
112. Orszulak TA, Schaff HV, Danielson GK, et al: Mitral regurgitation due to ruptured chordae tendinae: Early and late results of valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:491-198,1985.
113. Spencer FC, Colvin SB, Culliford AT, et al: Experiences with the Carpenter technique of mitral valve reconstruction in 103 patients(1980-1985). *J Thorac Cardiovasc Surg* 90:341-350,1985.
114. Mills TJ, Taliencio CP, Bailey KR, et al. Transthoracic versus transesophageal two-dimensional echo-Doppler flow imaging in surgical patients with mitral regurgitation(abstr). *J Am Coll Cardiol* 1989;13:68A.
115. Abbasi AS, Allen MW, DeCristofaro D, Ungar I. Detection and estimation of the degree of mitral regurgitation by range-gated pulsed Doppler echocardiography. *Circulation* 1980;61:143-7.
116. Schlüter M, Langenstein BA, Hanrath P, Kremer P, Bleifeld W. Assessment of transesophageal pulsed Doppler echocardiography in the detection of mitral regurgitation. *Circulation* 1982;66:784-9.
117. Veyrat C, Ameur A, Bas S, Lessana A, Abitbol G, Kalmanson D. Pulsed Doppler echocardiographic indices for assessing mitral regurgitation. *Br Heart J* 1984;51:130-8.
118. Dang Tze Yu, Gardin JM, Clark S, Allfie A, Henry WL. Refining the criteria for pulsed Doppler diagnosis of mitral regurgitation by comparison with left ventricular angiography. *Am J Cardiol* 1987;60:663-6.
119. Miyatake K, Izumi S, Okamoto M, et al. Semiquantitative grading of severity of mitral regurgitation by real-time two-dimensional Doppler flow imaging technique. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:82-8.
120. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987;75:175-83.
121. Quiones MA, Young JB, Waggoner AD, Ostojic MC, Ribeiro LG, Miller RR. Assessment of pulsed Doppler echocardiography in detection and quantification of aortic and mitral regurgitation. *Br Heart J* 1980;44:612-20.
122. Shah AA, Quiones MA, Waggoner AD, Barndt R, Miller RR. Pulsed Doppler echocardiographic detection of mitral regurgitation in mitral prolapse: correlation with cardiac arrhythmias. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1982;8:437-44.
123. Abbasi AS, Decristofaro D, Anabtawi J, Irwin L. Mitral valve prolapse: comparative value of M-mode, two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:1219-23.
124. Richards KL, Cannon SR, Crawford MH, Sorenson SG. Noninvasive diagnosis of aortic and mitral valve disease with pulsed Doppler spectral analysis. *Am J Cardiol* 1983;51:1122-7.
125. Hoffmann A, Burckhard D. Evaluation of systolic murmurs by Doppler ultrasonography. *Br Heart J* 1983;50:337-42.
126. Akasaka T, Yoshikawa J, Yoshida K, et al. Age related valvular regurgitation: a study by pulsed Doppler echocardiography. *Circulation* 1987; 76:262-5.
127. Kamp O, Dijkstra J-W, Huitink H, et al. Transesophageal color flow Doppler mapping in the assessment of native mitral valvular regurgitation: comparison with left ventricular angiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:598-606.
128. Castello R, Lenzen P, Aguirre F, Labovitz A. Quantitation of mitral regurgitation by transesophageal echocardiography with doppler color flow mapping: Correlation with cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1516-21.
129. Smith M, Harrison M, Pinton R, Kandil H, Kwan O, DeMaria A. Regurgitant jet size by transesophageal compared with transthoracic Doppler color flow imaging. *Circulation* 1991;83:79-86.
130. Hoit BD, Jones M, Eidbo EE, Elias W, Sahn DJ. Sources of variability for Doppler color flow mapping of regurgitant jets in an animal model of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1631-6.
131. Castello R, Lenzen P, Aguirre F, Labovitz A. Variability in the quantitation of mitral regurgitation by Doppler color flow mapping: comparison of transthoracic and transesophageal studies. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:433-8.
132. Klein AL, Obarski TP, Stewart WJ, et al. Transesophageal Doppler echocardiography of pulmonary venous flow: a new marker of mitral regurgitation severity. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:518-26.

133. Kelin AL, Tajik AJ. Doppelp assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:379-92.
134. Castelo R, Pearson AC, Lenzen P, Labovitz RJ. Effect of mitral regurgitation on pulmonary venous flow velocities derived from transesophageal echocardiography color guided pulsed-Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1499-506.
135. Klein AL, Bailey AS, Cohen GI, Stewart WJ, Duffy CI, Pearce GL, Salcedo EE. Importance of sampling both pulmonary veins in grading mitral regurgitation by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:115-23.
136. Tasca R. Avaliação das próteses cardíacas pela ecodopplercardiografia. *Rev Bras Eco* 1990;3:7.
137. Tasca R, Weitzel LH, Pimentel P, Moll J. Eco Transesofágico nas próteses mitrais. *Rev Bras ECO* 1990;3:1.
138. Currie PJ, Calafiore PC, Stewart WJ, et al. Transesophageal echo in mitral prosthetic dysfunction: echo-surgical correlation(abstr). *J Am Coll Cardiol* 1989;13:69A.
139. Spano LMA, Tasca R, Weitzel LH, et al. Ecocardiograma Transesofágico X Transtorácico na avaliação das lesões regurgitantes das próteses cardíacas. *Rev Bras Eco* nº 18 abstract 14.
140. Zoghbi WA, Farmer KL, Soto JG, Néelson JG, Quinones MA. Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation* 1986;73:452-9.
141. Smith MD, Dawson PL, Elion JL, et al. Correlation of continuous wave Doppler velocities with cardiac catheterization gradients: na experimental model of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1306-14.
142. Stamm RB, Martin RP. Quantification of pressure gradients across stenotic valves by Doppler ultrassound. *J Am Coll Cardiol* 1983;3:707-18.
143. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 1985;71:1162-9
144. Stölberger C, Sehnal E, Karnik R, Slany J. Transesophageal Echocardiography in the assessment of the severity of aortic stenosis. *Transesophageal Ecocardiography: A new window to the heart*. Edited by R Erbel et al. Springer-verlog Berlin Heidelberg 1989(pg 66-71).
145. Chandrasekaran K, Foley R, Weintraub A, et al. Evidence that transesophageal echocardiography can reliably and directly measure the aortic valve area in patients with aortic stenosis - a new application that is independent of LV function and does not required Doppler data(abstr). *J Am Coll Cardiol* 1991;17(suppl A):20A.
146. Hoffmann R, Flachskamf FA, Hanrath P. Planimetry of orifice area in aortic stenosis using multiplane transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:529-34.

# Formas de Organização de Estudos Clínicos

José Francisco Soares  
Departamento de Estatística  
Instituto de Ciências Exatas - UFMG

Flávio Chaimowicz  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina - UFMG

## INTRODUÇÃO

O objetivo deste artigo é apresentar os principais desenhos dos estudos clínicos, especificando as situações para as quais são mais adequados, descrevendo suas vantagens e limitações, e introduzindo, sucintamente, as técnicas de análise mais comumente empregadas em cada modelo. Serão introduzidos, paralelamente, os conceitos de *grupo controle*, *estudo cego*, *aleatorização*, *placebo* e *validade interna e externa*.

## CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DOS DESENHOS DE ESTUDO

Uma das maneiras mais úteis de classificar os diferentes estudos clínicos é separar os **descritivos** - aqueles realizados com o objetivo de comunicar os resultados obtidos com um tratamento ou divulgar as características de um grupo importante de pacientes - dos **comparativos** - onde dois ou mais grupos de pacientes são comparados. Neste último caso o grupo tomado como base de comparação recebe o nome de **grupo controle**.

São três os tipos mais comuns de estudos comparativos. Nos **estudos caso-controle** são selecionados indivíduos *com* e *sem* determinada doença e, em seguida, verifica-se se os indivíduos incluídos no estudo foram ou não expostos, no passado, a um determinado fator. Este modelo de estudo também é denominado **retrospectivo**, já que busca-se no passado os registros de ocorrência ou não da exposição.

Nos estudos **prospectivos**, pelo contrário, os pa-

cientes são acompanhados a partir do momento em que são incluídos no estudo. São exemplos deste modelo os **estudos de coorte** - onde os grupos expostos ou não a um determinado fator são acompanhados prospectivamente (e não sofrem qualquer tipo de intervenção dos pesquisadores) - e os **ensaaios clínicos** - onde os grupos são deliberadamente submetidos ou não ao tratamento ou intervenção sendo testado. A ocorrência dos resultados, sejam eles o surgimento de uma doença ou o efeito terapêutico de uma droga, são verificados ao longo dos meses ou anos após o início do acompanhamento.

## ESTUDOS DESCRITIVOS

Os estudos de caso ou série de casos são utilizados para descrever as primeiras observações sobre uma nova doença, uma apresentação pouco comum ou associações pouco conhecidas entre doenças. Frequentemente são seguidos por outros estudos que têm por objetivo confirmar ou não tais observações. Exemplo importante é o estudo que pela primeira vez alertou para a elevada incidência de catarata congênita em recém-nascidos cujas mães desenvolveram rubéola durante o primeiro trimestre da gravidez.(3) Os estudos realizados para cálculos de taxas como mortalidade infantil ou incidência de sarampo são também, usualmente, classificados como estudos descritivos.

Os estudos descritivos são frequentemente utilizados nos temas-livres de congressos para caracterizar populações atendidas por um serviço ou clínica. Exemplo é o estudo da "prevalência de fatores de risco para doença cardíaca coronariana em idosos atendidos em um centro de saúde da periferia de um município".(1) Em geral é bastante limitado

o valor das conclusões destes trabalhos. A inexistência de um grupo com o qual se possa comparar os resultados (e.g. idosos residentes na vizinhança mas não atendidos naquele centro de saúde) diminui o valor das conclusões do estudo. No exemplo acima perguntas como: "a prevalência de sedentarismo observada (80%) é realmente elevada naquele centro de saúde ou é habitual para aquela faixa etária naquele município?" não são respondidas.

## O GRUPO CONTROLE E OS ESTUDOS CASO-CONTROLE

O estudo caso-controle é a forma básica de pesquisa sobre etiologia de doenças, especialmente quando a incidência é baixa ou o período entre a exposição ao fator causal e o início da doença é muito longo. No estudo caso-controle inicialmente são selecionados os casos, pacientes que já desenvolveram a doença, e em seguida outro grupo de pacientes, sem a doença, mas comparáveis aos casos, e que se viessem desenvolver a doença poderiam ser escolhidos como casos. Este segundo grupo recebe o nome de **grupo controle**. Procura-se verificar se a proporção de doentes que foi exposta ao fator pesquisado é maior que a respectiva proporção no grupo controle.

Embora mais simples, rápido e barato, um estudo caso-controle é mais sujeito a **vícios de informação e seleção**. Por exemplo, comparadas às mães de crianças saudáveis, as mães de crianças com malformações congênitas provavelmente irão se lembrar com maior exatidão dos medicamentos que usaram durante a gravidez, um *vício de memória* que "diminui" artificialmente a proporção de mães expostas cujas crianças nasceram saudáveis e, portanto, aumenta artificialmente a força da associação investigada.

Um estudo clínico (6) examinou a existência de associação entre infarto agudo do miocárdio (IAM) e o uso recente de contraceptivos orais através de um desenho tipo caso-controle. No grupo de casos, para as mulheres entre 30 e 34 anos, observou-se que 42,9% dos casos e 7,8% dos controles haviam recentemente utilizado contraceptivos orais. Através do Teste do  $c^2$  ( $c^2 = 24,76$ ; valor  $p = 0,001$ ) concluiu-se que a probabilidade desta diferença se dever ao acaso é igual a 0,1%.

No entanto, além de conhecer a *existência* de uma associação, é necessário *medir* o efeito daquela exposição. Nos estudos caso-controle *não* é possível calcular as **taxas de incidência** ou o **risco relativo** de desenvolver determinada doença pois estes são índices derivados das proporções entre doentes e não doentes que foram ou não expostos. Neste modelo de estudo, a proporção de doentes entre

os expostos ou entre os não expostos é determinada arbitrariamente pelo investigador, que define o tamanho do grupo controle (e.g. 1 a  $n$  controles para cada caso). No entanto, a comparação entre a **chance** de desenvolver IAM entre as mulheres expostas e entre as não expostas, denominada **razão de chances** é, em algumas situações, uma boa estimativa do **risco relativo** de desenvolver a doença.

Como será discutido adiante, o grupo controle também é imprescindível nos estudos de coorte e ensaios clínicos. O cálculo do  $c^2$ , do valor  $p$  e da razão de chances serão objeto de discussão nos próximos artigos desta série.

## ESTUDO DE COORTES

Na década de 70 pesquisadores realizaram um estudo de uma **coorte** composta por quase a metade da população de Framingham, uma pequena cidade americana próxima a Boston. O objetivo principal do estudo era determinar quais eram os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença cardíaca coronariana. Todos os residentes selecionados foram submetidos a diversos exames e subdivididos de acordo com possíveis fatores de risco: níveis de pressão arterial e colesterol, presença de diabetes, tabagismo e sinais eletrocardiográficos de hipertrofia ventricular esquerda. O acompanhamento desta coorte ao longo dos anos demonstrou que nos subgrupos com níveis elevados de colesterol a incidência de eventos coronarianos era muito frequente.(5) Por demonstrarem a presença de um fator de risco *antes* da ocorrência de um evento, os estudos de coortes, embora mais demorados, são mais adequados que os estudos caso-controle para fornecer evidências acerca da **causalidade** das doenças.

De pouco valor seria, no entanto, determinar que a incidência de IAM foi de  $n$  casos por 100.000 pacientes a cada ano dentre os indivíduos com colesterol total superior a 200mg/dl se a incidência não fosse comparada com os indivíduos com taxas mais baixas de colesterol (um grupo controle). O mesmo vale para a comparação entre tabagistas e não tabagistas (outro grupo controle interno). O Teste do  $c^2$  demonstrou a existência de associação entre os eventos coronarianos e alguns fatores de risco. Comparando as incidências entre expostos e grupo controle foi possível determinar a razão de incidências, ou o risco relativo de desenvolver os eventos coronarianos na presença daquele fator. Métodos estatísticos mais complexos, **análise multivariada**, tornaram possível determinar, se a presença de um fator de risco (e.g. tabagismo) era capaz de elevar o risco de eventos coronarianos de maneira independente da presença de outros

fatores (e.g. níveis pressóricos). Além disto estas técnicas de análise são capazes de determinar o quanto cada um dos fatores analisados é capaz de elevar o risco dos eventos.

No estudo de Framingham foi estipulado que os médicos designados para identificar os eventos coronarianos não teriam conhecimento sobre o perfil de risco dos pacientes (e.g. se eram ou não diabéticos). Estes procedimentos, para manter o **estudo cego**, são imprescindíveis para evitar tendenciosidade. Provavelmente o médico examinador seria mais agressivo em sua propedêutica dos casos de desconforto restroesternal se soubesse, de antemão, que determinado paciente era diabético; a observação de maior número de eventos coronarianos dentre os diabéticos poderia, neste caso, ser determinada não por uma associação entre doença cardíaca e diabetes, mas pela maior eficiência da propedêutica em diabéticos.

## ENSAIOS CLÍNICOS E O PAPEL DO PLACEBO

Um **ensaio clínico** é um experimento médico realizado com o objetivo de verificar, quando o mérito de uma terapia existente está em disputa ou quando é incerto o valor de uma nova terapia, qual dentre as intervenções é a mais efetiva. Por interferirem deliberadamente no curso natural dos acontecimentos, os ensaios clínicos devem resguardar os direitos dos pacientes, como disciplina a Convenção de Tóquio, e os protocolos devem ser aprovados previamente por uma comissão de ética da instituição.

Nos ensaios clínicos o pesquisador seleciona os indivíduos para inclusão no estudo através de critério objetivo de admissão (por exemplo, todos os pacientes com IAM ocorrido há menos de 6 horas atendidos em determinados serviços de urgência) e escolhe de forma aleatória o subgrupo que será submetido ao tratamento em investigação. A primeira vantagem deste desenho é a possibilidade de determinar de antemão, como nos estudos de coorte, as características de cada paciente em relação aos **fatores de confusão**, ou seja, variáveis que podem interferir no prognóstico (e.g. sexo, idade, níveis pressóricos) mas não relacionados ao tratamento investigado.

Existem, no entanto, fatores de confusão não conhecidos pelos pesquisadores. Caso os pacientes sejam **alocados aleatoriamente** para receber ou não o tratamento investigado estará assegurada, para grupos de tamanho adequado, a comparabilidade entre os grupos.

Nos ensaios clínicos os pacientes são aleatorizados para receber a intervenção sob investigação ou outra intervenção cuja eficácia já tenha sido de-

monstrada em estudos anteriores. Nas raras ocasiões em que a doença é nova e não há outras intervenções para comparar (e.g. vacina contra AIDS) ou quando o efeito psicológico de estar recebendo um medicamento pode confundir o efeito terapêutico da nova droga (e.g. nos testes de antidepressivos e ansiolíticos), o grupo controle deve receber um **placebo**.<sup>(2)</sup> Se o paciente e o investigador ignoram se a substância administrada foi a droga testada ou o placebo (**estudo duplo-cego**) é menos provável que os resultados obtidos sofram interferência de tendenciosidades do observador ou do paciente.

O tipo de análise estatística adequada aos ensaios clínicos depende da maneira como foram selecionados os subgrupos (amostras independentes ou emparelhadas) e do tipo de variável a ser analisado (variáveis dicotômicas ou contínuas); frequentemente são utilizados os Testes do  $C_2$ ,  $t$  de Student, e métodos de regressão, conforme será descrito nos próximos artigos desta série.

## GENERALIZAÇÃO DOS RESULTADOS.

De um modo geral, o principal objetivo da pesquisa médica é alcançar conclusões que possam ter utilidade para o maior número possível de pessoas. Para tanto é necessário assegurar a validade interna dos resultados e a validade externa das conclusões.

A **validade interna** refere-se à confiabilidade dos resultados obtidos pela pesquisa. Para obtê-la é necessário demonstrar que o protocolo foi corretamente seguido e que a análise realizada é apropriada. Este tipo de validade não contempla nenhuma preocupação na generalização dos resultados, mas é o primeiro e essencial passo nesta direção.

A **validade externa** refere-se à amplitude com a qual os resultados poderão ser generalizados e está estreitamente ligada às características do grupo de pacientes incluídos no estudo. Muito frequentemente só é obtida após a repetição do estudo em outras instituições e/ou outros países.

No caso de ensaios clínicos, a agregação dos resultados obtidos em vários estudos é feita através de técnicas estatísticas específicas que receberam a denominação de **meta-análise**.

As perdas de um tipo específico de paciente em um estudo é um motivo frequente de pouca validade externa. Se, no estudo sobre IAM e contraceptivos as mulheres de baixa condição econômica, usuárias de contraceptivos, não tivessem condição de chegar rapidamente ao serviço de urgência, em várias delas o diagnóstico de IAM nem mesmo chegaria a ser firmado, modificando artificialmente as características da associação investigada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaimowicz F. Estudo da prevalência de fatores de risco para doença cardíaca coronariana em uma população de idosos hipertensos de um posto de saúde da periferia de Belo Horizonte. *Jornada de Geriatria e Gerontologia do Cone Sul*, 2, 1992. *Anais da ... Campinas: SBGG*, 1992.
2. Georgotas A, Mccue RE, Friedman E. Response of depressive symptoms to nortriptyline, phenelzine and placebo. *Br J Psychiatry* 151:102-6, 1987.
3. Gregg N. Congenital cataract following german measles in the mother. *Transactions of the Ophthalmological Society of Australia* 111:35-46, 1941
4. Herbst AL et al. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 284:878, 1971.
5. Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol* 37:269, 1976.
6. Shapiro S. et al. Oral contraceptive use in relation to myocardial infarction. *Lancet* 1: 743-47, 1979

# A Identificação Cinecoronariográfica da Lesão do Tronco da Coronária Esquerda é Indicação de Cirurgia de Revascularização de Emergência ou Urgência ?

## Is the Identification of a Lesion in the Left Main Coronary Artery an Indication for an Emergent or Urgent Coronary Artery Bypass Surgery?

Antônio Sérgio Cordeiro da Rocha  
Nazareth de Novaes Rocha  
Rita de Cássia Villela Soares  
Paulo Roberto Dutra da Silva

Coordenação Clínica de Pré e Pós-operatório do Serviço de Cirurgia Cardíaca de Adultos do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência:  
Antônio Sérgio Cordeiro da Rocha  
Rua Roberto Dias Lopes, 220/201  
Rio de Janeiro, RJ, 22010.110  
Brasil

### PALAVRAS-CHAVE

lesão do tronco da coronária esquerda; cinecoronariografia; indicação cirúrgica.

### KEY-WORDS

left main coronary artery disease; coronary angiography; indication of surgery.

### RESUMO

*Objetivo.* Esse estudo tem por objetivo verificar se a identificação da lesão do tronco da coronária esquerda (LTCE) igual ou superior à 50% coloca seus portadores em risco aumentado de eventos coronarianos e justifica a indicação de cirurgia dentro de 30 dias da identificação da lesão.

*Métodos.* Entre novembro de 1993 e agosto de 1996 nós selecionamos todos os pacientes com LTCE e indicação de cirurgia de revascularização. Nós estudamos o grau de obstrução da LTCE, dominância arterial, diâmetros cavitários e fração de encurtamento ventricular esquerdo ao ecocardiograma bidimensional, o motivo da indicação de coronariografia, o intervalo de tempo entre a coronariografia e a cirurgia de revascularização e os eventos coronarianos (insuficiência ventricular esquerda aguda, arritmia ventricular complexa, infarto

agudo do miocárdio, necessidade de cirurgia de emergência ou urgência ou morte cardíaca). Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a indicação de coronariografia: grupo 1, composto por 7 pacientes com angina instável e grupo 2, composto por 49 pacientes com doença isquêmica estável.

*Resultados.* Havia maior número de fumantes ( $p=0,03$ ) no grupo 1. Não houve diferença nas dimensões cavitárias ou na fração de encurtamento ventricular esquerda entre os dois grupos. Também não houve diferença na incidência de lesões proximais das artérias descendente anterior, circunflexa ou coronária direita ou na dominância arterial. A LTCE era, no entanto, mais grave nos pacientes do grupo 1 em relação ao grupo 2 (87% e 72%, respectivamente,  $p=0,01$ ). O intervalo de tempo entre a coronariografia e a cirurgia foi semelhante nos 2 grupos. A incidência de eventos coronarianos foi maior nos pacientes do grupo 1 em relação ao grupo 2 (3 em 7 e 4 em 49,  $p=0,03$ ).

**Conclusão.** Com exceção dos pacientes com angina instável, o diagnóstico da LTCE acima de 50% não indica necessidade imediata de cirurgia de revascularização miocárdica.

## SUMMARY

**Objectives.** This study was conducted to determine whether the diagnosis of left main coronary artery stenosis (LMCAS) greater than 50% increases the risk of coronary events and justifies emergent or urgent coronary artery bypass grafting (CABG).

**Methods.** Between november 1<sup>st</sup>, 1993 and august 31<sup>st</sup>, 1996 we selected all patients with LMCAS and indication for CABG. The severity of LMCAS, coronary artery dominance, echocardiographic cardiac dimensions and left ventricular fractional shortening (LVFS), the indication of coronary angiography, the time interval between the coronary angiography and surgery, and coronary events (acute left ventricular failure, complex ventricular arrhythmias, acute myocardial infarction, the need of emergent or urgent coronary artery bypass grafting and cardiac death) were studied. The patients were classified into two groups according to the indication of coronary angiography: group 1, composed by 7 patients with unstable angina and group 2, composed by 49 patients with stable ischemic myocardial disease.

**Results.** There were more smokers in group 1 than in group 2 ( $p=0,03$ ). The cardiac dimensions and LVFS were similar in both groups. There was no difference in the incidence of proximal left anterior descending artery, circumflex artery, or right coronary artery stenosis or coronary artery dominance between the two groups of patients. The LMCAS, however, was greater in group 1 compared to group 2 (87% and 72%, respectively,  $p=0,01$ ). The time interval between the coronary angiography and surgery was similar in both groups. The incidence of coronary events was greater in patients of group 1 compared to group 2 (3 of 7 and 4 of 49, respectively,  $p=0,03$ ).

**Conclusion.** The diagnosis of LMCAS greater than 50% is not indicative of emergent or urgent coronary artery bypass grafting, except in patients with unstable angina.

## INTRODUÇÃO

As lesões do tronco da coronária esquerda (LTCE) iguais ou superiores a 50% indicam um prognóstico ruim a médio e longo prazo (1,2,3,8,9). Por esse motivo, há consenso na literatura quanto a indicação de cirurgia nesses pacientes (2,3). Esse fato tem levado clínicos e cirurgiões a considerá-la como indicação de cirurgia de revascularização de urgência ou emergência. Entretanto, não há na literatura qualquer indício do porquê desse determinismo, posto que a iden-

tificação da lesão ocorre, muitas vezes, no processo de investigação de doença isquêmica de caráter estável ou assintomático (3,7).

Esse estudo tem por objetivo verificar se a identificação da LTCE igual ou superior à 50% coloca seus portadores em risco aumentado de eventos coronarianos e justifica a indicação de cirurgia dentro de 30 dias da identificação da lesão.

## MÉTODOS

**Seleção dos pacientes: entre Novembro de 1993 e Julho de 1996 nós selecionamos para estudo todos os pacientes portadores de obstrução do tronco da artéria coronária esquerda (LTCE) com indicação de cirurgia de revascularização miocárdica internados no hospital.**

Todos submetem-se à cinecoronariografia pela técnica de Sones (10) ou de Judkins (11) nas incidências adequadas para melhor identificação das lesões coronarianas.

Lesão do tronco da coronária esquerda (LTCE) foi considerada presente quando havia obstrução igual ou superior a 50% da luz da artéria à cinecoronariografia.

Os seguintes dados foram coligidos:

- grau de obstrução da LTCE e dominância arterial coronariana
- diâmetros cavitários e fração de encurtamento ventricular esquerdo ao ecocardiograma uni e bidimensional
- o motivo da indicação de cinecoronariografia, baseado nas informações obtidas dos prontuários e diretamente dos médicos e dos próprios pacientes
- o intervalo de tempo entre a cinecoronariografia e a cirurgia de revascularização miocárdica
- os eventos coronarianos (insuficiência ventricular esquerda aguda, arritmia ventricular complexa, infarto agudo miocárdio e necessidade de cirurgia de emergência ou urgência ou morte cardíaca).

Angina estável foi classificada funcionalmente de acordo com os critérios da Canadian Cardiovascular Society (CCS) (12). Angina instável foi classificada de acordo com os critérios de Braunwald (13). Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a indicação de cinecoronariografia (tabela 3):

**Grupo 1**, composto por 7 pacientes, todos homens com média de idade de  $60 \pm 4,4$  anos - cuja indicação foi a angina instável

**Grupo 2**, composto por 49 pacientes, 33 homens e 16 mulheres, com média de idade de  $61 \pm 10$  anos, cuja indicação foi:

- decisão do médico assistente (incluía 6 pacientes com IAM que não apresentavam isquemia espontânea ou provocada por teste não invasivo)

- classe funcional igual ou superior a II da CCS (12)
- teste de esforço positivo
- disfunção ventricular esquerda (fração de encurtamento ventricular esquerda, aferido pelo ecocardiograma, menor que 25%)
- investigação pós-parada cardiorespiratória

**Estudo estatístico:** no estudo estatístico foi empregado o teste t bicaudal de Student na comparação das médias das variáveis contínuas, o teste do Quiquadrado bicaudal ou o teste exato de Fisher bicaudal para comparação de proporções e correlação linear de Pearson quando necessário. Os valores de  $p \leq 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

Os dados referentes a idade, sexo e os fatores de risco nos dois grupos de pacientes podem ser observados na tabela 1. Houve uma tendência a maior número de pacientes do sexo masculino no grupo 1 ( $p=0,08$ ). O hábito de fumar foi mais frequente no grupo 1 ( $p=0,03$ ).

**Os achados ecocardiográficos e cineangiocardiográficos são apresentados na tabela 2. Observa-se que os pacientes do grupo 1 apresentavam LTCE mais grave que os do grupo 2 (87% e 72%, respectivamente,  $p=0,01$ ). Não houve diferença significativa na incidência de lesão proximal na artéria descendente anterior, artéria circunflexa ou artéria coronária direita entre os dois grupos.**

A tabela 3 sumaria as indicações para cinecoronariografia e os eventos coronarianos nos dois grupos de pacientes. Não há diferença entre os grupos com relação ao intervalo de tempo entre a cinecoronariografia e a realização da cirurgia. A incidência de eventos coronarianos, no entanto, foi maior nos pacientes com angina instável (3 em 7 no grupo 1 e 4 em 49 no grupo 2,  $p < 0,03$ ). Três pacientes do

Tabela 1

Idade, sexo e fatores de risco nos dois grupos de pacientes

	grupo 1 (n=7)	grupo 2 (n=49)	p
idade(anos)	60±4,4	61±10	0,79
sexo ( M / F )	7 / 0	30 / 15	0,08
Dislipidemia	6	38	0,21
fumo	7	26	0,03
hipertensão	3	29	0,69
diabetes	0	10	0,33
história familiar	5	27	0,68
dvp	3	21	1,00
dcv	1	7	1,00
insuficiência renal	0	1	1,00

dvp significa doença vascular periférica; dcv, doença cérebro-vascular.

grupo 1 apresentaram infarto agudo do miocárdio(IAM) com onda q, sendo 1 fatal, enquanto, 4 pacientes do grupo 2 apresentaram IAM não fatal, sendo 1 sem onda q.

## DISCUSSÃO

Desde a primeira descrição clínica feita por James Herrick, em 1912, sobre os achados anatomo-patológicos de um paciente que faleceu após infarto agudo do miocárdio devido à trombose do tronco da coronária esquerda, que essa lesão constitui um capítulo a parte na doença arterial coronariana (DAC) (2). As LTCE iguais ou superiores a 50% constituem cerca de aproximadamente 5 a 10% dos casos de DAC submetidos à cinecoronariografia (1-3,7) e em função do prognóstico ruim, quando tratadas medicamente, são indicativas de cirurgia de revascularização, independente do quadro clínico dos pacientes (2,3,7,8). No entanto, alguns pontos permanecem obscuros quanto a real história natural dessa doença, cujo prognóstico dependeria também da gravidade da obstrução, da função ventricular e das lesões associadas em outras artérias coronárias (1,2,4,9,14).

A morbidade e a mortalidade dessa doença, no momento da realização e nas primeiras horas após a cinecoronariografia (5,15,16), decresceu muito nos últimos anos, mas permanece elevada em comparação às lesões em outras artérias coronarianas (15). Passadas essas primeiras horas após a cinecoronariografia, há pouco conhecimento sobre o risco imediato de tais lesões, pois muitos pacientes

Tabela 2

Achados eletrocardiográficos, ecocardiográficos e cinecoronariográficos

	grupo 1(n=7)	grupo 2(n=49)	p
ecocardiograma			
AE (mm)	37±6	35±5	0,39
DDVE (mm)	54±7	52±8	0,56
DSVE (mm)	37±10	37±8	0,91
FEC ( % )	31±14	30±8	0,68
cinecoronariografia			
obstrução LTCE (%)	87±12	72±15	0,01
DA proximal	4	25	1,00
CX proximal	3	18	1,00
CD proximal	2	19	1,00
CE dominante	0	6	1,00

AE significa diâmetro do átrio esquerdo; DDVE, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEC, fração de encurtamento dos diâmetros do ventrículo esquerdo; DA, artéria descendente anterior; CX, artéria circunflexa; CD, artéria coronária direita; CE, coronária esquerda.

tem a LTCE identificada no curso de investigação de quadros estáveis de DAC (tabela 3).

Ko et al (5) estudando os fatores envolvidos com a mortalidade de pacientes com LTCE, entre a cinecoronariografia e a cirurgia, verificaram que a classe funcional e a presença de lesão na artéria circunflexa estavam envolvidos com maior risco de morte nesse intervalo de tempo. Não encontramos correlação entre a classe funcional dos pacientes ou a presença de lesão na artéria circunflexa com maior incidência de eventos coronarianos.

No nosso estudo a incidência de eventos coronarianos, após a identificação da LTCE, foi maior nos pacientes cuja indicação para cinecoronariografia foi a angina instável (tabela 3). Não houve correlação entre a classe funcional dos pacientes estáveis, a função ventricular esquerda ou lesões em outras artérias coronarianas e o risco de eventos coronarianos. No entanto, a gravidade da obstrução da LTCE foi maior no grupo instável (grupo 1) que no estável (grupo 2).

Com a finalidade de ratificar a indicação eletiva de cirurgia nos pacientes com LTCE e doença miocárdica isquêmica estável, nós comparamos a incidência de eventos coronarianos, em 30 dias após a realização da cinecoronariografia, com a incidência desses eventos pelo mesmo período após a cirurgia de revascularização miocárdica realizada no serviço de cirurgia cardíaca do hospital (17). Verificamos que a incidência de eventos de 4% nos pacientes do grupo 2 (tabela 3) é inferior à incidência de eventos de 13,2% (infarto agudo do miocárdio, insuficiência ventricular esquerda aguda ou morte) nos pacientes operados.

Portanto, baseados nesse estudo podemos dizer que o elo entre a LTCE e morte iminente, que esta-

beleceu a corrente em prol da cirurgia de revascularização miocárdica de urgência ou emergência nos pacientes com doença isquêmica estável, carece de base científica.

**Implicações clínicas:** nos pacientes portadores de LTCE acima de 50% e doença isquêmica miocárdica estável, a incidência de eventos coronarianos é baixa (4%) e menor que a observada após a cirurgia de revascularização miocárdica (13,2%), justificando, desse modo, a indicação cirúrgica eletiva e não de urgência ou emergência.

**Conclusão:** com exceção dos pacientes com angina instável, o diagnóstico da LTCE acima de 50% não indica necessidade imediata de cirurgia de revascularização miocárdica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Takaro T, Heltgren HN, Lipton MJ, Detre KM and participants in the study group. The VA Cooperative Randomized Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease. II. Subgroup with significant left main disease. *Circulation* 1976;54(supl III): III107-117.
2. Takaro T, Pifarre R, Fish R. Left main coronary artery disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1985; 28:229-234.
3. Cohen M, Gorlin R. Main left coronary artery disease. Clinical experience from 1964-1974. *Circulation* 1975; 52: 275-285.
4. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corhy SD, Schaff H, Taylor HÁ, Chaitman BR, for the CASS investigators. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995; 91:2325-2334.
5. Ko JK, Nishimura RA, Holmes DR, Bailey KR. Predictors of early mortality in patients with angiographically documented left main coronary artery disease. *Cathet. Cardiovasc. Diag.* 1991; 24:84-87.
6. The VA Coronary Artery Bypass Cooperative Study Group. Eighteen-years follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of coronary artery bypass surgery for stable angina. *Circulation* 1992; 86:121-130.
7. Taylor HÁ, Deumite J, Chaitman B, Davis KB, Rogers WJ. Assymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1989; 79:1171-1179.

Tabela 3

Indicação para cinecoronariografia, intervalo de tempo entre a cinecoronariografia e a cirurgia e incidência de eventos coronarianos na população estudada com LTCE

Indicação	Grupo 1(n=6)	Grupo 2(n=49)	p
angina instável	7		
classe funcional inadequada*		10	
teste de esforço positivo		20	
médico**		15	
disfunção ventricular esquerda		3	
pós-parada cardiorespiratória		1	
tempo entre a coronariografia e a cirurgia (dias)	47±26	68±66	0,41
eventos coronarianos	3	4	0,03

\* classe funcional incompatível à medicação anti-isquêmica empregada

\*\*decisão do médico assistente, independentemente do quadro clínico ou classe funcional do paciente

8. Conley MJ, Ely RL, Kisslo J, Lee KL, McNeer FM, Rosati RA. The prognostic spectrum of left main stenosis. Circulation 1979; 57:947-952.
9. Chaitman B, Fisher LD, Bourassa MG, David K, Rogers WJ, Maynard C, Tyras DM, Berger RL, Judkins MP, Ringqvist I, Mock MB, Killip T and participants CASS medical centers. Effect of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease. Report of the collaborative study in Coronary Artery Surgery (CASS). Am. J. Cardiol. 1981; 48:765-777.
10. Sones Jr FM, Shirley E. Cinecoronary arteriography. Mod. Concepts Cardiovasc Dis. 1962; 31:735-738.
11. Judkins MP. Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technic. Radiology 1967; 89:815-824.
12. Campeau L. Grading of angina pectoris (letter). Circulation 1976; 54:522-523.
13. Braunwald E. Unstable angina: a classification. Circulation 1989; 80:410-414.
14. Hueb W, Bellotti, Ramires JAF, da Luz PL, Pileggi F. Two to Eight-year survival rates in patients who refused coronary artery bypass grafting. Am. J. Cardiology 1989; 63:155-159
15. Pereira VJ, Carvalho ACC, Alves CMR, Resende ES, Souza JAM, Herrmann JL. Complicações do estudo cinecoronariográfico em portadores de lesão de tronco da artéria coronária esquerda. Revista Brasileira Cardiologia Invasiva 1996; 4:24-27.
16. Gordon RP, Abrams C, Gash AK, Carabello BA. Percatheterization risk factors in left main coronary artery stenosis. Am. J. Cardiol. 1987; 59:1083-1083.
17. Garcia C, Rocha AS, Rocha N, Scherr C, Coimbra M, Vieira S, Santos CA, Villela R, Ferreira M, Dutra P, Sekeff J. Cirurgia de revascularização miocárdica na lesão do tronco da coronária esquerda em pacientes acima de 65 anos de idade. Arq. Brasil. Cardiologia 1995;64:217-220.

# A Sub-utilização da Terapia Trombolítica na Cidade do Rio de Janeiro. Buscando as Causas.

## The Under Utilization of the Thrombolytic Therapy in the City of Rio de Janeiro. In Pursuit of the Causes.

Antonio L. S. Brasileiro, Denise S. Paris, Heloisa P. Ramalho, Aurora F.G. Castro

Hospital de Cardiologia de Laranjeiras - Ministério da Saúde

Endereço para Correspondência:  
Dr. Antonio Luiz S. Brasileiro  
Largo do Machado, 29/707 - Catete - Cep 22221-020  
- Rio de Janeiro

Recebido em: 20.11.96  
Aceito em : 27.01.97

### RESUMO

**Objetivos:** Este estudo teve como objetivo detectar em quais pontos do trajeto dor-trombolítico estão ocorrendo entraves para a realização da terapia trombolítica (TT), no tratamento dos pacientes acometidos por um infarto agudo do miocárdio (IAM), na cidade do Rio de Janeiro. A detecção destas causas poderá ser o primeiro passo para se idealizar estratégias que visem reduzir a sub-utilização da TT em nosso meio.

**Métodos:** Foram entrevistados 68 pacientes consecutivos internados com diagnóstico de IAM na Unidade Coronária e na Unidade Intermediária do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras (HCL), no período entre julho e dezembro de 1995. Foi usado o termo Delta 1 para caracterizar o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a chegada ao local do primeiro atendimento e Delta 2, o tempo decorrido entre a chegada ao local do primeiro atendimento e o efetivo atendimento médico. Foram utilizados os teste do Chi-quadrado e da probabilidade exata de Fischer na análise estatística.

**Resultados:** O Delta 1 foi menor do que 60 minutos em 24 casos (35.3%). Em 56 casos (82.4%,  $p < 0,001$ ), o Delta 1 foi menor do que 6 horas. Em apenas 3 casos (4.4%) o Delta 1 foi acima de 12 horas. O Delta 2 foi menor do que 15 minutos, em 51 casos (75%,  $p < 0,001$ ). O serviço público foi o local do primeiro atendimento em 33 (68%,  $p < 0,05$ ) dos casos.

**Conclusão:** O estudo sugere que, embora apenas uma minoria tenha chegado ao médico dentro da janela de tempo ideal (60 minutos), a maioria chegou em tempo de se beneficiar da TT. Assim, as principais causas da sub-utilização da TT no tratamento do paciente com IAM, na cidade do Rio de Janeiro, não parecem estar localizadas nas etapas iniciais, mas após o momento em que se inicia o atendimento médico.

**Conclusão:** O estudo sugere que, embora apenas uma minoria tenha chegado ao médico dentro da janela de tempo ideal (60 minutos), a maioria chegou em tempo de se beneficiar da TT. Assim, as principais causas da sub-utilização da TT no tratamento do paciente com IAM, na cidade do Rio de Janeiro, não parecem estar localizadas nas etapas iniciais, mas após o momento em que se inicia o atendimento médico.

### PALAVRAS-CHAVE

infarto agudo do miocárdio, trombólise, sub-utilização.

## SUMMARY

**Purpose:** This study was designed to evaluate the possible causes of the under-utilization of the thrombolytic therapy (TT) in the treatment of the patient suffering with an acute myocardial infarction (AMI) in the city of Rio de Janeiro. The detection of these causes will be the first step to correct the under utilization of the TT in our situation.

**Methods:** Interviews were conducted with 68 consecutive patients that entered with AMI in Coronary Care Unit and in Intermediary Care Unit of the Hospital de Cardiologia de Laranjeiras (HCL) in the period between July and December, 1995. The time between the beginning of the symptoms and the moment that the patient arrived into the place that he chose to receive medical care was named Delta 1. The time between that moment and the beginning of the effective first medical care was named Delta 2. It was used the Chi-square test and the Fischer's exact probability test in statistical analysis.

**Results:** Delta 1 was less than 60 minutes in 24 cases (35.3%). In 56 cases (82.4%,  $p < 0.001$ ) Delta 1 was less than 6 hours. Just in 3 cases (4.4%) it was more than 12 hours. Delta 2 was less than 15' in 51 (75%,  $p < 0.001$ ) of the cases. In 33 of the cases (68%,  $p < 0.05$ ) of the cases the first care has occurred in the public health care system.

**Conclusion:** This study suggests that in spite of just the smaller part of the patients got the physician within the ideal time (60 minutes) most of them did it in appropriate time to receive the benefits of the TT. Then, the main causes of the under utilization of this kind of therapy in the city of Rio de Janeiro aren't to be found in the inicial steps, but, after the beginning of the medical care.

## KEY-WORDS

acute myocardial infarction, thrombolysis, under utilization.

## INTRODUÇÃO

Desde o estudo pioneiro de Reimer (1), publicado em 1977, pesquisadores em todo o mundo passaram a procurar uma maneira rápida, eficiente e segura de se conseguir reperfundir o miocárdio em risco após um IAM. Este estudo mostrava que a necrose miocárdica avançava como uma onda desde o endocárdio em direção ao epicárdio ("the wave-front phenomenon") e que este fenômeno demorava algumas horas para se completar.

Assim sendo, qualquer procedimento que conseguisse desobstruir a artéria coronária "antes que a onda terminasse" poderia salvar uma parte deste miocárdio

em risco. Esta parte seria tanto maior quanto mais rapidamente a reperfusão ocorresse.

Vários grandes estudos (2-4) envolvendo o uso de agentes trombolíticos comprovaram, em humanos, os achados de Reimer e, em função dos resultados encontrados, existe agora um consenso universal sobre os grandes benefícios que a TT traz para o paciente portador de IAM quando tratado dentro das primeiras 6 horas do início do quadro. Os estudos LATE (5) e EMERAS (6) sugeriram que poderiam ocorrer benefícios até mesmo entre a sexta e a décima segunda hora. O estudo GISSI (2) demonstrou, consistentemente, que os pacientes tratados dentro da primeira hora tinham a mortalidade reduzida em até 50%. A mortalidade, seja a curto ou a médio e longo prazos, está na razão direta da quantidade de músculo que é afetada pelo IAM (7,8), ou ainda do grau de disfunção ventricular que esta perda muscular irá provocar. Em um levantamento recente (apresentado no XIII Congresso da SOCERJ, em maio último e no recente Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia, em Salvador), realizado em nosso Serviço, demonstramos que a simples presença de disfunção ventricular esquerda na fase aguda do IAM aumentou a mortalidade em 7.6 vezes e quando esta disfunção ocorreu dentro das primeiras 24 horas, a mortalidade aumentou em 9.5 vezes.

É evidente, então, que a grande redução na mortalidade observada com o uso da TT esteja também na razão direta da quantidade de músculo que foi poupada pela reperfusão (9-12) e esta também está na razão direta do tempo decorrido entre o momento do infarto e a restauração do fluxo de sangue. Esta é, sem dúvida, a causa da espetacular redução na mortalidade encontrada naqueles estudos. Na verdade, não apenas a TT, mas qualquer procedimento que obtenha retorno ao fluxo coronariano, seja por angioplastia, seja por cirurgia de revascularização, alcançará resultados semelhantes. Deste modo, o tratamento atual do IAM passa, obrigatoriamente, pela realização de alguma medida que objetive a restauração do fluxo. Não só em nosso meio, mas em todo o mundo, a medida mais utilizada, por razões óbvias, é a TT.

Sabe-se, porém, que apenas uma pequena parcela dos pacientes é tratada dentro do prazo ideal de 1 hora. No estudo TIMI II (13) apenas 3% dos pacientes que receberam TT sofreram-no dentro da primeira hora. No GUSTO (4) apenas 2.6% e no GISSI 2 apenas 10.9%.

Um número bem maior de pacientes chega dentro das primeiras 6 horas, porém, também nesta janela de tempo, é flagrante a sub-utilização. Na Figura 1 vemos os resultados do conhecido estudo de Muller (14) sobre a sub-utilização da TT, mostrando que apenas 20% dos pacientes com IAM haviam recebido TT. Nos EUA, por iniciativa do National Heart, Lung, and Blood Institute, foi criado, em 1991, o National Heart

FIGURA 1

## A Sub-utilização dos Trombolíticos no IAM



Muller e col. *Annals of Internal Medicine*, 1990

Attack Alert Program (NHAAP) (15) com a finalidade de identificar e corrigir as causas da sub-utilização da TT. Participam deste programa 39 entidades, entre as quais a Cruz Vermelha Americana, a Associação Internacional dos Chefes dos Bombeiros, a Academia Americana dos Médicos de Família, a Administração Nacional de Segurança do Trânsito, além de todas as principais sociedades médicas daquele país. Toda esta preocupação se justifica pelo simples, porém importantíssimo fato, de que aumentar a utilização da TT significa salvar vidas. Num grande centro urbano como a cidade do Rio de Janeiro, isto significa milhares de vidas a mais salvas em cada ano.

Sem dúvida, as causas da sub-utilização devem variar em função de inúmeros fatores locais (retardo na chegada ao socorro médico, qualidade da assistência médica, etc), pois cada centro urbano tem peculiaridades próprias. É importante, então, que cada região detecte onde estão localizados os seus problemas para que possam ser tomadas as providências adequadas. De um "diagnóstico" correto dependerá o "tratamento" adequado.

Há entre os cardiologistas da cidade do Rio de Janeiro uma crença generalizada de que a principal causa de sub-utilização da TT, em nosso meio, se deve ao baixo percentual de pacientes que chega ao médico dentro das primeiras 6 horas e que isto seria devido à pouca conscientização da população e à pouca agilidade da burocracia que antecede o atendimento. No estudo de Muller, anteriormente citado, este percentual foi de 30%. Não havia até este momento nenhuma informação sobre a situação da cidade do Rio de Janeiro.

Este estudo foi então idealizado para encontrar as respostas que, numa segunda fase, permitirão a criação de estratégias que permitam minimizar o proble-

ma da sub-utilização da TT em nosso meio. Seus resultados foram apresentados no XIII Congresso da SOCERJ (Rio de Janeiro, maio de 1996) e também no LII Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Salvador, setembro de 1996) e são agora publicados.

## MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo de 68 pacientes consecutivos internados com o diagnóstico de IAM na Unidade Coronária e na Unidade Intermediária do HCL, no período de julho a dezembro de 1995. Cinquenta e quatro (79.4%) pacientes eram do sexo masculino e 14 (20.6%) do sexo feminino. A idade variou entre 39 e 80 anos (média  $59 \pm 9.3$ ).

Os pacientes eram entrevistados pelos médicos participantes do estudo (o mais precocemente que a situação permitisse), os quais preenchiam um formulário, em que constavam as seguintes perguntas:

- 1) Qual foi o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a chegada ao local do primeiro atendimento?
- 2) Qual foi o tempo decorrido entre a chegada ao local do atendimento e o efetivo atendimento?
- 3) Qual foi o local do primeiro atendimento?

A pergunta 1 visava detectar o retardo do paciente não só em *decidir* procurar socorro médico, mas também no deslocamento até o local do primeiro atendimento. Este intervalo de tempo foi denominado Delta 1 tendo sido consideradas 6 faixas de tempo, a saber: < 1 hora, entre 1 e 3 horas, entre 3 e 6 horas, entre 6 e 12 horas, entre 12 e 24 horas e mais de 24 horas.

A perguntas 2 visava analisar qual o papel da burocracia *como um entrave ao atendimento* a estes pacientes. A este intervalo de tempo denominamos Delta 2, tendo sido consideradas 5 faixas de tempo, a saber: < 15 minutos, entre 15 e 30 minutos, entre 30 e 60 minutos, entre 60 e 120 minutos e > 120 minutos.

A pergunta 3 tinha por objetivo avaliar se o Delta 2 variava entre os diferentes locais de atendimento. Quanto ao local do primeiro atendimento os pacientes foram agrupados em 5 possibilidades: postos de atendimento médico (PAM), hospitais públicos (incluindo-se aqui os pacientes que tiveram seu primeiro atendimento realizado no próprio HCL), hospitais privados, consultório médico e, finalmente, pacientes atendidos em sua residência por algum serviço de emergência domiciliar.

Era deixado claro para os pacientes que as perguntas se referiam ao seu *primeiro atendimento médico* e não ao atendimento recebido após sua chegada ao HCL, a não ser que o primeiro atendimento tenha sido realizado no próprio HCL.

TABELA I

Delta 1	< 1 h	1 - 3 h	3 - 6 h	6 - 12h	12 - 24h	> 24h
n° de	24	18	14	9	2	1
pacientes	35.3%	26.5%	20.6%	13.2%	2.9%	1.5%

Somente foram incluídos pacientes lúcidos e orientados e cujas informações fossem consideradas suficientemente confiáveis.

## RESULTADOS

A Tabela I mostra os resultados encontrados para o Delta 1. A Figura 2 mostra a distribuição em gráfico. Vinte e quatro (35.3%) pacientes chegaram dentro da primeira hora. Apenas 3 (4.4%) chegaram com Delta 1 maior que 12 horas. A Tabela II mostra que 56 (82.4%,  $p < 0,001$ ) pacientes chegaram ao local do atendimento dentro das primeiras 6 horas após o início dos sintomas (Delta 1 < 6 h). A Figura 3 mostra isto em gráfico.

O local do primeiro atendimento está demonstrado na Tabela III e na Figura 4. No grupo de pacientes deste estudo a rede pública (Hospitais Públicos + PAMs) foi responsável pela maior parte dos primeiros atendimentos (68%,  $p < 0,05$ ).

A Tabela IV mostra os resultados do Delta 2 para cada local de atendimento e globalmente. A Figura 5 mostra a distribuição do Delta 2. Houve diferenças importantes quando se analisou cada local de atendimento separadamente, mas na análise global o Delta 2 foi menor que 15' em 75.1% ( $p < 0,001$ ) dos casos.

## DISCUSSÃO

Não houve neste estudo nenhuma preocupação em saber se os pacientes haviam ou não recebido a TT.

TABELA II

Delta 1	< 6 h	> 6 h
Pacientes	56 (82.4%)	12 (17.6%)

O "end-point" do estudo era saber *se eles chegaram ou não a tempo de recebê-la*. Até porque a sub-utilização da TT na cidade do Rio de Janeiro já foi fartamente demonstrada em vários levantamentos estatísticos (inclusive de nosso Serviço), nos últimos congressos da SOCERJ.

O objetivo principal deste estudo foi, então, encontrar a resposta para uma única, porém importantíssima questão:

As principais causas da sub-utilização da terapia trombolítica na cidade do Rio de Janeiro estão *antes* ou *após* a chegada do paciente ao médico?

Sem esta simples resposta não há qualquer possibilidade de se definir estratégias sérias que visem atacar o grave problema da sub-utilização da TT em nossa cidade.

Antes de mais nada temos que analisar se os pacientes estudados formaram uma amostra representativa da população alvo, ou seja, *os pacientes que são acometidos por um IAM na cidade do Rio de Janeiro*. Nesta cidade o paciente infartado tem as seguintes possibilidades de atendimento: em um Posto de Atendimento Médico (PAM-rede pública), em um hospital da rede pública, em um hospital da rede privada, em um consultório médico ou ainda através de um serviço de atendimento domiciliar de urgência.

O HCL, por ser o único hospital público de referência em cardiologia da cidade, recebe para internação pacientes que tiveram seu primeiro atendimento realizado nos mais variados serviços de emergência da cidade. É incontestável que os pacientes que são encaminhados

FIGURA 2

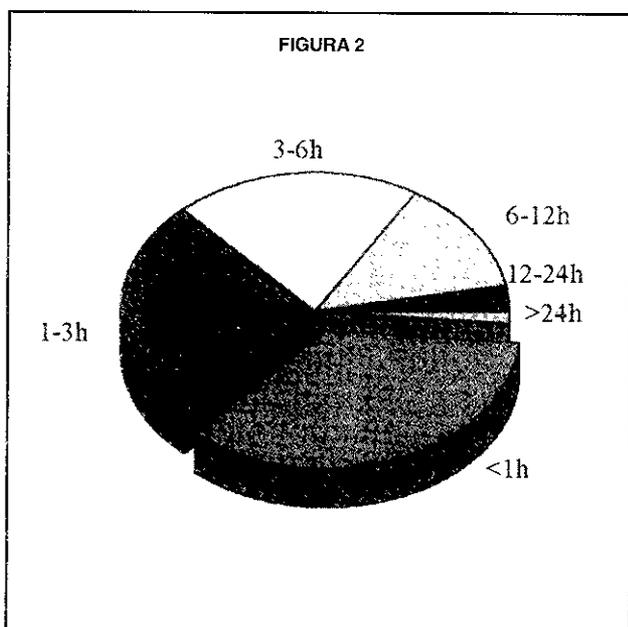


FIGURA 3

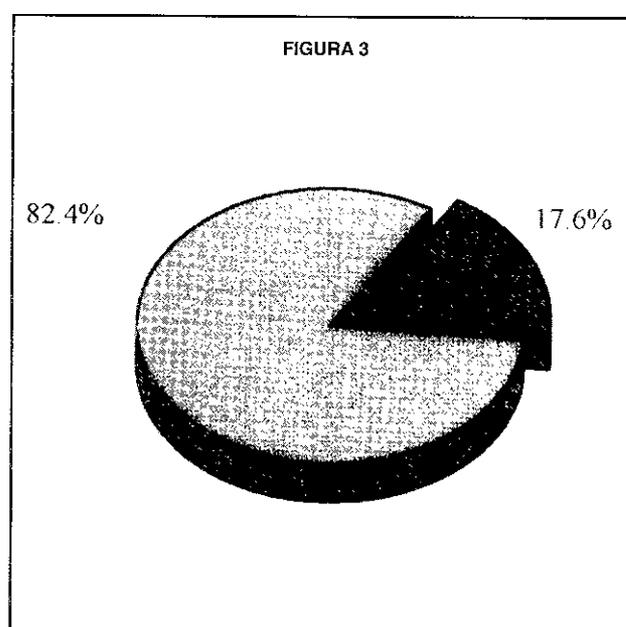


TABELA III

Local	Hospitais Públicos	PAM	Rede Privada	Consultório Médico	Residência
Pacientes	34 (50%)	12 (17.7%)	17 (25%)	4 (5.9%)	1 (1.4%)

dos para internação neste hospital pertençam, em sua maioria, às classes C e D. Achamos, entretanto, que este fato não se constituiu em um viés de seleção, uma vez que a maior parte da população desta cidade faz parte daquelas classes. Assim, este grupo provavelmente se constituiu em uma amostra representativa. Vários estudos<sup>16-18</sup> comprovaram a importância do uso pré-hospitalar da TT, porém esta medida não traz benefícios para a maior parte da população da cidade do Rio de Janeiro que, ao contrário do que ocorre nos EUA, dificilmente tem acesso a este tipo de atendimento. O fato de apenas um dos paciente de nosso estudo ter tido seu primeiro atendimento realizado em residência é um reflexo disto.

## ANÁLISE DOS RESULTADOS PARA O DELTA 1

Vários fatores podem influenciar o Delta 1. Os principais estão enumerados no Quadro I.

QUADRO I

O Delta 1 depende de:

- intensidade dos sintomas
- grau de esclarecimento (conscientização do paciente)
- possibilidade de transporte
- condições de segurança para o deslocamento

FIGURA 4

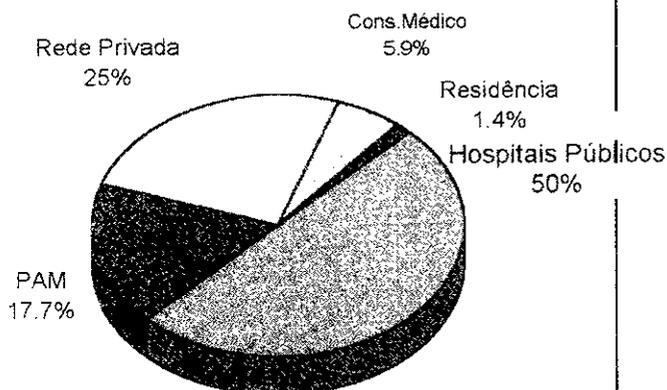


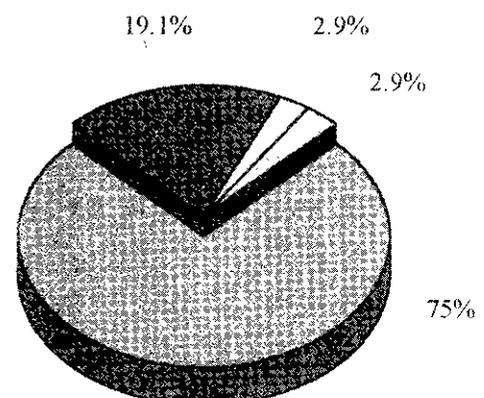
TABELA IV

Delta 2	< 15'	15-30'	30-60'	60-120'	> 120'
Hospitais Públicos	26(74.3%)	9	0	0	0
Residência	1	0	0	0	0
PAM	7(63.3%)	3	0	1	0
Rede privada	15(88.2%)	0	1	1	0
Consultório	2(50%)	1	1	0	0
TOTAL	51 (75%)	13 (19.1%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0

Na cidade do Rio de Janeiro, como em outros grandes centros urbanos do Brasil, os três últimos devem ter um peso muito grande, porém a análise destes fatores não fez parte do escopo deste estudo.

Os resultados encontrados para o Delta 1 foram surpreendentes, qualquer que seja a análise realizada. Para uma megacidade como o Rio de Janeiro achamos que foi excepcional o fato de 35.3% dos pacientes chegarem dentro dos primeiros 60 minutos. Igualmente surpreendente foi a constatação de que 82.4% ( $p < 0,001$ ) destes pacientes chegaram ao local do socorro médico dentro das primeiras 6 horas e quase todos os pacientes (95.6%) chegaram ainda em tempo de receber possíveis benefícios da TT. Estes resultados sugerem que, apesar da propalada falta de conscientização da maior parte da população, das dificuldades de transporte e dos riscos para a segurança que estes deslocamentos freqüentemente representam, os pacientes procuraram socorro médico dentro de um prazo que, *apesar de não ser o ideal*, foi suficientemente curto para proporcionar benefícios para a grande maioria deles. Estes resultados provavelmente podem ser extrapolados para outras cidades de grande porte deste país.

FIGURA 5



## ANÁLISE DOS RESULTADOS PARA O DELTA 2

Assim que o paciente chega ao local do atendimento tem início o Delta 2 que é o tempo decorrido entre a chegada ao local do atendimento e o efetivo atendimento. Este tempo dependerá dos fatores mostrados no Quadro II.

### QUADRO II

O Delta 2 depende de:

- burocracia que antecede o atendimento
- disponibilidade de médicos para realizar o atendimento

Aqui também o resultado foi surpreendente, pois a grande maioria dos pacientes (75%,  $p < 0,001$ ) foi atendida em menos de 15'. Considerando, separadamente, o Delta 2 para cada local de atendimento, vemos que o mesmo foi mais rápido nos hospitais particulares (88.2% em 15') e mais demorado nos PAMs (63.6% em 15') e nos hospitais públicos (64.2% em 15'). Este tempo de atendimento mais prolongado na rede pública se deve, provavelmente, ao maior volume de atendimentos. De qualquer modo a performance destes locais de atendimento foi bem superior ao que se esperava encontrar, baseado nas informações constantemente divulgadas pela mídia. Em resumo, o Delta 2 apesar de globalmente satisfatório, pode ser melhorado na rede pública.

## CONCLUSÕES

Este estudo sugere que a sub-utilização da TT na cidade do Rio de Janeiro não tem como causas principais o retardo na chegada do paciente ao hospital nem o tempo que o paciente gasta para vencer a burocracia e receber o atendimento médico, embora estes fatores sejam freqüentemente apontados como os mais importantes.

O estudo, portanto, sugere que as principais causas da sub-utilização da TT estão, obrigatoriamente, localizadas nas etapas posteriores à chegada do paciente ao médico.

É preciso que seja iniciado um estudo para investigar os motivos pelos quais os pacientes não estão recebendo a TT nas Emergências, apesar de chegarem ao médico, em sua maioria, dentro das primeiras seis horas e em quase sua totalidade dentro das primeiras 12 horas. Podemos também concluir que de nada valerá investir em custosas campanhas de esclarecimento da população se as causas mais importantes de retardo não forem corrigidas previamente.

Outra conclusão importante é a de que a rede pública teve uma importante participação no atendimento inicial dos pacientes deste estudo (68%  $p < 0.05$ ). Por isso mesmo, o Delta 2, nestes locais, embora surpreendentemente curto, precisa ser melhorado.

Esta constatação confirma a necessidade de se exigir das autoridades responsáveis pela saúde pública desta cidade um maior esforço para desempenhar bem o papel que lhes cabe neste desafio de salvar mais vidas.

## COMENTÁRIOS FINAIS

As conclusões deste estudo trazem importantes subsídios para o encontro de soluções para o grave problema da sub-utilização da TT em nosso meio. Em nossa opinião a SOCERJ deverá ter um papel fundamental em traçar estratégias, seja em projetos de conscientização das equipes médicas para a altamente favorável relação RISCO/BENEFÍCIO da TT, mesmo em locais cujas condições não sejam as ideais, seja em projetos de sensibilização das autoridades responsáveis pela saúde pública deste Estado, para a necessidade de viabilizar uma maior rapidez no diagnóstico do IAM assim como o acesso à droga.

## AGRADECIMENTO

Nosso agradecimento ao Professor Jamil Rachid pelo inestimável auxílio na análise estatística deste estudo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death: myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977;56(5):786-94.
2. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi Nell'Infarto Miocardico (GISSI). Efficacy of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; i:397-402.
3. ISIS-2 ( Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirine, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; ii: 349-60.
4. The GUSTO Angiographic Investigators (1993). The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival, after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*; 329: 1615-22.

5. LATE Study Group. Late assesment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:759-66.
6. EMERAS (Estudio Multicêntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group *The Lancet* 1993;342(8874):767-72.
7. Moss AJ, Benhorin J. Prognosis and management after a first myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;322(11):743-53.
8. The Multicenter Posinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309(6):331-6.
9. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, Einsenberg M, (for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Project Group). Prehospital-initiated vs hospital initiated thrombolytic therapy: the Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993;270(10):1211-6.
10. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infact size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival: should the paradigm be expanded [editorial]? *Circulation* 1989;79(2):441-4.
11. Callif RM, Topol EJ, Gersh BJ. From myocardial salvage to patient salvage in acute myocardial infarction: the role of reperfusion therapy [editorial review]. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(5):1382-8.
12. Koren G, Weiss AT, Hasin Y, Appelbaum D, Welber S, Rozenman Y, Lotan C, Mosseri M, Sapoznikov D, Luria MH, et al. Prevention of myocardial damage in acute myocardial ischemia by early treatment with intravenous streptokinase. *N Engl J Med* 1985;313(22):1384-9.
13. The Thromboysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II trial. *N Eng J Med* 1989;320(10):618-27.
14. Muller et al. Selection of patients with acute myocardial infarction for thrombolytic therapy. *Ann Int Med.* 1990;113:949-58.
15. National Heart Attack Alert Program Coordinating Committee 60 Minutes to Treatment Working Group. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart and Lung and Blood Institute. NIH Publication No 93-3278, September 1993.
16. GREAT Group. Feasibility, safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practioners. *Br Med J* 1992; 305:548-553.
17. 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 Delta T? *Arq Bras Cardiol* 1992;59(supl II):111.
18. EMIP Group. Pre-hospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:383-89.

# Estreptoquinase na Trombose de Bio-prótese em Posição Mitral

Munir Murad, Augusto C. A. Neno, Nestor A Charris Garcia  
Hospital São Vicente de Paulo. Rio de Janeiro

Homem de 52 anos, com uma segunda bio-prótese, em posição mitral, desenvolveu recentemente, fibrilação atrial permanente. Num eco-trns-esofágico (ETE) de rotina, para cardioversão elétrica, foi encontrada uma massa no átrio esquerdo (AE). o quadro clínico não apoiava o diagnóstico de endocardite infecciosa. Após heparinização plena, o paciente foi submetido à estreptoquinase (750000 unidades iniciais seguidas de infusão de 100000 un/hora). Novo ETE, após 24 horas, mostrou redução do trombo e a infusão, na mesma dose, foi prorrogada por mais 48 horas. Após 72 horas de infusão, um terceiro ETE mostrou dissolução do trombo (Tr). Uma regurgitação mitral moderada trans-valvar, anteriormente existente, sofreu nítida redução pós trombólise. Após curto período de heparinização e a introdução de cumarínico, o paciente recebeu alta hospitalar. Não houve complicação hemorrágica.

Figura 1 - Pré trombólise - A e B: Imagens do trombo em átrio esquerdo (AE). C: Imagem de trombo (Tr) através da bio-prótese, em ventrículo esquerdo (VE). D: Contraste espontâneo em AE.

Figura 2 - A e C - 24 horas após início da infusão da estreptoquinase. B e D - 72 horas após. A: Trombo em AE. C: Trombo em VE. Redução do tamanho do trombo. B: Prótese sem trombo em sístole. D: idem em diástole.

figura 3 - Insuficiência Miral. A: Pré-trombólise. B: Pós trombólise.

Figura 1

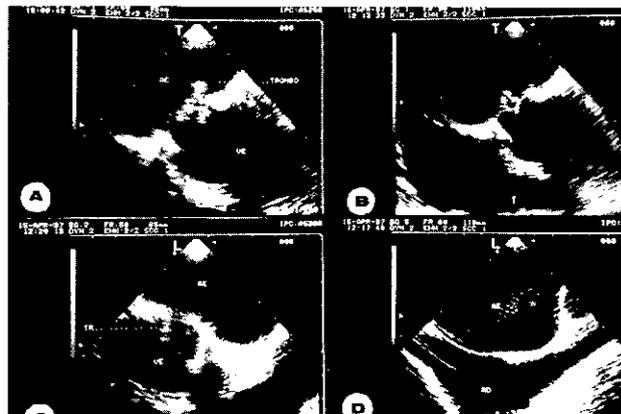
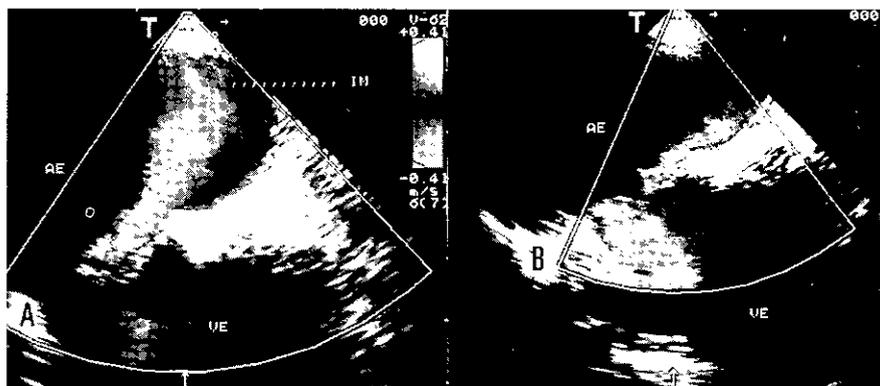


Figura 2



Figura 3



(2agpco3)



**ANGIPRESS**

Atenolol

**25 mg, 50 mg e 100 mg**

**Comprimidos**

**FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

Comprimidos 25 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

Comprimidos 50 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

Comprimidos 100 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

**USO ADULTO - VIA ORAL**

**COMPOSIÇÕES**

Cada comprimido de ANGI PRESS 25 mg contém:

Atenolol .....	
25 mg	
Excipiente q.s.p. ....	1
comprimido	

Cada comprimido de ANGI PRESS 50 mg contém:

Atenolol .....	
50 mg	
Excipiente q.s.p. ....	1
comprimido	

Cada comprimido de ANGI PRESS 100 mg contém:

Atenolol .....	
100 mg	
Excipiente q.s.p. ....	1
comprimido	

Excipientes: Carbonato de Magnésio, Amido de Milho, Gelatina, Lauril Sulfato de Sódio, Explosol, Estearato de Magnésio

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

- **Ação esperada do medicamento:** ANGI PRESS é um produto para tratamento da hipertensão arterial, angina (dor no peito) e arritmias cardíacas. Pertence a uma classe de produtos chamados beta-bloqueadores.
- **Cuidados de armazenamento:** Conservar ao abrigo do calor e da umidade.
- **Prazo de validade:** desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, ANGI PRESS apresenta prazo de validade de 60 meses. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.
- **Gravidez e lactação:** Informar ao médico ocorrência de gravidez na vigência do tratamento. ANGI PRESS não é recomendado durante a gravidez e lactação.
- **Cuidados de administração:** Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
- **Interrupção do tratamento:** Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A interrupção da terapêutica com um beta bloqueador deve ser gradativa. Pacientes com doença arterial coronariana devem ser advertidos contra a interrupção abrupta da medicação.
- **Reações adversas:** Informar ao médico o aparecimento de reações desagradáveis. Os efeitos adversos mais comuns incluem: frio nas extremidades, fadiga muscular e bradicardia ( diminuição da frequência cardíaca para menos que 60 batimentos por minuto), vermelhidão da pele e olhos secos. Entretanto, a incidência destes efeitos é pequena e, na maioria dos casos, os sintomas desaparecem com a interrupção do tratamento.

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

- **Ingestão concomitante com outras substâncias:** Informe seu médico caso esteja tomando alguma outra medicação. Nenhum outro medicamento deve ser tomado sem o consentimento de seu médico.
- **Contra-indicações e precauções:** Não tome o remédio se você tiver asma, bronquite ou apresentar alteração grave que reduza a frequência cardíaca (a menos que sejam portadores de marcapasso artificial); no choque cardiogênico e portadores de insuficiência cardíaca descompensada. ANGI PRESS não deve ser administrado a crianças.

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

ANGIPRESS é um beta-bloqueador cardiosseletivo, ou seja, age predominantemente bloqueando os receptores B1 que se situam principalmente nas fibras miocárdicas, apresentando menor ação sobre os receptores B2 (localizados na musculatura lisa dos brônquios e dos vasos periféricos). Apresenta, portanto, menor possibilidade de efeitos adversos quando comparado aos beta-bloqueadores não-seletivos em pneumopatas crônicos, asmáticos, fumantes, portadores de vasculopatias periféricas e diabéticos. Entretanto, este efeito preferencial não é absoluto, pois em altas doses, a cardiosseletividade não é observada.

ANGIPRESS não possui atividade simpatomimética intrínseca, nem atividade estabilizadora de membrana. Estudos em animais indicam que apenas quantidades desprezíveis de atenolol cruzam a barreira hematoencefálica. É provável que a ação do ANGIPRESS na redução da frequência e contratilidade cardíacas faça com que ele seja eficaz na eliminação ou redução de sintomas de pacientes com angina.

### Farmacocinética

No homem, a absorção de uma dose oral é rápida e consistente, porém incompleta. Aproximadamente 50% da dose oral é absorvida pelo trato gastrointestinal e o restante é excretado inalterado pelas fezes. Os picos plasmáticos ocorrem após 2 a 4 horas da administração. Sua longa meia-vida plasmática permite a terapêutica em dose única diária na maioria dos pacientes. Em virtude de sua alta cardiosseletividade, ANGIPRESS pode ser usado com sucesso em pacientes com alterações respiratórias que não toleram betabloqueadores não-seletivos. Sua meia-vida plasmática (aproximadamente 6 horas) pode se elevar na presença de comprometimento renal grave, uma vez que os rins são sua principal via de eliminação. Sua ligação às proteínas plasmáticas é baixa (aproximadamente 3%).

### INDICAÇÕES

No tratamento da angina de peito e no infarto agudo do miocárdio. No controle da hipertensão arterial e de certas arritmias cardíacas. Na profilaxia da enxaqueca.

### CONTRA-INDICAÇÕES

ANGIPRESS não deve ser administrado em pacientes portadores de bradicardia sinusal e bloqueio átrio-ventricular de 2º ou 3º grau (a menos que sejam portadores de marcapasso artificial). No choque cardiogênico e portadores de insuficiência cardíaca descompensada.

ANGIPRESS também é contra-indicado para pacientes que possuam hipersensibilidade conhecida a quaisquer dos componentes da fórmula.

### PRECAUÇÕES

ANGIPRESS não deve ser administrado a pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, podendo ser introduzido com cuidado após a sua compensação. Se durante o tratamento com ANGIPRESS aparecer insuficiência cardíaca congestiva, este produto deve ser temporariamente suspenso até que a insuficiência cardíaca tenha sido controlada.

Uma das ações farmacológicas de ANGIPRESS é diminuir a frequência e a força de contração do coração. Nos raros casos em que sintomas desagradáveis forem atribuídos à frequência cardíaca baixa, a dose de ANGIPRESS pode ser reduzida.

ANGIPRESS pode mascarar a taquicardia que ocorre com a hipoglicemia em pacientes diabéticos. Porém, as outras manifestações como a sudorese e tonturas não são significativamente alteradas.

ANGIPRESS age predominantemente sobre os beta-receptores cardíacos (B1) e, portanto, pode ser utilizado em baixas doses e com os devidos cuidados em portadores de doenças crônicas obstrutivas das vias aéreas. Todavia, em pacientes asmáticos pode ocorrer um aumento da resistência das vias aéreas. Em portadores de doença cardíaca isquêmica, do mesmo modo que com qualquer agente betabloqueador, o tratamento não deve ser interrompido abruptamente.

Deve-se ter cautela ao se administrar conjuntamente com agentes antiarrítmicos classe 1, como a disopiramida. Deve ser usado com cautela quando administrado conjuntamente com o verapamil em pacientes com função ventricular comprometida ou com anormalidades de condução.

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

Bradicardia excessiva pode ser tratada pela administração intravenosa de 1 a 2 mg de atropina, seguida, se necessário, por um beta-estimulante como isoprenalina 25 µg ou orciprenalina 0,5 mg administrado lentamente na veia. Deve-se tomar cuidado para que a pressão sanguínea não caia demais caso a dose de beta-estimulante tenha que ser aumentada.

### GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

O atenolol pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas, embora possa ser benéfico em certas situações como risco de vida ou falha com outros tratamentos anti-hipertensivos. Ele atravessa a barreira placentária e aparece no sangue do cordão umbilical. Sua administração iniciada no 2º trimestre de gestação tem sido associada com o nascimento de crianças pequenas para a idade gestacional.

O atenolol é excretado no leite materno e bradicardias clinicamente significativas têm sido relatadas em crianças em fase de lactação. Deve-se avaliar riscos e benefícios quando da utilização de atenolol durante a gravidez.

Crianças prematuras ou aquelas com comprometimento da função renal tem uma probabilidade maior de desenvolver efeitos colaterais.

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Drogas depletoras de catecolaminas (ex. reserpina) podem apresentar um efeito aditivo quando administradas com agentes beta-bloqueadores, podendo ocorrer hipotensão e/ou bradicardia significativa acompanhadas de vertigem, síncope ou hipotensão postural.
- Antagonistas de cálcio também podem apresentar efeito aditivo quando associados ao uso de ANGI PRESS (vide precauções).
- Se um agente beta-bloqueador for co-administrado com clonidina, este deve ser retirado gradualmente vários dias antes da suspensão gradual da clonidina. Na substituição da clonidina por beta-bloqueadores, a introdução destes deve ser realizada vários dias após a interrupção da clonidina. Estas precauções devem ser tomadas pois os beta-bloqueadores podem exacerbar a hipertensão rebote que ocorre com a retirada da clonidina.
- As informações sobre o uso concomitante de atenolol e aspirina são limitadas. Dados de muitos estudos clínicos (TIMI II e ISIS 2) não sugerem nenhuma interação entre a aspirina e beta-bloqueadores no infarto agudo do miocárdio.
- Quando em uso de beta-bloqueadores, pacientes com história de reações anafiláticas a uma série de alérgenos podem apresentar uma reação mais importante de menor resposta às doses habituais de epinefrina (usada no tratamento de crise alérgica).

### REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos, os efeitos colaterais atribuídos à atividade farmacológica do atenolol incluem frio nas extremidades, fadiga muscular e, em casos isolados, bradicardia. Distúrbios do sono do tipo observado com outros beta-bloqueadores raramente foram relatados com ANGI PRESS. Têm havido relatos de "rashes" cutâneos e/ou olhos secos associados ao uso de beta-bloqueadores. A incidência é pequena e, na maioria dos casos, os sintomas desaparecem com a suspensão do tratamento. Interrupção da terapêutica deve ser considerada se este tipo de reação, quando ocorrer, não puder ser explicado por outra causa. A interrupção da terapêutica com um beta-bloqueador deve ser gradativa.

### POSOLOGIA

As posologias recomendadas estão baseadas na análise de ensaios clínicos, cabendo, todavia, ao médico assistente estabelecer a posologia adequada a cada paciente. Em geral, recomenda-se utilizar de 25 mg (dose mínima eficaz) a 100 mg em dose única diária.

O atenolol pode ser usado sozinho ou em associação com outros agentes anti hipertensivos como diuréticos tipo tiazídicos, hidralazina e alfametildopa (com relação às outras classes de anti-hipertensivos, vide interações medicamentosas).

Devido à sua meia-vida plasmática, o atenolol pode ser utilizado em dose única diária em grande número de pacientes, mas pode ser necessário o fracionamento da dose total ou duas tomadas diárias caso não se obtenha o efeito desejado no momento do vale.

Na hipertensão, estudos demonstram que doses diárias maiores que 100 mg não parecem produzir efeitos adicionais. Porém, no controle da angina, alguns pacientes podem necessitar de doses de 200 mg/dia.

**Crianças:** Não há até o momento experiência pediátrica com ANGI PRESS e, por este motivo, não se recomenda a sua administração a crianças.

**Idosos:** As dosagens podem ser reduzidas, especialmente em pacientes com função renal comprometida.

**Insuficiência Renal:** Uma vez que ANGI PRESS é excretado por via renal, a dose deve ser ajustada nos casos de insuficiência renal grave. Numa velocidade de filtração glomerular superior a 35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (normal varia de 100 a 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) não ocorre acúmulo significativo de ANGI PRESS. Pacientes em hemodiálise devem receber dose suplementar após cada sessão de diálise e isto deve ser feito sob supervisão hospitalar, uma vez que quedas acentuadas de pressão sanguínea podem ocorrer.

### SUPERDOSE

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

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

e/ou hipoglicemia.

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

O atenolol pode ser removido da circulação por hemodiálise.

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

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

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

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS-1213.0024

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



(2agdco3)

**ANGIPRESS-CD**

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

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

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

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido 25/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 50/12,5 mg contém:

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

Cada comprimido 100/25 mg contém:

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

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

### PRECAUÇÕES

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

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

O produto modifica a taquicardia da hipoglicemia.

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

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

contida no produto raramente causa problemas.

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

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

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

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

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

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

### **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

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

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

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

### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

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

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

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

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

**POSOLOGIA**

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

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

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

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

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

**CONDUTA NA SUPERDOSE**

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

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS-1213.0188

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0011-88

Indústria Brasileira



(4cdrco1)



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

#### **USO ADULTO**

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

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

#### **COMPOSIÇÕES**

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

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

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

#### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

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

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

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

### FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

### FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

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

## USO PEDIÁTRICO

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

**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 mellitus e dislipidemias.

## POSOLOGIA

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

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

A dosagem deve ser ajustada segundo as necessidades do paciente.

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

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

## CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

### CORDAREX 2,5 mg Besilato de Amlodipina

Comprimidos

Biosintética

Contém 20 comprimidos.

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

Composição:

Cada comprimido contém

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

(equivalente a 2,5 mg de Amlodipina base)

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

---

### CORDAREX 5 mg Besilato de Amlodipina

**Comprimidos  
Biosintética**

Contém 10 ou 20 comprimidos.

**USO ADULTO**

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

Composição:

Cada comprimido contém

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

(equivalente a 5 mg de Amlodipina base)

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

---

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

Contém 20 comprimidos.

**USO ADULTO**

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

Composição:

Cada comprimido contém

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

(equivalente a 10 mg de Amlodipina base)

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

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

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

MS-1.1213.0010

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-88

Indústria Brasileira



(4crsco1)



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

## USO ADULTO

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:

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

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

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

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

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

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

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

### FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

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

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

aumentam a eliminação de sódio.

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

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

### REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

### POSOLOGIA

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

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

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

### CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

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

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

Contém 14 ou 28 comprimidos.

### USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam .....25 mg

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

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

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

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

## USO ADULTO

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

Composição:

Cada comprimido revestido contém

Losartam .....50 mg

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

MS-1213.0179

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



*Cuidados pela vida*

(4crhco1)



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

**USO ADULTO**

**FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

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

**COMPOSIÇÃO**

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

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

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

**MODO DE AÇÃO**

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

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

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

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

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

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

### FARMACODINÂMICA

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

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

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

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

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

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

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

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

### FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

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

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

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

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

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

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

### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

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

### **POSOLOGIA**

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

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

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

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

### **CONDUTA NA SUPERDOSE**

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

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

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

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

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

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

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Conservar longe do calor excessivo e da umidade.

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

MS - 1213.0195

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - S.P.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2dsgca1)



**DISGREN®**  
**TRIFLUSAL**

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

Cápsulas. Embalagens com 20 cápsulas de 300 mg.

#### **USO ADULTO**

##### **Composição**

Cada cápsula contém:

Triflusal.....  
300 mg

#### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

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

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

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

#### **INDICAÇÕES**

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

#### **CONTRA-INDICAÇÕES**

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

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

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

**Incompatibilidades**

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

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

**REAÇÕES ADVERSAS**

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

**POSOLOGIA**

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

**SUPERDOSE**

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

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

Manter o equilíbrio eletrolítico. Instalar tratamento sintomático.

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

Contém: 20 cápsulas

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

Cada cápsula contém:

Triflusal.....300mg

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



*Cuidados pela vida*



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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

### PRECAUÇÕES

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

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

interrupção do diurético.

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

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

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

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

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

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

### REAÇÕES ADVERSAS

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

#### *Achados laboratoriais*

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

## POSOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## CONDUTA NA SUPERDOSE

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

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

Comprimidos  
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

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

Comprimidos  
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

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

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

MS - 1.1213.0023

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

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

*Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800-151036*



(cód. 2ephco1)



## EUPRESSIN-H

### Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida

10/25mg e 20/12,5mg

Comprimidos

Uso Adulto

### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

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

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 10/25 mg contém:

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

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

Cada comprimido de 20/12,5 mg contém:

Maleato de Enalapril .....	20 mg
Hidroclorotiazida.....	12,5 mg
Excipiente q.s.p.....	1 comprimido

(Bicarbonato de Sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Óxido de Ferro Amarelo, Estearato de Magnésio)

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Ação esperada do medicamento:** O Enalapril tem sido indicado no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca crônica.

**Cuidados de armazenamento:** Este produto deve ser conservado ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade, devendo ser armazenado em temperaturas abaixo de 36°C.

**NOTA:** " PRODUTO EXTREMAMENTE SENSÍVEL À UMIDADE DO AMBIENTE. SÓ RETIRE O COMPRIMIDO NO MOMENTO DA INGESTÃO. CUIDADO PARA NÃO DANIFICAR OUTRA BOLSA DE COMPRIMIDO PRÓXIMA, POIS QUANDO EXPOSTO A UMIDADE O COMPRIMIDO PERDE SUA CONSISTÊNCIA."

**Prazo de validade:** Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, EUPRESSIN H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.

**Gravidez e lactação:** O Enalapril está **contra-indicado** para uso durante a gravidez e lactação. Informe sempre seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se está amamentando. Quando a gravidez for detectada, o uso do EUPRESSIN H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) deve ser descontinuado o mais breve possível.

**Cuidados de Administração:** Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Como a absorção do Maleato de Enalapril não é afetada pela ingestão de alimentos, os comprimidos podem ser tomados antes, durante ou após as refeições.

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

**Reações adversas:** O Enalapril é geralmente bem tolerado; a frequência de interrupção do tratamento, como consequência dos efeitos colaterais, está próximo de 16%. Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados incluem: tosse, cefaléia (dor de cabeça), tonturas e cansaço

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

**Ingestão concomitante com outras substâncias:** O médico deve ter conhecimento de qualquer medicação que o paciente estiver tomando, incluindo os de origem vegetal.

**Contra-indicações e precauções:** EUPRESSIN-H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Maleato de Enalapril, a Hidroclorotiazida ou a outros componentes da fórmula e também nos pacientes com história de angioedema relacionado ao emprego de inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA). Devido a presença da Hidroclorotiazida em sua formulação, este produto é contra-indicado em pacientes com

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

### Farmacodinâmica

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

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

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

### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

## PRECAUÇÕES

### Hipotensão e desequilíbrio hidro-eletrolítico

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

### Deterioração da Função Renal

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

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

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

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

### Cirurgia/Anestesia

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

### Efeitos Metabólicos e Endócrinos

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

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

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

### Hipersensibilidade/Edema Angioneurótico

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

### Uso na Gravidez

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

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

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

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

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

#### **Lactação**

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

#### **Uso Pediátrico**

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

#### **Uso em Idosos**

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

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Potássio Sérico**

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

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

#### **Lítio**

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

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

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

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

Pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

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

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

#### **Antiinflamatórios Não Esteróides**

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

### **REAÇÕES ADVERSAS**

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

Ainda menos comuns foram os seguintes eventos listados por sistema:

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

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

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

**RESPIRATÓRIO**: dispnéia - tosse.

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

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

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

#### **Efeitos Laboratoriais:**

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

### **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**

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

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

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

#### **Hipertensão Arterial**

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

#### **Terapia Diurética Anterior**

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

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

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

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

#### **Laboratórios Biosintética Ltda**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira





**MINOR 20 mg - Comprimidos**

**Lovastatina**

## FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 20 mg. Embalagem com 30 comprimidos.

## COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de MINOR Lovastatina 20 mg contém:

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

## USO ADULTO

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

## INDICAÇÕES

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

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## 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 microssomais hepáticas (sistema de citocromo P450). Em virtude de MINOR Lovastatina não ter qualquer efeito na farmacocinética de antipirina, não se esperam interações com outras drogas metabolizadas por este mecanismo.

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

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

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

Achados laboratoriais: raramente foram relatados aumentos importantes e persistentes

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

## POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

## SUPERDOSE

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

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

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

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

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

## VENDA SOB PRESCRISÃO MÉDICA

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

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

## Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



# Miodaron

## MIODARON

### Amiodarona

## FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos: Embalagem com 20 comprimidos.

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

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

Cada ampola contém:

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

## USO ADULTO

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

. Use este medicamento sempre sob prescrição médica.

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### MODO DE AÇÃO

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

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

#### INDICAÇÕES

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

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

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

### Microdepósitos de córnea; alterações de visão:

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

### Fotossensibilidade

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

### Anormalidades Tireoideanas

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

### Distúrbios Eletrolíticos

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

## ADVERTÊNCIA

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

### Exacerbação de Arritmias

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

### Alterações Hepáticas

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

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Digitálicos

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

### Anticoagulantes

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

## EFEITOS COLATERAIS

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

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

## POSOLOGIA

### Comprimidos

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

### Ampolas

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

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

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

## Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(cod. Nifelat)

**NIFELAT**

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

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

Cápsulas 10/25 mg - Caixas com 28 unidades.

Cápsulas 20/50 mg - Caixas com 28 unidades.

**COMPOSIÇÃO**

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

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

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

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

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

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

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

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

A associação do Atenolol e Nifedipina produz efeitos antianginosos superiores aos

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

## INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial e/ou insuficiência coronariana.

## CONTRA-INDICAÇÕES

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

## PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

## USO NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

## POSOLOGIA

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

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

## CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0047

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira (made in Brazil)



# NITRECORD

**NITRECORD** 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 **NITRECORD** 10 mg contém:

Nitrendipina ..... 10 mg

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

Cada comprimido **NITRECORD** 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

**NITRECORD** 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

**NITRECORD** está indicado no tratamento da hipertensão arterial, devido à sua importante atividade vasodilatadora, e conseqüente redução da resistência arterial periférica. Na insuficiência coronariana aguda e crônica, na angina e no pós-infarto do miocárdio.

### CONTRA-INDICAÇÕES

**NITRENCORD** é contra-indicado durante a gravidez e no período de lactação. Em indivíduos com hipersensibilidade à nitrendipina. Em crianças.

## PRECAUÇÕES

Em pacientes com hiperatividade adrenérgica, a administração de doses elevadas de **NITRENCORD** deverá ser associada a um tratamento beta-bloqueador. A interrupção do tratamento leva ao aumento da pressão arterial a níveis anormalmente elevados. A ingestão concomitante de bebidas alcoólicas pode comprometer a capacidade de reação. Em virtude das reações individuais possíveis, convém chamar a atenção dos condutores e operadores de máquinas no início do tratamento, ou de indivíduos idosos que ingeram simultaneamente álcool, bem como dos portadores de insuficiência hepática e daqueles já tratados com anti-hipertensivos.

Deve-se reduzir a dose nos idosos, na insuficiência hepática e nos hipertensos já tratados com outros anti-hipertensivos.

Não se recomenda o uso pediátrico.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito anti-hipertensivo da nitrendipina pode ser potencializado por outras drogas anti-hipertensivas, por exemplo, beta-bloqueadores. Tratamento com glicosídeos cardíacos pode ser iniciado e permanecer durante a administração de nitrendipina, embora em alguns casos tenha sido observada a concentração sérica do glicosídeo aumentada. É, portanto, conveniente observar a ocorrência de sintomas de uma superdosagem de digoxina. O efeito anti-hipertensivo de nitrendipina pode ser potencializado também pela administração de outros antagonistas do cálcio. A cimetidina pode aumentar a biodisponibilidade da nitrendipina.

## REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ocorrem predominantemente no início do tratamento e geralmente são leves e transitórias (cedem sem a necessidade de interrupção do tratamento). Cefaléia, flush e sensação de calor podem ocasionalmente ocorrer em consequência do importante efeito vasodilatador da nitrendipina. É também responsável pelo edema dos membros inferiores, decorrente da dilatação dos vasos, e não de uma descompensação cardíaca ou insuficiência renal.

Em casos isolados, foram observadas náuseas, tontura, cansaço, reações cutâneas e palpitações. Dores torácicas (sob certas circunstâncias tipo anginosa) podem desenvolver-se em casos extremamente raros, 15 a 30 minutos após a administração de nitrendipina e impõem a suspensão do tratamento.

Em tratamento prolongados poderão surgir cefaléias e ligeiras palpitações que cedem sem a necessidade de interrupção do tratamento. Em doses elevadas **NITRENCORD** pode originar um aumento da frequência e débito cardíaco.

A interrupção abrupta do tratamento pode causar o efeito rebote.

## POSOLOGIA

A dosagem deve ser orientada de acordo com a gravidade da doença em cada caso individual. Recomenda-se iniciar o tratamento com 10 ou 20 mg pela manhã, após o jejum. Se o efeito anti-hipertensivo não for satisfatório, a dose poderá ser aumentada para até 40mg, divididos em duas tomadas, pela manhã e à noite.

Aumentos maiores da dose são perfeitamente possíveis, embora, em vista dos efeitos colaterais que possam ocorrer (no caso de ingestão de doses excessivamente altas), seja preferível associar a nitrendipina com outras drogas anti-hipertensivas, como beta-bloqueadores. As contra-indicações relativas a estas substâncias devem ser lembradas. Entre 2 e 4 semanas é freqüentemente possível reduzir a dosagem.

Em casos de reações adversas severas, preconiza-se a administração lenta, sob vigilância.

**Crianças:** não há até o momento experiência pediátrica com **NITRENCORD** e, por este motivo, não se recomenda a sua administração a crianças.

**Idosos:** as dosagens podem ser reduzidas, especialmente em pacientes com função renal comprometida. Pacientes idosos podem responder a doses de 5 a 10 mg.

Insuficiência renal: recomenda-se que a dose seja ajustada nos casos de grave insuficiência renal.

## SUPERDOSAGEM

Considerando ser este um novo medicamento, a sintomatologia em caso de superdosagem ainda não é conhecida. Diante dos riscos de intoxicações, tais como hipotensão severa acompanhada de taquicardia, as medidas recomendadas são as seguintes: lavagem

gástrica e acompanhamento em unidade de tratamento intensivo; em caso de intoxicação aguda, uma perfusão de gluconato de cálcio parece indicada.

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

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICAS

MS-1213.0043

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06|

Indústria Brasileira



*Cuidados pela vida*

(20xrco1)

## OXCORD - R

### OXCORD RETARD

Nifedipina  
20 mg  
Comprimidos revestidos  
Uso adulto

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

### COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de OXCORD Retard 20 mg contém:

Nifedipina ..... 20 mg

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

(Excipientes: amido, lactose, eudragit, encompress, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio e estearato de magnésio e polycoat)

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

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

**Ação esperada do medicamento** : Oxcord retard está indicado para o tratamento da hipertensão arterial, na doença arterial coronariana e para a angina crônica estável.

**Cuidados de armazenamento** : Conservar ao abrigo do calor excessivo (até 25C), da umidade e da luz.

**Prazo de validade** : 3 anos. Não use o medicamento se o seu prazo de validade estiver vencido, o que pode ser verificado na embalagem externa do produto.

**Gravidez e lactação** : Oxcord retard **não** deve ser utilizado durante a gravidez e na lactação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez, ou se estiver amamentando na vigência do tratamento ou após o seu término.

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

**Interrupção do tratamento** : Geralmente, não há cuidados especiais para a interrupção do tratamento, porém, recomenda-se a redução gradual das doses. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

**Reações adversas** : Embora ocasionais, podem ocorrer no início do tratamento: cefaléia, rubor facial, sensações de pressão na cabeça e/ou calor no rosto, edema nos membros, náuseas, vertigens e mal-estar gástrico que geralmente, desaparecem com o transcorrer do tratamento ou que desaparecem com a interrupção deste. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

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

**Contra-indicações e Precauções** : Conhecida alergia a nifedipina, infarto agudo do miocárdio, problemas valvulares cardíacos, angina progressiva e angina pós-infarto, queda significativa da pressão, durante a gravidez e lactação.

No início do tratamento ou durante a mudança de doses pode ocorrer redução da capacidade de dirigir ou de operar máquinas.

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

### INFORMAÇÃO TÉCNICA

#### Mecanismo de ação:

OXCORD (nifedipina), é um derivado diidropiridínico, que inibe o influxo do íon cálcio através da membrana celular, nas células musculares lisas vasculares e no músculo cardíaco (também chamado de bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista de cálcio).

A liberação da substância ativa no organismo de forma prolongada permite a manutenção de níveis constantes de sua atividade, com administrações a intervalos de até 12 horas. O mecanismo pelo qual a nifedipina reduz a pressão arterial, envolve a vasodilatação arterial periférica e conseqüentemente a redução na resistência vascular periférica, cujo aumento é a causa fundamental

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

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

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

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

## **INDICAÇÕES**

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

## **CONTRA-INDICAÇÃO**

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

## **PRECAUÇÕES**

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

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

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

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

## **REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

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

**POSOLOGIA**

A dose deve ser ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente. Porém, recomenda-se iniciar o tratamento com um comprimido de 20 mg/dia a cada 12 horas.

Se doses diárias mais elevadas forem necessárias, pode-se aumentar a dose diária de Oxcord retard para até 3 comprimidos de 20mg/ dia tomados em intervalos de 8 horas.

**SUPERDOSE**

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS-1213.0016

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

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

**Laboratórios Biosintética Ltda.**

Rua Dr. Mario Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



## nicotinell TTS®

### S(-)-nicotina

#### TERAPIA AUXILIAR NO ABANDONO DO TABAGISMO

#### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

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

#### COMPOSIÇÃO

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

#### USO ADULTO

#### MODO DE AÇÃO

*Farmacodinâmica:* A S(-)-nicotina age primeiramente nos receptores colinérgicos do tipo nicotínico do sistema nervoso periférico e do central. Para muitos efeitos, baixas doses de S(-)-nicotina tem uma ação estimulante e elevadas doses, um efeito depressor. A administração intermitente de S(-)-nicotina afeta as vias neuro-hormonais e resulta na liberação de acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, vasopressina, beta-endorfinas, hormônio de crescimento, cortisol e ACTH. Esses neurorreguladores podem estar envolvidos em alguns comportamentos relatados e nos efeitos subjetivos do ato de fumar. O desempenho melhorado de alguns parâmetros, tais como tamborilar os dedos, foi demonstrado após administração de nicotina em fumantes abstinente durante a noite. As ações da nicotina no homem são complexas, dependem da dose, da taxa de liberação, do tônus autonômico prevalente, de variação individual e da exposição prévia (tolerância). Os efeitos cardiovasculares da S(-)-nicotina são devidos ao estímulo do sistema nervoso simpático, periférico e central. Por exemplo: concentrações de nicotina encontradas durante o ato de fumar causam aumento da frequência cardíaca, da pressão sistólica e diastólica e causam também vasoconstrição cutânea. A tolerância parcial ou total a alguns efeitos da nicotina é desenvolvida rapidamente: uma segunda infusão, após 60 ou 120 minutos, resulta em menor aceleração da frequência cardíaca e em menores efeitos subjetivos do que a infusão inicial, apesar das elevadas concentrações venosas de nicotina. Ao se administrar a segunda infusão, após 120 minutos, a resposta é a mesma do que aquela obtida após a infusão inicial. A aplicação de Nicotinell TTS (20 cm<sup>2</sup>) a fumantes abstinente durante a noite, resultou em pequenos aumentos na média da frequência cardíaca (até 6 batimentos/minuto), pequenos aumentos na pressão sanguínea sistólica e diminuição no volume de ejeção. As alterações na frequência cardíaca e no volume de ejeção estiveram presentes até 10 dias após a aplicação repetida, tendo sugerido que não houve desenvolvimento de tolerância completa aos efeitos da nicotina. Os efeitos foram menores em magnitude do que os produzidos pela fumaça do cigarro, enquanto que não se observaram alterações na temperatura da pele ou no fluxo sanguíneo, quando comparados com o controle de placebo. Durante a retirada do fumo, foram observados sintomas tais como ansia, irritabilidade, frustração, agressividade, agitação, tensão, ansiedade, sensação de fome, aumento de peso, dificuldade de concentração e distúrbios do sono. Durante ensaios clínicos controlados duplo-cegos contra placebo, a reposição de nicotina com Nicotinell TTS nas primeiras semanas ou meses após se parar de fumar aumentou as chances de êxito na abstinência, com ou sem técnicas de suporte. Há também uma forte tendência na redução dos sintomas de abstinência.

*Farmacocinética:* A nicotina é rapidamente absorvida através da pele e passa para a circulação sistêmica. O perfil de absorção, após uma aplicação única de Nicotinell TTS em fumantes saudáveis abstinente (pessoas submetidas a terapia para parar de fumar com o sistema), mostra um retardo inicial de 1 a 2 horas, seguido de um aumento progressivo nas concentrações plasmáticas, sendo o platô atingido cerca de 8 a 10 horas após a aplicação. Depois da remoção do sistema, as concentrações plasmáticas declinam mais lentamente do que poderia ser previsto pela meia-vida de eliminação de 2 horas para este fármaco, pós infusão intravenosa. Cerca de 10% da quantidade total de nicotina que atinge a circulação é liberada da pele após remoção do sistema de 30 cm<sup>2</sup>. A área sob a curva (AUC 0 a 24 h) variou na proporção de liberada por Nicotinell TTS, que por sua vez, depende do tamanho do sistema. Em comparação com a infusão I.V., 76,8% da nicotina liberada tornam-se sistematicamente disponíveis. Com a aplicação repetida de Nicotinell TTS 20 e 30 cm<sup>2</sup>, as médias mínimas e máximas das concentrações plasmáticas no "steady state" foram 7,1 ng/ml e 12,0 ng/ml para o sistema de 20 cm<sup>2</sup> e 10,3 ng/ml e 17,7 ng/ml para o sistema de 30 cm<sup>2</sup>. Estas concentrações plasmáticas estavam dentro do intervalo observado durante o ato de fumar moderado. Análises do conteúdo do fármaco residual no sistema usado por 24 horas indicam que a liberação total do fármaco na circulação varia individualmente. Entretanto, a variabilidade intra-individual na quantidade de nicotina liberada é pequena, indicando elevado nível de consistência no desempenho do sistema durante a aplicação diária de Nicotinell TTS. A S(-)-nicotina é amplamente distribuída pelo corpo, com um volume de distribuição de aproximadamente 180 litros. O fármaco atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta e é também encontrada no leite materno. A ligação da





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

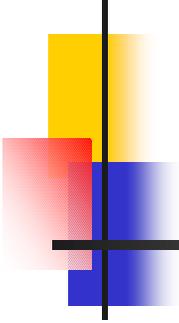
#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

#### Laboratórios Biosintética Ltda.

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





# FEMADE TECNOLOGIA

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

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

Médica

Ensino

Financeira

Comercial



Qualquer dúvida na utilização  
Deste produto favor contactar-nos

Telefone: 556-2149

556-3671

557-3815

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

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

**Solicite uma visita para demonstração**