

Persistência do Canal Arterial - Casuística de uma Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais [64]

HELENA ANDRADE, CARLA LOUREIRO, JOAQUIM TIAGO, RAQUEL HENRIQUES, ANTÓNIO MARINHO DA SILVA, DINA RODRIGUES, ANTÓNIO SÁ E MELO, ROSA RAMALHO ALVES

Serviço de Neonatologia e Unidade de Cardiologia Pediátrica dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Rev Port Cardiol 2008; 27 (7-8): 877-885

RESUMO

Objectivo: O estudo, realizado na Unidade de Cuidados Intensivos do Recém-Nascido (UCIRN) da Maternidade Dr. Daniel de Matos, avaliou a incidência da Persistência do Canal Arterial (PCA), a evolução clínica dos Recém-Nascidos (RN) afectados, o tratamento prescrito, bem como a morbilidade e mortalidade associadas.

Métodos: Analisaram-se retrospectivamente os processos clínicos dos RN internados na UCIRN entre Janeiro de 2001 a Dezembro de 2005.

Resultados: Em 69 RN foi diagnosticado PCA (4,6% do total de RN internados). A mediana da idade gestacional (IG) foi de 28 semanas e do peso de nascimento (PN) de 1100 gramas. O diagnóstico de PCA foi estabelecido, em média, entre o 5º e o 6º dia de vida. Dos 53 RN com critérios para encerramento, 49 fizeram indometacina (taxa de sucesso de 88%); em seis foi posteriormente necessário encerramento cirúrgico. Trinta e oito RN apresentaram co-morbilidade associada. Faleceram oito RN.

Discussão: Neste estudo, os resultados encontrados estão de acordo com a literatura.

Em IG inferiores às 30 semanas e/ou PN abaixo dos 1500g, a necessidade de tratamento para encerramento do canal arterial é superior à das IG/PN superiores, sendo necessário uma atitude mais interventiva, com indometacina pré-sintomática em esquema longo. Os resultados obtidos neste trabalho permitiram-nos concluir ser necessário contemplar a ecocardiografia como meio de rastreio da PCA a todos os RN abaixo das 30 semanas ou com PN inferior aos 1500g. Pretendemos, num

ABSTRACT

Patent Ductus Arteriosus - Neonatal Intensive Care Unit Registry

Objectives: This study took place at the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the Dr Daniel de Matos Maternity Hospital and evaluated the incidence of patent ductus arteriosus (PDA), the clinical evolution of the newborns affected, the treatment prescribed, and associated morbidity and mortality.

Methods: We carried out a retrospective medical chart review of newborns admitted to the NICU between January 2001 and December 2005.

Results: PDA was found in 69 newborns. Median gestational age (GA) was 28 weeks and birth weight (BW) 1100 grams. The diagnosis of PDA was established, on average, between the fifth and sixth day of life. Of the 53 newborns with criteria for closure, 49 had indomethacin therapy, with a success rate of 88%; surgical ligation was subsequently necessary in six of these. Thirty-eight newborns presented associated comorbidities, and eight died.

Conclusions: The results obtained in this study are in agreement with the literature. In cases with GA of less than 30 weeks and/or BW below 1500g, the need for treatment for PDA closure is greater than in cases with higher GA/BW, and a more aggressive approach is required, with presymptomatic prolonged indomethacin. The results obtained in this work led us to conclude that echocardiography should be performed to screen for PDA in all newborns of less than 30 weeks or with BW below 1500g. We intend in the near future to

futuro breve, responder à questão que nos ficou com este estudo: poderá um diagnóstico mais precoce conduzir a uma melhoria de resultados?

Palavras-Chave

Recém-nascido; Persistência do canal arterial; Indometacina; Morbilidade; Mortalidade

answer a question that emerged from this study: will earlier diagnosis lead to improved outcomes?

Key words

Newborn; Patent ductus arteriosus; Indomethacin; Morbidity; Mortality

INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS

O canal arterial (CA) une o ramo esquerdo da artéria pulmonar com a aorta descendente⁽¹⁾. Na vida fetal 90% do débito do ventrículo direito é canalizado para o CA⁽²⁾, mantendo-se patente devido aos altos níveis de prostaglandinas, quer circulantes quer locais (principalmente a PGE⁽²⁾, o prostanóide com maior potência relaxante do CA)⁽³⁻⁷⁾.

Em recém-nascidos (RN) de termo o CA geralmente encerra entre as primeiras horas e o 3º dia de vida⁽⁸⁾, sendo a sua persistência pouco frequente e raramente sintomática^(3,5,6,9-11).

A persistência do canal arterial (PCA) é, no entanto, um problema comum em prematuros⁽⁶⁾, originando mais frequentemente um *shunt* esquerdo-direito significativo e um aumento do débito do ventrículo esquerdo. Assim, observam-se efeitos tanto a nível pulmonar, com aumento do fluxo pulmonar, como a nível sistémico, com redução do débito devido ao fluxo diastólico retrógrado (“diastolic steal”)^(3,5,9).

O objectivo deste estudo foi avaliar a incidência da PCA na Unidade de Cuidados Intensivos do Recém-Nascido (UCIRN) do Serviço de Neonatologia dos Hospitais Universidade de Coimbra, assim como a evolução clínica destes RN, o tratamento efectuado e a morbilidade e mortalidade associadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi feita a análise retrospectiva do processo clínico dos RN internados na UCIRN, no período de Janeiro de 2001 a Dezembro de 2005 (cinco anos), aos quais foi estabelecido clínica e ecograficamente, o diagnóstico de PCA. Foram

INTRODUCTION AND OBJECTIVES

The ductus arteriosus (DA) connects the left pulmonary artery and the descending aorta⁽¹⁾; in the fetus, 90% of right ventricular output is channeled through it⁽²⁾. The DA can remain open due to high levels of circulating and local prostaglandins, particularly PGE₂, the prostanoid with the strongest relaxation effect on the DA⁽³⁻⁷⁾.

In full-term newborns, the DA usually closes within hours or up to three days after birth⁽⁸⁾; failure to close is uncommon and rarely causes symptoms^(3, 5, 6, 9-11).

Patent ductus arteriosus (PDA) is however a common problem in preterm infants⁽⁶⁾, frequently causing a significant left-to-right shunt and increased left ventricular output. This in turn increases pulmonary flow and, at the systemic level, reduces cardiac output due to diastolic steal^(3, 5, 9).

The objective of this study was to evaluate the incidence of PDA at the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the Neonatology Department of Coimbra University Hospitals, as well as the clinical evolution of the newborns affected, the treatment prescribed and associated morbidity and mortality.

METHODS

We carried out a retrospective medical chart review of the newborns admitted to the NICU over a five-year period (January 2001 and December 2005) with a clinical and echocardiographic diagnosis of PDA. The following parameters were analyzed: maternal age, gestational age (GA), prenatal administration of corticosteroids, type of birth, birth weight (BW) and gender. Clinical evolution was assessed based on need for

avaliados os seguintes aspectos: idade materna, idade gestacional (IG), administração de corticoides pré-natais, o tipo de parto, o peso ao nascimento (PN) e o sexo. A evolução clínica foi avaliada em função da necessidade de ventilação mecânica, assim como pela morbidade associada e mortalidade. Avaliámos também as opções terapêuticas e a sua taxa de sucesso.

Os sinais clínicos valorizados foram a presença de sopro sistólico ou contínuo no bordo esternal esquerdo/dorso, tensão arterial divergente ou dependência de ventilação mecânica.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de PCA, o tratamento obedeceu ao protocolo de tratamento da UCIRN: indometacina precedida de restrição hídrica, em esquema longo de 0,1 mg/kg/dia, seis doses (RN com menos de catorze dias de vida) ou esquema curto de 0,2 mg/kg/dose, de 12-12 horas, três doses (RN com catorze ou mais dias de vida)⁽¹²⁾.

Os resultados foram apresentados sob a forma de percentagem, mediana (variáveis discretas) e média \pm erro padrão da média (variáveis contínuas).

Para o estudo estatístico foi utilizado o programa SAS, versão 8.01, para Windows. Usou-se o teste exacto de Fisher e o teste de χ^2 com correção de Yates. As decisões estatísticas obedeceram a um limiar de significância de $\alpha=0,05$ considerando-se as diferenças ou significativas ($P\leq 0,05$), ou bastante significativas ($P\leq 0,01$), ou muito significativas ($P\leq 0,001$).

RESULTADOS

No período em causa, estiveram internados na UCIRN 1503 RN, dos quais 69 tiveram diagnóstico de PCA, o que corresponde a uma incidência de 46 por cada mil RN internados.

Os 69 RN correspondem a 64 grávidas. A média da idade materna foi de 30 anos, variando entre 18 e 42 anos. Catorze grávidas registaram hipertensão arterial, das quais oito com pré-eclâmpsia e uma com eclâmpsia e três com diabetes gestacional controlada com medidas alimentares. Registou-se uma corioamnionite e seis sépsis clínicas.

Oito RN apresentaram ecografias fetais alteradas, dos quais cinco por restrição do crescimento intra-uterino (RCIU) e três com

mechanical ventilation, and associated morbidity and mortality. We also analyzed treatment options and their success rates.

Clinical symptoms included systolic or continuous murmur at the left sternal border radiating to the back, divergent blood pressure and dependence on mechanical ventilation.

Once the diagnosis of PDA was made, treatment followed the NICU treatment protocol: after fluid restriction, prolonged indomethacin therapy of 0.1 mg/kg/day in six doses in infants aged under 14 days, or short therapy of 0.2 mg/kg, every 12 hours in three doses in those aged 14 days or more⁽¹²⁾.

The results are presented as percentages and medians for discrete variables, and means \pm standard error for continuous variables.

SAS for Windows version 8.01 was used for the statistical analysis, together with Fisher's exact test and the chi-square test with the Yates correction. The significance level was set at $\alpha=0.05$, with differences being considered significant for $p\leq 0.05$, very significant for $p\leq 0.01$, and highly significant for $p\leq 0.001$.

RESULTS

In the period under study, 1503 newborns were admitted to the NICU, of whom 69 were diagnosed with PDA, an incidence of 46 for every 1000 admitted.

The 69 newborns were the result of 64 pregnancies. Mean maternal age was 30, ranging between 18 and 42 years. Fourteen mothers had hypertension during pregnancy, of whom eight had pre-eclampsia and one eclampsia, and three had gestational diabetes controlled through diet. There was one case of chorioamnionitis and six cases of clinical sepsis.

Eight newborns presented abnormalities on fetal ultrasound, five due to intrauterine growth retardation and three with oligamnios. Fetal echocardiography was performed in five (three for gestational diabetes, one for fetal ascites and the other for fetal arrhythmia), which was normal in all cases.

Of the 59 newborns with GA of less than 34 weeks, corticosteroids were administered in all but eight. In most cases, duration of rupture of membranes was less than 12 hours, and 61% of deliveries were by Cesarean section.

oligoâmnicos. Cinco realizaram ecocardiografia fetal (três por diabetes gestacional, um por ascite fetal e outro por arritmia fetal), sendo em todos considerada normal.

Dos 59 RN com IG inferior a 34 semanas, em apenas oito não foi administrada qualquer dose de corticoide. Na maioria dos casos registou-se uma rotura de membranas inferior a 12 horas. Em 61% dos casos o parto foi por cesariana.

A média da IG foi de 29 semanas ($\pm 3,8$ semanas) e a mediana foi de 28 semanas (variando entre 24 e 41 semanas). Sessenta e quatro RN (93%) eram prematuros (IG inferior a 37 semanas completas) (*Gráfico 1*). A média do PN foi de 1345 g (± 845 g) e a mediana foi de 1100 g (variando entre 500 e 4670 g). Sessenta e dois (90%) eram RN de baixo peso (PN inferior a 2500 g) e 52 eram RN de muito baixo peso (RNMBP), isto é, PN inferior a 1500 g. Como no período em causa estiveram internados 316 RNMBP, pode-se dizer que 16,5% tiveram o diagnóstico de PCA. Oito RN eram RCIU.

Quarenta (58%) RN eram do sexo feminino e 29 do sexo masculino, o que representa uma relação masculino/feminino de 1/1,4.

Quarenta e três RN foram reanimados na sala de partos e 47 necessitaram de intubação e ventilação mecânica na UCIRN.

O diagnóstico de PCA foi estabelecido, em média, entre o 5º e o 6º dia de vida, por ecocardiografia.

Vinte e nove RN tinham cardiopatia e/ou alterações cardíacas associadas, nomeadamente

Mean GA was 29 ± 3.8 weeks and the median was 28 weeks (24-41). Sixty-four newborns (93%) were preterm (GA less than 37 full weeks) (Figure 1). Mean BW was 1345 ± 845 g, and the median was 1100 g (500-4670). Sixty-two (90%) had low BW (below 2500 g), and 52 had very low BW (below 1500 g). Of the 316 infants with very low BW admitted during the study period, 16.5% had a diagnosis of PDA. Eight newborns had intrauterine growth retardation.

Forty (58%) of the newborns were girls and 29 boys, a male/female ratio of 1/1.4.

Forty-three required resuscitation in the delivery room and 47 needed intubation and mechanical ventilation in the NICU.

The diagnosis of PDA was established by echocardiography, between the fifth and sixth day of life on average.

Twenty-nine infants had heart disease and/or associated cardiac anomalies, including ventricular septal defect (four), atrial septal defect or patent foramen ovale (fourteen), pulmonary hypertension (eight), and poor ventricular function (eight).

Fifty-two had clinical and echocardiographic criteria for DA closure. Of these, three had absolute contraindication for indomethacin therapy, and so only 49 underwent pharmacological closure. Thirty had prolonged therapy, 10 short therapy and four had two cycles (prolonged followed by short). Five did not complete the therapy - in three closure was detected on reassessment, and two died. Closure was confirmed by echocardiography in all cases.

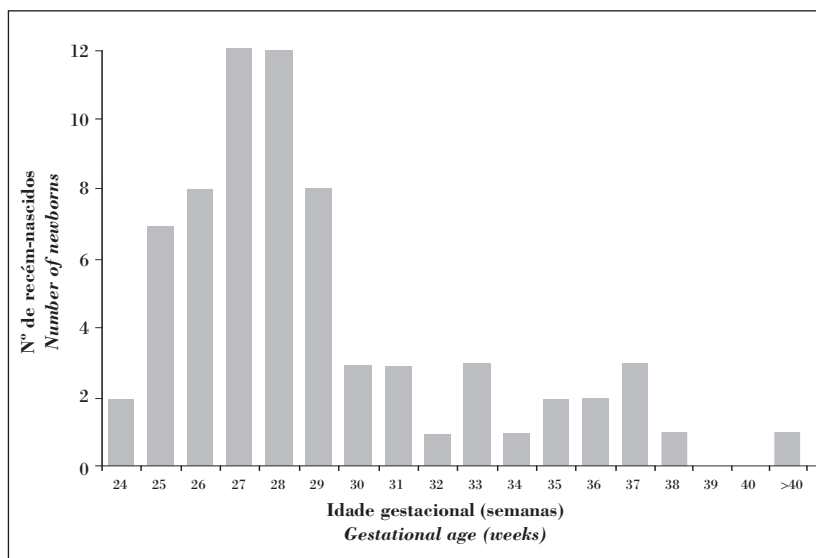


Gráfico 1. Distribuição dos casos por idade gestacional.

Figure 1. Distribution of cases by gestational age

Comunicação Interventrícular (quatro), Comunicação Interauricular / Foramen Ovale Patente (catorze), Hipertensão Pulmonar (oito) ou má função ventricular (oito).

Cinquenta e dois RN apresentavam critérios (clínicos e ecográficos) para realização de encerramento do CA. Destes, três tinham contra-indicação absoluta para o uso de indometacina, pelo que apenas 49 foram submetidos a encerramento farmacológico: 30 fizeram ciclo longo, 10 ciclo curto e quatro fizeram dois ciclos (ciclo longo seguido de ciclo curto). Cinco não completaram o ciclo, três por ter sido detectado encerramento numa reavaliação intercalar e dois por falecimento. O encerramento do CA foi sempre confirmado por ecocardiografia.

Houve necessidade de seis RN serem submetidos a encerramento cirúrgico, por insucesso do tratamento com indometacina. Nenhum RN foi submetido a cirurgia como tratamento de primeira linha. A cirurgia foi realizada, em média, ao 28º dia de vida. Quatro destes RN estavam dependentes do ventilador à data da intervenção.

No *quadro I* está apresentada a média dos quadrados mínimos da idade gestacional e dos pesos, de acordo com o tratamento realizado.

Quadro I. Média dos quadrados mínimos da idade gestacional e do peso de nascimento, de acordo com o tratamento realizado.

		I.Gest. (*)	P.N. (*)
Terapêutica	Médica	27,6	1039
	Cirúrgica	27,7	980
Sem tratamento		33	2237

I. Gest. - Idade Gestacional (em semanas)

P.N. - Peso de Nascimento (em gramas)

* - Média dos quadrados mínimos

Para a avaliação da co-morbilidade foram analisados os seguintes parâmetros: sépsis (com hemocultura positiva) 34 RN, doença de membrana hialina 27 RN, displasia broncopulmonar (DBP) quatro RN, insuficiência renal aguda dez RN (apenas quatro durante o tratamento com indometacina, sem obrigar a suspender tratamento e todas elas reversíveis), hemorragia intra-ventricular (HIV) grave (grau III-IV) seis RN e enterocolite necrotizante (NEC) três RN.

Faleceram oito RN (11,6%), tendo cinco realizado indometacina e três com contra-

Six infants required surgical ligation after unsuccessful indomethacin therapy. In no case was surgical closure the first-line treatment. On average, surgery was performed at 28 days of life; in four cases, the infant was dependent on mechanical ventilation at the time of the intervention.

Table I shows the minimum mean squares of gestational age and birth weight according to the treatment prescribed.

Table I. Minimum mean squares of gestational age and birth weight by treatment option

		Gestational age (weeks) (*)	Birth weight (g) (*)
Treatment	Medical	27,6	1039
	Surgical	27,7	980
No treatment		33	2237

* Minimum mean square

The following comorbidities were analyzed: sepsis, with positive blood culture, in 34 infants, hyaline membrane disease in 27, bronchopulmonary dysplasia (BPD) in four, acute renal failure in ten (only four during indomethacin therapy, which did not need to be suspended, and reversible in all cases), severe intraventricular hemorrhage (IVH) (grade III-IV) in six, and necrotizing enterocolitis (NEC) in three.

Eight infants died (11.6%), of whom five had had indomethacin and three had absolute contraindication for this therapy. All had very low birth weight (mean 857±279 g) and were very premature (mean GA 26.4 weeks, maximum 28 weeks).

Analysis of follow-up was possible in 49 (80%) of the 61 surviving infants, age at last assessment ranging between eight and 28 months. Forty of them (82%) had normal psychomotor and cognitive development; three had cerebral palsy, all of whom were born very prematurely with very low BW.

DISCUSSION

The incidence of PDA in the NICU was 4.6% of the total admitted and 16.5% of those of very low birth weight. Published series show that the incidence of PDA is higher the lower the GA and BW^(4, 6, 8, 13), and can reach 80% if BW is below

indicação absoluta para tal. Todos eram RNMBP (média de PN de 857g ± 279g) e grandes prematuros (média da IG de 26,4 semanas, máximo de 28 semanas).

Foi possível avaliar o *follow-up* de 49 (80%) dos 61 RN sobreviventes, com idade na última avaliação variando entre oito e 28 meses. Quarenta (82%) são crianças normais, nomeadamente em termos psico-motores e cognitivos; registam-se três paralisias cerebrais, em RNMBP grandes prematuros.

DISCUSSÃO

A incidência da PCA na UCIRN foi de 4,6% no total de RN internados e de 16,5% nos RN de muito baixo peso. Séries publicadas revelam uma incidência da PCA maior quanto menor é a IG e o PN^(4,6,8,13), principalmente se abaixo das 1000g, onde pode atingir os 80%^(8,14). O provável sub-diagnóstico pode prender-se, em grande medida, com o facto de não se realizar na UCIRN ecocardiograma de rotina para rastreio da PCA silenciosa.

Alguns autores propõem uma avaliação ecocardiográfica de rotina a todos os RN prematuros abaixo das 30 semanas, quer pelo impacto negativo da PCA neste grupo, quer pelo tardar da clínica^(5,15). Segundo Evans *et al*⁽¹⁶⁾, confiar nos sinais clínicos resulta num atraso do diagnóstico da PCA.

A média da idade materna está de acordo com a população geral da maternidade.

Tal com descrito na literatura (excepto na casuística de Baptista *et al*⁽¹⁴⁾), predominou o sexo feminino.

Tanto o tipo de tratamento como a altura ideal para o iniciar ainda são controversos, não havendo consenso na literatura, quer nacional quer internacional^(2,4,9). Na nossa amostra o diagnóstico foi estabelecido entre o 5º e o 6º dia de vida, o que está de acordo com a literatura, quando se fala em diagnóstico baseado na clínica^(3,5,16). Já Pham *et al*⁽¹³⁾ refere o facto de CA largos poderem apresentar sopros discretos ou mesmo não apresentar qualquer sopro, pelo que é necessário cuidado quando se opta pela abordagem de tratar CA sintomáticos.

Os RN que não necessitaram de tratamento revelaram IG e PN significativamente superior àqueles que necessitaram de tratamento

1000 g^(8, 14). The fact that it is probably underdiagnosed may be due in large part to the fact that routine echocardiography is not performed in the NICU to screen for silent PDA.

Some authors suggest routine echocardiographic assessment in all preterm infants under 30 weeks, given the negative impact of PDA in this group and that clinical symptoms may only appear later^(5, 15). According to Evans *et al.*⁽¹⁶⁾, relying on clinical signs results in delay in diagnosing PDA.

Mean maternal age in our study was similar to the general maternity hospital population.

As in other studies in the literature (except that of Baptista *et al.*⁽¹⁴⁾), there was a higher proportion of female infants in our population.

The type and timing of treatment is still the subject of debate, with no consensus in the Portuguese or international literature^(2, 4, 9). In our sample, the diagnosis was established between the fifth and sixth day of life, which is in agreement with the literature for diagnosis based on clinical signs^(3, 5, 16). Pham *et al.*⁽¹³⁾ point out that a large ductus arteriosus may present only a slight murmur or none at all, and opting for a strategy of only treating symptomatic PDA should be regarded with caution.

The newborns who did not require treatment had significantly higher GA and BW than those who did ($p < 0.001$), but there were no significant differences in these parameters in terms of type of treatment (*Table II*). Our results clearly show that in infants of low GA, particularly less than 30 weeks, and/or BW below 1500 g, the need for treatment for PDA closure is greater than in those with higher GA/BW. This indicates that an earlier assessment than usual and a more aggressive (presymptomatic) approach may be necessary, with a view to preventing complications

Table II. Statistical analysis of the effect of gestational age and birth weight on type of treatment.

		Gestational age (weeks) (†)		Birth weight (g) (†)
Treatment	Medical	27,6	b	1039
	Surgical	27,7	b	980
No treatment		33	a	2237
Sig. (‡)		*		*

Sig.: level of significance; *: $p = 0.001$ by Fisher's exact test; †: Minimum mean squares; ‡: In each column, values followed by the same letter did not differ significantly (level of significance ≥ 0.05) by MDS

($P < 0,001$); o tipo de tratamento não apresentou diferenças significativas nestes parâmetros (*Quadro II*). Estes resultados são claros indicadores que em IG baixas, principalmente inferiores às 30 semanas e/ou PN abaixo dos 1500g, a necessidade de tratamento para encerramento do CA é superior à das IG/PN superiores, levando a pensar ser necessário uma avaliação mais precoce do que o habitual e uma atitude mais interventiva (pré-sintomática), com a perspectiva de evitar complicações (nomeadamente DBP, necessidade de ventilação mecânica e NEC)^(3,5,6,9,14,15).

A favor desta atitude está também um estudo que refere que, mesmo nos RN com IG < 27s, quando se verifica uma constrição precoce pobre do CA, este tem maior probabilidade de persistir patente. Já quando se verifica uma boa constrição precoce, o CA raramente se mantém aberto⁽⁵⁾.

Quadro II. Análise estatística do efeito da idade gestacional e do peso de nascimento no tipo de tratamento necessário.

		I.Gest. (†)		P.N. (†)	
Terapêutica	Médica	27,6	b	1039	b
	Cirúrgica	27,7	b	980	b
Sem tratamento		33	a	2237	a
Sig. (‡)		*		*	

Sig. - nível de significância

* - significativo ao nível de 0,001 pelo teste de Fisher.

† - Média dos quadrados mínimos

‡ - Em cada coluna, valores seguidos da mesma letra não diferem significativamente ao nível de 0,05 pelo teste de MDS.

A taxa de sucesso com a indometacina foi elevada (88%), o que é semelhante ao encontrado na literatura^(4-6,8,13). Na revisão que efectuamos, preconiza-se actualmente o ciclo longo em detrimento do curto, pela sua eficácia semelhante e menos efeitos secundários^(3-5,13,17).

A necessidade de encerramento cirúrgico prendeu-se com a falência do tratamento médico/evolução clínica desfavorável e foi, em média, aos 28 dias de vida. Tal como descrito na literatura, a opção cirúrgica na nossa unidade é de segunda linha⁽¹⁴⁾, o mais precocemente possível após falência do tratamento médico. No entanto pensamos que deverá ser mais precoce, tal como é referido por Jaillard *et al*⁽¹⁸⁾: a laqueação cirúrgica antes das 3 semanas de vida,

(particularly DBP, need for mechanical ventilation and NEC)^(3, 5, 6, 9, 14, 15).

In support of this approach, another study reports that even in newborns with a GA of <27 weeks, poor early ductal constriction indicates a greater likelihood that it will remain patent, while in infants with good early constriction, it rarely remains open⁽⁵⁾.

The success rate of indomethacin was high (88%), similar to that reported in the literature^(4-6,8,13). From our chart review, prolonged rather than short therapy is now recommended, since it has similar efficacy and fewer secondary effects^(3-5,13,17).

Surgical closure was required in cases of unsuccessful medical treatment or unfavorable clinical evolution, and was performed, on average, at 28 days of life. As described in the literature, surgery is the second-line treatment in our unit⁽¹⁴⁾, and is performed as soon as possible after failure of the medical option. Nevertheless, we believe it should be performed even earlier, as indicated by Jaillard *et al.*⁽¹⁸⁾; surgical ligation within three weeks of birth enables more rapid reduction in ventilatory parameters, earlier full oral feeding and better weight gain at a corrected age of 36 weeks.

In PDA, a large volume of blood is diverted from the systemic to the pulmonary circulation, the reduction in systemic cardiac output (ductal steal) being proportional to the diameter of the DA⁽⁵⁾. The negative effects of PDA on the systemic circulation include pulmonary hemorrhage⁽³⁾, IVH, NEC, and renal dysfunction^(7, 11). Early PDA closure prevents deterioration of pulmonary function and appears to reduce the incidence of NEC⁽¹⁹⁾.

Comorbidities (particularly chronic lung disease and IVH⁽³⁾), mortality and follow-up in our series were similar to those reported in other studies⁽¹⁴⁾.

The results obtained in this work led us to conclude that, in view of the probable underdiagnosis of PDA, a new protocol should be implemented in our unit, in which echocardiography is performed to screen for PDA in all newborns of less than 30 weeks or with BW below 1500 g. We also feel that following earlier diagnosis, a more aggressive approach is required, with presymptomatic prolonged indomethacin therapy.

We intend in the near future to answer a

quando comparado com a efectuada posteriormente, permite redução mais rápida de parâmetros ventilatórios, alimentação oral total mais precoce e melhor ganho ponderal às 36 semanas de idade corrigida.

Através do CA grandes volumes de sangue são desviados da circulação sistémica para a circulação pulmonar, havendo relação entre o diâmetro do canal e o baixo débito cardíaco sistémico (“ductal steal”)⁽⁵⁾. Os efeitos negativos do CA na circulação sistémica podem-se traduzir em hemorragia pulmonar⁽³⁾, HIV, NEC, disfunção renal^(7,11). O encerramento precoce do CA previne a deterioração da função pulmonar e parece diminuir a incidência de NEC⁽¹⁹⁾.

A co-morbilidade (nomeadamente doença pulmonar crónica e HIV⁽³⁾), mortalidade e o follow-up na nossa série foram idênticos às descritas noutras séries⁽¹⁴⁾.

Os resultados obtidos através deste trabalho permitiram-nos concluir, tendo em conta o provável sub-diagnóstico da PCA, ser necessário a implementação de novo protocolo de actuação na Unidade, contemplando a ecocardiografia como meio de rastreio da PCA a todos os RN abaixo das 30 semanas ou com PN inferior aos 1500g. Também achamos importante, no seguimento de um diagnóstico mais precoce, uma actuação mais agressiva, com indometacina pré-sintomática em esquema longo.

Pretendemos, num futuro breve, responder à questão que nos ficou com este estudo: poderá um diagnóstico mais precoce conduzir a uma melhoria de resultados?

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento especial ao Eng. José Viana Andrade pelo apoio na elaboração do texto e ao Dr. Fernando Delgado pela dedicada colaboração na análise estatística dos dados.

question that emerged from this study: will earlier diagnosis lead to improved outcomes?

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to extend our special thanks to José Viana Andrade for his help in preparing the text and to Dr. Fernando Delgado for his valuable contribution to statistical analysis of the data.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

HELENA ANDRADE

Unidade de Cardiologia Pediátrica

Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Prof. Mota Pinto

3000-075 Coimbra, Portugal

Tel. 351.239400400 - Fax 351.239837081

E-mail: helenacarvalho@huc.min-saude.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Ellis H. Anatomy of fetal circulation. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2005; 6(3): 73.
2. Markham M. Patent Ductus Arteriosus in the Premature Infant: a clinical dilemma. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2006; 6(3): 151-157.
3. Evans N. Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Advances in Neonatal Care* 2003; 3(4): 168-177.
4. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2003; 8: 425-432.
5. Evans N. Patent ductus arteriosus in the neonate. *Current Paediatrics* 2005; 15: 381-389.
6. Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2005; 10: 177-184.
7. Miyague NI. Persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros. *J Pediatr* 2005; 81: 429-430.
8. Afiune JY, Singer JM, Leone CR. Evolução ecocardiográficas de recém-nascidos com persistência do canal arterial. *J Pediatr* 2005; 81: 454-460.
9. Knight D. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001; 6: 63-73.
10. Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2001; 6: 49-61.
11. Artman M, Mahony L, Teitel DF. Patent Ductus Arteriosus. In: Artman M, Mahony L, Teitel DF, eds. *Neonatal Cardiology*. McGraw-Hill, 2002; 113-115.
12. Negrão F, Afonso E. Persistência do Canal Arterial. In: *Protocolos de Neonatologia*. Maternidade Dr. Daniel de Matos, Hospitais da Universidade de Coimbra, 1996; 4.
13. Pham J, Carlos M. Current Treatment Strategies of Symptomatic Patent Ductus Arteriosus. *Pediatric Pharmacology* 2002; 16(6): 306-310.
14. Baptista M J, Correia-Pinto J, Areias J C, Guimarães H. Canal arterial patente em cuidados intensivos neonatais. *Rev Port Cardiol* 1999; 18(12): 1095-1100.
15. Evans N. The neonate and ductus arteriosus: importance, diagnosis and practical management. *Current Paediatrics* 1995; 5: 114-117.
16. Evans N, Malcolm G, Osborn D, Kluckow M. Diagnosis of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *NeoReviews* 2004; 5(3): 86-97.
17. Tammela O, Ojala R, Iivainen T, et al. Short versus Prolonged Indomethacin Therapy for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *J Pediatr* 1999; 134(5): 552-557.
18. Jaillard S, Larrue B, Rakza T, Magnenant E, Warembourg H, Storme L. Consequences of Delayed Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Very Premature Infants. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 231-235.
19. Clyman RI, Chorne N. Patent Ductus Arteriosus: Evidence for and against Treatment. *J Pediatr* 2007; 150: 216-219.

3º Congresso Português de Hipertensão International Meeting on Hypertension

**Hotel Tivoli Marina Vilamoura, Algarve
12 a 15 de Fevereiro de 2009**

**Presidente do Congresso: Luís Martins
Presidente da Comissão Organizadora: Paula Alcântara**

www.sphta.org.pt

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO Plavix 75 mg comprimidos revestidos por película. **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Hidrogenossulfato de Clopidogrel 97,875 mg (equivalente molar a 75 mg de clopidogrel base) Excipientes: lactose 3 mg, óleo de ricínio hidrogenado 3,3 mg. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.3. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Comprimidos revestidos por película. Os comprimidos revestidos por película de Plavix 75 mg, são de cor rosa, redondos, biconvexos, revestidos por película e com a gravação "75" numa das faces e a gravação "1171" na outra face. **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS** **4.1 Indicações terapêuticas** O clopidogrel está indicado na prevenção de acidentes aterotrombóticos em: • Doentes com enfarte de miocárdio (ocorrido num período compreendido entre alguns dias e menos de 35 dias), acidente vascular cerebral isquémico (ocorrido num período compreendido entre 7 dias e menos de 6 meses) ou doença arterial periférica estabelecida. • Doentes com síndrome coronária aguda: - Síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q), incluindo doentes em processo de colocação de um stent após uma intervenção coronária percutânea, em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS). - Enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS) em doentes sujeitos a tratamento médico, indicados para terapêutica trombolítica. Para mais informações consulte por favor o capítulo 5.1. **4.2 Posologia e modo de administração** • Adultos e idosos O clopidogrel deve ser administrado sob a forma de uma toma única diária de 75 mg, com ou sem alimentos. Em doentes com síndrome coronária aguda: - A terapêutica com clopidogrel na síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q), deve ser iniciada com uma dose de carga de 300 mg em toma única, seguida de 75 mg uma vez por dia (com ácido acetilsalicílico, AAS, 75 - 325 mg por dia). Dado que doses mais elevadas de ácido acetilsalicílico estão associadas a um maior risco hemorrágico, recomenda-se que a dose de ácido acetilsalicílico não seja superior a 100 mg. A duração óptima do tratamento não foi formalmente estabelecida. Os resultados dos ensaios clínicos justificam o seu uso até 12 meses, observando-se o seu benefício máximo aos 3 meses (consultar o capítulo 5.1). - A terapêutica com clopidogrel no enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST deve ser iniciada com uma dose de carga em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS) e com ou sem trombolíticos, seguida de dose única diária de 75 mg de clopidogrel. Para doentes com idade superior a 75 anos o clopidogrel deve ser iniciado sem dose de carga. A terapêutica em associação deve ser iniciada o mais cedo possível, após o início dos sintomas e prolongada por, pelo menos, quatro semanas. O benefício da associação do clopidogrel com o ácido acetilsalicílico para além das 4 semanas não foi estudado neste contexto (ver secção 5.1). • Crianças e adolescentes Não existe experiência em crianças. **4.3 Contra-indicações** • Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes do produto. • Insuficiência hepática grave. • Hemorragia activa, tal como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana. • Aleitamento (consultar o capítulo 4.6). **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização** Devido ao risco de hemorragia e de efeitos indesejáveis hematológicos, deve ser considerada a realização de hemograma e/ou outras avaliações apropriadas, sempre que surjam sintomas clínicos sugestivos de hemorragia durante o tratamento (consultar o capítulo 4.8). A semelhança de outros antitrombóticos, o clopidogrel deve ser utilizado com precaução em doentes que podem ter risco acrescido de hemorragia devido a traumatismo, cirurgia ou outras situações patológicas e em doentes que estejam a receber tratamento com ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não esteróides, incluindo inibidores da COX-2, heparina ou antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa. Os doentes devem ser seguidos cuidadosamente, para se detectarem quaisquer sinais de hemorragia incluindo hemorragia oculta, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento e/ou após processos cardíacos invasivos ou cirurgia. A coadministração do clopidogrel com a varfarina, não é recomendada uma vez que pode aumentar a intensidade das hemorragias (consultar o capítulo 4.5). Se um doente estiver programado para cirurgia electiva para a qual não seja desejável um efeito anti-platequetário, o clopidogrel deverá ser interrompido 7 dias antes da cirurgia. O clopidogrel prolonga o tempo de hemorragia e deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentem lesões potencialmente hemorrágicas (particularmente a nível gastrointestinal e intra-ocular). Enquanto estiverem a tomar clopidogrel (em monoterapia ou em associação com o ácido acetilsalicílico) os doentes deverão ser advertidos sobre o facto de poder levar mais tempo do que o normal para parar a hemorragia e que deverão comunicar sempre ao seu médico qualquer hemorragia involuntária (local ou duração). Os doentes devem informar os médicos e dentistas que estão a tomar clopidogrel antes da marcação de qualquer cirurgia e antes da prescrição de qualquer outro fármaco. Muito raramente foi referida Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) após a administração de clopidogrel, por vezes depois de uma breve exposição ao fármaco. É caracterizada por trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática associada a sintomas neurológicos, disfunção renal e febre. A PTT é uma situação potencialmente fatal que requer tratamento imediato, incluindo plasmáferese. O clopidogrel não pode ser recomendado na fase aguda do acidente vascular cerebral isquémico (menos de 7 dias), devido à inexistência de dados. A experiência existente em doentes com insuficiência renal é limitada. O clopidogrel deverá, portanto, ser utilizado com precaução nesta população de doentes. A experiência existente com doentes com doença hepática moderada, que possam apresentar diátese hemorrágica, é limitada. O clopidogrel deverá, portanto, ser utilizado com precaução nesta população de doentes. Doentes com problemas hereditários graves de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento. **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção** **Varfarina:** a administração concomitante de clopidogrel com varfarina não é recomendada visto poder aumentar a intensidade das síndromes hemorrágicas (consultar o capítulo 4.4). **Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa:** clopidogrel deverá ser usado com precaução nos doentes que possam estar em risco aumentado de síndrome hemorrágica devido a traumatismo, cirurgia ou outras condições patológicas que concomitantemente estejam a fazer terapêutica com antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa (consultar o capítulo 4.4). **Ácido acetilsalicílico (AAS):** o ácido acetilsalicílico não modificou a inibição mediada pelo clopidogrel, da agregação plaquetária induzida pelo ADP, mas o clopidogrel potenciou o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação de plaquetas induzida pelo colágeno. No entanto, a administração concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico, duas vezes ao dia, durante um dia, não prolongou significativamente o tempo de hemorragia induzida pela ingestão de clopidogrel. É possível que exista uma interacção farmacodinâmica entre o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico, conduzindo a um risco aumentado do potencial de síndromes hemorrágicas. Deste modo, a associação destes dois fármacos deve ser efectuada com precaução (consultar o capítulo 4.4). No entanto, o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico foram administrados concomitantemente durante um ano (consultar o capítulo 5.1). **Heparina:** num estudo clínico conduzido em indivíduos sãos, o clopidogrel não implicou a alteração da dose de heparina, nem alterou o efeito da heparina sobre a coagulação. A coadministração de heparina não produziu qualquer efeito sobre a inibição da agregação plaquetária induzida pelo clopidogrel. É possível que exista uma interacção farmacodinâmica entre o clopidogrel e a heparina, conduzindo a um risco aumentado do potencial de síndromes hemorrágicas. Deste modo, a associação destes dois fármacos deve ser efectuada com precaução (consultar o capítulo 4.4). **Trombolíticos:** a segurança da administração concomitante do clopidogrel, agentes trombolíticos específicos ou não para a fibrina e heparinas foi determinada em doentes com enfarte agudo de miocárdio. A incidência de síndromes hemorrágicas de relevância clínica foi semelhante à observada na administração concomitante de agentes trombolíticos e heparina com o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.8). **Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs):** num estudo clínico conduzido em voluntários sãos, a administração concomitante de clopidogrel e naproxeno revelou um aumento da perda de sangue oculto a nível gastrointestinal. Contudo, devido à inexistência de estudos de interacção com outros AINEs, é actualmente pouco claro, a existência, ou não, de um risco aumentado de hemorragia gastrointestinal, para todos os AINEs. Consequentemente a administração concomitante de AINEs, incluindo inibidores da COX-2 e clopidogrel deverá ser encarada com precaução (consultar o capítulo 4.4). **Outras terapêuticas concomitantes:** foram efectuados outros estudos clínicos com o clopidogrel e outras terapêuticas concomitantes, para investigar potenciais interacções farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Não se observaram quaisquer interacções farmacodinâmicas clinicamente importantes, na administração concomitante de clopidogrel e atenolol, com nifedipina ou com atenolol e nifedipina em simultâneo. Para além disso, a actividade farmacodinâmica do clopidogrel não foi significativamente influenciada pela coadministração de fenobarbital, cimetidina ou estrogénio. As farmacocinéticas da digoxina ou da teofilina não foram alteradas pela administração concomitante do clopidogrel. Os antiácidos não alteraram a extensão da absorção do clopidogrel. Dados colhidos em estudos efectuados em microscossas de fígado humano, indicaram que o metabolito carboxílico ácido do clopidogrel pode inibir a actividade do citocromo P₄₅₀ 2C9. Este facto pode conduzir a um aumento dos níveis plasmáticos de fármacos tais como fenitoína, tolbutamida e AINEs, que são metabolizados pelo citocromo P₄₅₀ 2C9. Os dados recolhidos do estudo CAPRIE, indicam que a fenitoína e a tolbutamida podem ser coadministradas em segurança com o clopidogrel. Para além da informação relativa às interacções específicas do fármaco acima descritas, não foram realizados estudos de interacção com o clopidogrel e alguns fármacos normalmente administrados em doentes com doença aterotrombótica. Contudo, os doentes que participaram em ensaios clínicos com o clopidogrel tomaram vários medicamentos concomitantes incluindo diuréticos, beta-bloqueantes, IECAs, antagonistas do cálcio, hipolipemiantes, vasodilatadores coronários, hipoglicemiantes (incluindo a insulina), antiepilépticos, terapêutica hormonal de substituição e antagonistas GPIIb/IIIa sem evidências de reacções adversas de relevância clínica. **4.6 Gravidez e aleitamento** - Gravidez Como não existem dados clínicos sobre as gravidezes expostas, como medida de precaução é preferível não usar clopidogrel durante a gravidez. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (consultar o capítulo 5.3). • Aleitamento Os estudos efectuados em ratos demonstraram que o clopidogrel e/ou os seus metabolitos são excretados no leite. Desconhece-se se esta substância é excretada no leite humano. **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas** Os efeitos de clopidogrel sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. **4.8 Efeitos indesejáveis** **Experiência em estudos clínicos:** A segurança do clopidogrel foi avaliada em mais de 42.000 doentes, incluindo mais de 9.000 doentes tratados por períodos iguais ou superiores a 1 ano. Os efeitos secundários clinicamente relevantes que foram observados nos estudos CAPRIE, CURE, CLARITY e COMMIT são discutidos de seguida. O clopidogrel 75mg/dia foi bem tolerado em comparação com o ácido acetilsalicílico 325 mg/dia, segundo os resultados do estudo CAPRIE. A tolerância global do clopidogrel neste estudo foi similar à do ácido acetilsalicílico, independentemente da idade, sexo e raça. **Doenças hemorrágicas:** No estudo CAPRIE, em doentes tratados com clopidogrel ou com ácido acetilsalicílico, a incidência global de qualquer hemorragia foi 9,3%. A incidência de casos graves foi de 1,4 para o clopidogrel e 1,6 para o ácido acetilsalicílico. Nos doentes que receberam clopidogrel a taxa de ocorrência de hemorragia gastrointestinal foi de 2,0%, tendo sido necessário internamento para 0,7% dos doentes. Nos doentes que receberam ácido acetilsalicílico as taxas foram de 2,7% e 1,1% respectivamente. A incidência de outras hemorragias foi mais elevada para o grupo do clopidogrel, quando comparado com o ácido acetilsalicílico (7,3% vs 6,5%). No entanto a incidência de efeitos graves foi semelhante em ambos os grupos de tratamento (0,6% vs 0,4%). Os efeitos mais frequentemente referidos para ambos os grupos foram: púrpura/contusão/hematoma, e epistaxis. Outros menos frequentemente reportados foram hematoma, hematuria e hemorragia ocular (especialmente conjuntival). A incidência de hemorragia intracraniana foi de 0,4% para doentes que receberam clopidogrel e de 0,5% para doentes que receberam ácido acetilsalicílico. No estudo CURE, a administração de clopidogrel + ácido acetilsalicílico, quando comparada com placebo + ácido acetilsalicílico, não foi associada a um aumento estatisticamente significativo de hemorragias que representem risco de vida (taxas de efeitos de 2,2% vs 1,8%) ou hemorragias fatais (0,2% vs 0,2%), mas o risco de hemorragia maior, menor e outras hemorragias, foi significativamente superior com clopidogrel + ácido acetilsalicílico: hemorragias maior que não representam risco de vida (1,6% com clopidogrel + ácido acetilsalicílico vs 1,0% com placebo + ácido acetilsalicílico), hemorragias principalmente a nível gastrointestinal e no local da punção, e hemorragias menor (5,1% com clopidogrel + ácido acetilsalicílico vs 2,4% com placebo + ácido acetilsalicílico). A incidência de hemorragia intracraniana foi de 0,1% em ambos os grupos. A taxa de alterações hemorrágicas maior para o clopidogrel + ácido acetilsalicílico foi dependente da dose de ácido acetilsalicílico (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), tal como para a taxa de alterações hemorrágicas maior para o placebo + ácido acetilsalicílico (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). O risco de hemorragia (que representa risco de vida, maior, menor e outras) diminuiu ao longo do ensaio: 0-1 mês [clopidogrel: 599/6259 (9,6%); placebo: 413/6303 (6,6%)]; 1-3 meses [clopidogrel: 276/6123 (4,5%); placebo: 144/6168 (2,3%)]; 3-6 meses [clopidogrel: 228/6037 (3,8%); placebo: 99/6048 (1,6%)]; 6-9 meses [clopidogrel: 162/5005 (3,2%); placebo: 74/4972 (1,5%)]; 9-12 meses [clopidogrel: 73/3841 (1,9%); placebo: 40/3844 (1,0%)]. Não se verificou um excesso de hemorragias maior nos 7 dias após cirurgia de bypass coronário em doentes que interromperam a terapêutica mais de 5 dias antes da cirurgia (4,4% clopidogrel + ácido acetilsalicílico vs 5,3% placebo + ácido acetilsalicílico). Em doentes que continuaram a terapêutica nos 5 dias anteriores a cirurgia de bypass coronário, a taxa do efeito foi de 9,6% para o clopidogrel + ácido acetilsalicílico e 6,3% para placebo + ácido acetilsalicílico. No estudo CLARITY, houve um aumento global de hemorragias no grupo clopidogrel + ácido acetilsalicílico (17,4%) versus o grupo placebo + ácido acetilsalicílico (12,9%). A incidência de hemorragias maior foi semelhante entre os dois grupos (1,3% vs 1,1% para o grupo clopidogrel + AAS e placebo + AAS, respectivamente). Isto foi consistente ao longo dos subgrupos de doentes definidos pelas características basais e pelo tipo de terapêutica com fibrinolíticos e heparina. A incidência de hemorragias fatais (0,8% versus 0,6% nos grupos clopidogrel + AAS e placebo + AAS, respectivamente) e hemorragias intracranianas (0,5% vs 0,7% nos grupos clopidogrel + AAS e placebo + AAS, respectivamente) foi baixa e semelhante em ambos os grupos. No estudo COMMIT, a taxa global de hemorragias não cerebrais maior ou hemorragias cerebrais foi baixa e semelhante em ambos os grupos (0,6% versus 0,5% nos grupos clopidogrel+AAS e placebo + AAS, respectivamente). **Doenças hematológicas:** No estudo CAPRIE, foi observada neutropénia grave (< 0,45 x 10⁹/l) em 4 doentes com clopidogrel (0,04%) e em 2 doentes com ácido acetilsalicílico (0,02%). Dois dos 9.599 doentes que receberam clopidogrel e nenhum dos 9.586 doentes que receberam ácido acetilsalicílico apresentaram contagem de neutrófilos igual a zero. Ocorreu um caso de anemia aplásica num doente do grupo de tratamento do clopidogrel. A incidência de trombocitopenia grave (< 80 x 10⁹/l) foi de 0,2% para o clopidogrel e de 0,1% para o ácido acetilsalicílico. No estudo CURE e CLARITY, o número de doentes com trombocitopenia ou neutropénia foi semelhante em ambos os grupos. As outras reacções adversas de relevância clínica observadas no CAPRIE, CURE, CLARITY e COMMIT: com uma incidência > 0,1% assim como todas as reacções adversas graves e relevantes estão listadas a seguir conforme a classificação da Organização Mundial de Saúde. A sua frequência está definida de acordo com as seguintes convenções: frequentes (>1/100, <1/10); não frequentes (>1/1000, <1/100); raros (>1/10000, <1/1000). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. **Doenças do sistema nervoso central e periférico:** - Não frequentes: cefaleias, tonturas e parestesias - Raros: vertigens. **Doenças gastrointestinais:** - Frequentes: diarreia, dor abdominal, dispênea. - Não frequentes: úlcera gástrica e duodenal, gastrite, vómitos, náusea, obstipação, flatulência. **Doenças das plaquetas, hemorrágicas e de coagulação:** - Não frequentes: aumento do tempo de hemorragia e diminuição das plaquetas. **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** - Não frequentes: erupção cutânea e prurido. **Doenças leucocitárias e do sistema reticuloendotelial:** - Não frequentes: leucopenia, diminuição de neutrófilos e eosinofilia. **Experiência pós-comercialização:** O efeito mais frequentemente referido na experiência pós-comercialização é a síndrome hemorrágica e na maioria dos casos foi reportada durante o primeiro mês de tratamento. **Síndromes hemorrágicas:** Foram relatados alguns casos fatais (especialmente hemorragias intracranianas, gastrointestinais e retroperitoneais); foram reportados casos graves de síndrome hemorrágica a nível cutâneo (púrpura), musculo-esquelético (hemartrose, hematoma), hemorragia ocular (conjuntival, intra-ocular, retiniana), epistaxis, síndrome hemorrágica do tracto respiratório (hemoptise, hemorragia pulmonar), hematuria e hemorragia de feridas cirúrgicas; foram referidos casos de hemorragia grave em doentes que se encontram a tomar clopidogrel concomitantemente com ácido acetilsalicílico ou clopidogrel com ácido acetilsalicílico e heparina (consultar o capítulo 4.4). Para além da experiência dos estudos clínicos, foram reportadas espontaneamente as seguintes reacções adversas. Dentro de cada classe de sistema de órgãos (classificação MedDRA), são ordenadas de forma decrescente conforme a frequência. "Muito raros" corresponde a <1/10000. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** - Muito raros: Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) (1/200.000 dos doentes expostos) (consultar o capítulo 4.4), Trombocitopenia grave (contagem de plaquetas

Nova Indicação no Enfarte Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST

PTCLO07.01.15
PLA-022007-PT04-A

Titular da AMI: Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb S.N.C. - Representante local do titular da AMI: Sanofi-Synthelabo - Produtos Farmacéuticos, S.A.
Sede: Empreendimento Lagoas Park - Edifício 7 - 2715-Andar - 2740-244 Porto Salvo - Tel: 213 589 400 - Fax: 213 589 409 - Contribuinte nº 504 179 276
* Enfarte do Miocárdio (EM), Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Morte Coronária

Maior
Protecção

Hoje

Protecção na ameaça de eventos aterotrombóticos recorrentes*



Plavix[®]

Clopidogrel 75mg
Levar a Protecção Mais Além. Hoje

Medicamento sujeito a receita médica
RCPM incluído nesta edição

sanofi aventis 

 Bristol-Myers Squibb

530 x 10⁹/l), Agranulocitose, Granulocitopenia, Anemia aplásica/Pancreatopénia, Anemia. **Doenças do sistema imunitário:** - Muito raras: Reações anafilatóides, Doença do soro **Perturbações do foro psiquiátrico:** Muito raras: Estados confusional e Alucinações **Doenças do sistema nervoso:** - Muito raras: Alterações gustativas **Vasculopatias:** - Muito raras: Vasculite, Hipotensão **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** - Muito raras: Broncospasmo, Pneumonia intersticial. **Doenças gastrointestinais:** - Muito raras: Pancreatite, Colite (incluindo colite ulcerosa ou linfocítica), Estomatite **Afecções hepatobiliares:** - Muito raras: Insuficiência hepática aguda, Hepatite **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas:** - Muito raras: Angioedema, Dermatite bulhosa (eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson, Necrólise epidérmica tóxica), Rash eritematoso, Urticária, Eczema e Lliquen plano **Afecções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos:** - Muito raras: Artralgia, Artrite, Mialgia **Doenças renais e urinárias:** - Muito raras: Glomerulonefrite **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** - Muito raras: Febre **Exames complementares de diagnóstico:** - Muito raras: Alterações dos parâmetros laboratoriais da função hepática, Aumento da creatinina sanguínea **4.9 Sobredosagem** A sobredosagem após a administração de clopidogrel pode conduzir ao prolongamento do tempo de hemorragia e a complicações hemorrágicas subsequentes. Em caso de se observar a ocorrência de hemorragia deve ser considerada a terapêutica apropriada. Não foi encontrado nenhum antídoto da actividade farmacológica do clopidogrel. Se for necessária uma correcção imediata do tempo de hemorragia (que se encontra prolongado), deverá efectuar-se uma transfusão de plaquetas, que poderá reverter os efeitos do clopidogrel. **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propriedades farmacodinâmicas Grupo fármaco-terapêutico:** 4.3.1.4 Antiagregantes plaquetários. Código ATC : B01AC04. O clopidogrel inibe selectivamente a ligação do difosfato de adenosina ("ADP") ao seu receptor plaquetário, e a subsequente activação do complexo GPIIb/IIIa mediada pelo ADP, inibindo assim a agregação de plaquetas. A biotransformação do clopidogrel é necessária para produzir a inibição da agregação plaquetária. O clopidogrel também inibe a agregação de plaquetas induzida por outros agonistas, bloqueando o aumento da activação das plaquetas induzida pela libertação de ADP. O clopidogrel actua modificando irreversivelmente o receptor de ADP plaquetário. Consequentemente, as plaquetas expostas ao clopidogrel são afectadas para o restante do seu ciclo de vida e a recuperação da função plaquetária normal ocorre a uma taxa consistente com o turn-over plaquetário. Doses repetidas de 75 mg por dia produziram uma inibição substancial da agregação plaquetária induzida por ADP, a partir do primeiro dia. Esta aumenta progressivamente e atinge a fase estacionária entre o dia 3 e o dia 7. Na fase estacionária, o nível médio de inibição observado com uma dose de 75 mg por dia situava-se entre os 40% e os 60%. A agregação plaquetária e o tempo de hemorragia retomaram gradualmente os valores de base, de uma maneira geral no prazo de 5 dias após a interrupção do tratamento. A segurança e eficácia do clopidogrel foram avaliadas em quatro ensaios clínicos de dupla ocultação com 80.000 doentes: o estudo CAPRIE, com comparação entre clopidogrel e AAS e os estudos CURE, CLARITY e COMMIT com comparação entre clopidogrel e placebo, quando administrados em associação com AAS e outra terapêutica padrão. **Enfarte de miocárdio (EM) recente; síncope recente ou doença arterial periférica estabelecida** O estudo CAPRIE incluiu 19.185 doentes com aterotrombose manifestada por enfarte de miocárdio recente (< 35 dias), acidente vascular cerebral isquémico recente (entre 7 dias e 6 meses) ou doença arterial periférica estabelecida (DAP). Os doentes foram aleatoriamente seleccionados para clopidogrel 75 mg/dia ou para o ácido acetilsalicílico 325 mg/dia, e foram seguidos entre 1 a 3 anos. No subgrupo do enfarte de miocárdio, a maioria dos doentes receberam ácido acetilsalicílico durante os primeiros dias após o enfarte agudo de miocárdio. O clopidogrel reduziu significativamente a incidência de novos acidentes isquémicos (objectivo combinado para enfarte de miocárdio, acidente vascular cerebral isquémico e morte por acidente vascular) quando comparado com o ácido acetilsalicílico. Na análise da intenção de tratamento observaram-se 939 efeitos no grupo do clopidogrel e 1.020 no grupo do ácido acetilsalicílico (redução relativa do risco (RRR) de 8,7%, [IC 95%: -0,2-16,4%]; p=0,045), o que corresponde a que para cada 1.000 doentes tratados em 2 anos, 10 doentes adicionais [CI: 0-20] seriam protegidos para a ocorrência de um novo acidente isquémico. A análise da mortalidade global com um objectivo secundário, não demonstrou existir uma diferença estatisticamente significativa entre o clopidogrel (5,8%) e o ácido acetilsalicílico (6,0%). Numa análise de subgrupo por tipo de evento incluído (enfarte de miocárdio, acidente vascular cerebral isquémico e doença arterial periférica) o benefício parece ser superior (atingindo um significado estatisticamente relevante de p = 0,003) para os doentes com doença arterial periférica (particularmente para aqueles também com história de enfarte de miocárdio) (RRR= 23,7%; IC: 8,9 a 36,2), e mais fraco (mas com uma diferença não estatisticamente relevante da apresentada pelo ácido acetilsalicílico), nos doentes com acidente vascular cerebral (RRR= 7,3%; IC: -5,7 a 18,7). Nos doentes admitidos no ensaio apenas com história de enfarte de miocárdio recente, o clopidogrel, revelou resultados numéricos inferiores, mas não estatisticamente diferentes dos revelados pelo ácido acetilsalicílico (RRR=-4,0%; IC:-22,5 a 11,7). Como complemento, a análise a um subgrupo definido pela idade dos doentes, sugere que o clopidogrel apresenta efeitos benéficos mais relevantes em doentes com idades ≤ 75 anos. Uma vez que o estudo CAPRIE não foi desenhado para avaliar a eficácia em subgrupos individuais, não é claro se as diferenças encontradas na redução do risco relativo, avaliadas numa perspectiva das condições de inclusão, são reais ou resultado do acasto. **Síndrome coronária aguda** O estudo CURE incluiu 12.562 doentes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q), e que eram incluídos num prazo de 24 horas após o início do episódio mais recente da dor no peito ou sintomas consistentes com isquemia. Os doentes teriam de apresentar alterações no ECG compatíveis com nova isquemia ou elevação das enzimas cardíacas, troponina I ou T até pelo menos duas vezes acima do limite normal. Os doentes foram randomizados para o clopidogrel (dose de carga de 300 mg seguida de 75 mg/dia, N=6.259) ou placebo (N=6.303, ambos administrados concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (75-325 mg uma vez por dia) e outras terapêuticas padrão. Os doentes foram tratados durante um ano. Foram administradas heparinas em mais de 90% dos doentes, não tendo sido afectada de forma significativa a taxa relativa de hemorragias entre o clopidogrel e o placebo pela terapêutica concomitante com heparina. O número de doentes que atingiram o objectivo primário (morte cardiovascular (CV), enfarte de miocárdio (EM), ou Acidente Vascular Cerebral) foi de 582 (9,3%) no grupo tratado com clopidogrel e 719 (11,4%) no grupo tratado com placebo, com redução do risco relativo em 20% (IC 95% de 10%-28%; p=0,0009) para o grupo tratado com clopidogrel (17% de redução do risco relativo quando os doentes foram tratados de forma conservadora, 29% quando submetidos a PTCA com ou sem stent e 10% quando submetidos a CABG). Foram prevenidos novos acontecimentos cardiovasculares (objectivo primário), com reduções do risco relativo de 22% (IC: 8,6; 33,4), 32% (IC: 12,8; 46,4), 4% (IC: -26,9; 26,7), 6% (IC: -33,5; 34,3) e 14% (IC: -31,6; 44,2), durante os intervalos do estudo 0-1, 1-3, 3-6, 6-9, 9-12 meses, respectivamente. Assim, para além dos 3 meses de tratamento, o benefício observado no grupo clopidogrel + ácido acetilsalicílico não aumentou, enquanto que o risco de hemorragia persistiu (consultar o capítulo 4.4). O uso de clopidogrel no estudo CURE foi associado a uma diminuição da necessidade de terapêutica trombolítica (RRR=43,3%; IC: 24,3%; 57,5%) e inibidores GPIIb/IIIa (RRR=18,2%; IC: 6,5; 28,3%). O número de doentes que atingiram o objectivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquemia refractária) foi de 1035 (16,5%) no grupo tratado com o clopidogrel e 1187 (18,8%) no grupo tratado com placebo e uma redução do risco relativo de 14% (IC 95% de 6%-21%; p=0,0005) para o grupo tratado com clopidogrel. Este benefício deve-se em grande parte à redução estatisticamente significativa na incidência de EM [287 (4,6%) no grupo tratado com clopidogrel e 363 (5,8%) no grupo tratado com placebo]. Não se observou qualquer efeito na taxa de hospitalização por angina instável. Os resultados obtidos em populações com diferentes características (ex: angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q, níveis de risco baixos a elevados, diabetes, necessidade de revascularização, idade, sexo, etc.) foram consistentes com os resultados da análise primária. Em particular, numa análise pós-hoc em 2172 doentes (17% da população total do CURE) que passaram pela colocação de um stent (stent CURE), os dados mostraram que o clopidogrel comparado com placebo, demonstrou uma redução do risco relativo significativo de 26,2% a favor do clopidogrel para o objectivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral) e também uma redução de risco relativo significativo de 23,9% para o segundo objectivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquemia refractária). Além disso o perfil de segurança do clopidogrel neste subgrupo de doentes não levantou nenhuma preocupação em particular. Ou seja os resultados deste subconjunto estão em linha com os resultados globais do ensaio clínico. Os benefícios observados com o clopidogrel foram independentes de outras terapêuticas cardiovasculares agudas ou a longo prazo (tais como heparina / HBP, antagonistas GPIIb/IIIa, hipolipemiantes, beta-bloqueantes e inibidores da enzima de conversão da angiotensina). A eficácia do clopidogrel foi observada independentemente da dose de ácido acetilsalicílico (75-325 mg uma vez por dia). Em doentes com enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST, foram avaliadas a segurança e eficácia do clopidogrel em dois ensaios clínicos, o CLARITY e o COMMIT, randomizados, controlados por placebo e de dupla ocultação. O ensaio clínico CLARITY incluiu 3.491 doentes no prazo de 12 horas após o início do enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST e orientados para a terapêutica com trombolíticos. Os doentes receberam clopidogrel (300 mg de dose de carga, seguidos de 75 mg/dia; n=1752) ou placebo (n=1739), ambos em associação com AAS (150 a 325 mg de dose de carga, seguidos de 75 a 162 mg/dia), um agente fibrinolítico e, quando apropriado, heparina. Os doentes foram acompanhados durante 30 dias. O objectivo primário foi a ocorrência do composto de uma artéria ocluída relacionado com enfarte no angiograma no momento pré-alta ou morte ou enfarte do miocárdio recorrente antes da angiografia coronária. Para doentes que não realizaram uma angiografia, o objectivo primário foi a morte ou enfarte do miocárdio recorrente por volta do Dia 8 ou da alta hospitalar. A população de doentes incluiu 19,7% de mulheres e 29,2% de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Um total de 99,7% dos doentes receberam fibrinolíticos (68,7% específicos para a fibrina e 31,1% não específicos para a fibrina); 89,5% heparina; 78,7% bloqueadores beta; 54,7% IECAs e 63% estatinas. Quinze por cento (15,0%) dos doentes do grupo do clopidogrel e 21,7% no grupo do placebo alcançaram o objectivo primário, representando uma redução absoluta de 6,7% e 36% de redução da vantagem a favor do clopidogrel (95% IC: 24 - 47%, p<0,001), na sua maioria devido a uma diminuição das artérias ocluídas relacionado com o enfarte. Este benefício foi consistente ao longo de todos os subgrupos predefinidos segundo a idade e sexo dos doentes, localização do enfarte e tipo de fibrinolíticos ou heparina usados. O desenho factorial 2x2 do ensaio clínico COMMIT incluiu 45.852 no prazo de 24 horas após o início dos sintomas de suspeição de enfarte do miocárdio suportado por um electrocardiograma anormal (isto é elevação do segmento ST, depressão do segmento ST ou bloqueio do ramo esquerdo). Os doentes receberam clopidogrel (75 mg/dia; n=22.961) ou placebo (n=22.891), em associação com o AAS (162 mg/dia), durante 28 dias ou até à alta hospitalar. Os objectivos co-primários foram a morte por qualquer causa e a primeira ocorrência de um novo enfarte, síncope ou morte. A população incluiu 27,8% de mulheres, 58,4% de doentes com idade igual ou superior a 60 anos (26% ≥ 70 anos) e 54,5% de doentes a receberem fibrinolíticos. O clopidogrel reduziu significativamente o risco relativo de morte por qualquer causa em 7% (p=0,029) e o risco relativo da associação de um novo enfarte, síncope ou morte em 9% (p=0,02), representando uma redução absoluta de 0,5% e 0,9% respectivamente. Este benefício foi consistente em todas as idades, para ambos os sexos e com ou sem fibrinolíticos e foi observado nas primeiras 24 horas. **5.2 Propriedades farmacocinéticas** Após doses orais repetidas de 75 mg por dia, o clopidogrel é rapidamente absorvido. No entanto, após 2 horas, as concentrações plasmáticas do composto original encontram-se muito abaixo do limite de quantificação (0,00025 mg/l). A absorção é de, pelo menos, 50%, baseada na excreção urinária dos metabolitos de clopidogrel. O clopidogrel é extensivamente metabolizado a nível hepático, sendo o principal metabolito (que é inactivo), o derivado do ácido carboxílico, que representa cerca de 85% do composto circulante no plasma. Ocorrem picos plasmáticos deste metabolito (aproximadamente 3 mg/l) após doses orais repetidas de 75 mg aproximadamente 1 hora após a administração da dose. O clopidogrel é um pró-fármaco. O seu metabolito activo é um derivado tiólico, formado pela oxidação do clopidogrel a 2-oxo-clopidogrel com hidrólise subsequente. O passo oxidativo é primeiramente regulado pelo Citocromo P₄₅₀, pelas isoenzimas 2B6 e 3A4 e em menor extensão pelas, 1A1, 1A2 e 2C19. O metabolito tiólico activo, que foi isolado *in vitro*, liga-se rápida e irreversivelmente aos receptores plaquetários, inibindo a agregação plaquetária. Este metabolito não foi detectado no plasma. A cinética do principal metabolito circulante foi linear (as concentrações plasmáticas aumentaram proporcionalmente à dose) para doses de clopidogrel compreendidas entre 50 a 150 mg. *In vitro*, o clopidogrel e o principal metabolito circulante ligam-se reversivelmente às proteínas plasmáticas humanas (98% e 94%, respectivamente). *In vivo*, a ligação não é saturável para uma vasta gama de concentrações. Em seres humanos, após uma dose oral de clopidogrel marcado radioactivamente através do ¹⁴C, verificou-se uma taxa de excreção urinária de aproximadamente 50% e fecal de aproximadamente 46%, nas 120 horas posteriores à administração da dose. A semi-vida de eliminação do principal metabolito circulante foi de 8 horas, quer após a administração de dose única, quer após a administração de doses repetidas. Após doses repetidas de 75 mg de clopidogrel/dia, os níveis plasmáticos do principal metabolito circulante revelaram-se mais baixos em doentes com insuficiência renal grave (de purgação da creatinina de 5 a 15 ml/min), por comparação com doentes com insuficiência renal moderada (de purgação da creatinina de 30 a 60 ml/min) e por comparação com os níveis de outros estudos efectuados em indivíduos sãos. Embora a inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP se revelasse mais baixa (25%) que a observada em indivíduos sãos, o prolongamento da hemorragia foi semelhante ao observado em indivíduos sãos aos quais se administraram 75 mg de clopidogrel por dia. A tolerância clínica foi boa em todos os doentes. A farmacocinética e farmacodinâmica do clopidogrel foram avaliadas em estudos de dose única e de dose múltipla, em indivíduos sãos e em cirróticos (classes A ou B de Child-Pugh). A administração de uma dose diária de 75 mg de clopidogrel durante 10 dias, revelou-se segura e bem tolerada. A C_{max} de clopidogrel no estado estacionário revelou-se muito superior para os cirróticos, em comparação com os indivíduos sãos. Contudo, os níveis plasmáticos do principal metabolito circulante, juntamente com o efeito do clopidogrel na agregação plaquetária induzida pelo ADP e no tempo de hemorragia, foram comparáveis para os dois grupos. **5.3 Dados de Segurança Pré-Clinica** Durante a fase de estudos não clínicos executada em ratos e babuínos, os efeitos mais frequentemente observados foram alterações hepáticas. Estes ocorrem com doses pelo menos 25 vezes superiores ao nível de exposição humana, com uma dose de 75 mg/dia, e foram uma consequência do efeito nas enzimas metabolizantes hepáticas. Não se verificou efeito nas enzimas metabolizantes hepáticas em seres humanos, em indivíduos submetidos a uma dose terapêutica de clopidogrel. Para doses muito elevadas, foi referida, para o rato e para o babuíno, uma baixa tolerância gástrica ao clopidogrel (gastrite, erosões gástricas e/ou vómitos). Não houve quaisquer evidências de efeito carcinogénico com a administração de clopidogrel durante 78 semanas a ratinhos e durante 104 semanas a ratos, quando administrado a doses até 77 mg/kg por dia (o que representa uma taxa de exposição pelo menos 25 vezes superior à exposição verificada em seres humanos que receberam a dose clínica de 75 mg/dia). O clopidogrel foi testado numa gama de estudos de toxicidade *in vitro* e *in vivo*, onde demonstrou não possuir actividade genotóxica. Não foi observado qualquer efeito do clopidogrel na fertilidade do rato macho e fêmea, e também não se revelou teratogénico quer no rato quer no coelho. Quando administrado no rato em amamentação, o clopidogrel causou um ligeiro atraso no desenvolvimento da ninhada. Estudos específicos de farmacocinética, efectuados com clopidogrel marcado radioactivamente, mostraram que o composto de origem ou os seus metabolitos são excretados pelo leite. Consequentemente, um efeito directo (toxicidade moderada), ou um efeito indirecto (alterações de paladar), não podem ser excluídos. **6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS 6.1 Lista dos excipientes** Interior: Manitol (E421) Macrogol 6 000 Celulose microcristalina Óleo de ricino hidrogenado Hidroxipropilcelulose pouco substituída Revestimento: Hipromelose (E464) Lactose Triacetina (E1518) Dióxido de titânio (E171) Óxido de ferro vermelho (E172) Cera de carnaúba **6.2 Incompatibilidades** Não se aplica **6.3 Prazo de validade** 3 anos **6.4 Precauções especiais de conservação** O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Guardar no embalagem de origem **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente** 14, 28, 30, 50, 84, 90 e 100 comprimidos revestidos por película embalados em tiras de blister de PVC/PVDC/Alumínio ou de alumínio, dentro de caixas de cartão. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações. **6.6 Precauções especiais de eliminação** Não existem requisitos especiais. **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** Sanofi Pharmacia Bristol-Myers Squibb SNC 174 Avenue de France F-75013 Paris-França **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** EU/1/98/069/001a - Caixa de 28 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu EU/1/98/069/001b - Caixa de 28 comprimidos revestidos por película em blister de alumínio EU/1/98/069/002a - Caixa de 50 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu EU/1/98/069/002b - Caixa de 50 comprimidos revestidos por película em blister de alumínio EU/1/98/069/003a - Caixa de 84 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu EU/1/98/069/003b - Caixa de 84 comprimidos revestidos por película em blister de alumínio EU/1/98/069/004a - Caixa de 100 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu EU/1/98/069/004b - Caixa de 100 comprimidos revestidos por película em blister de alumínio EU/1/98/069/005a - Caixa de 30 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu EU/1/98/069/005b - Caixa de 30 comprimidos revestidos por película em blister de alumínio EU/1/98/069/006a - Caixa de 90 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu EU/1/98/069/006b - Caixa de 90 comprimidos revestidos por película em blister de alumínio EU/1/98/069/007a - Caixa de 14 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu EU/1/98/069/007b - Caixa de 14 comprimidos revestidos por película em blister de alumínio **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** Data da primeira autorização: 15 de Julho de 1998 Data da última renovação: 15 de Julho de 2003 **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO** Junho de 2007. Medicamento sujeito a receita médica. REGIME DE COMPARTICIPAÇÃO-ESCALÃO B (RG 69% / RE 84%) Para mais informações deverá contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.