

Persistência do Canal Arterial - Uma Nova Abordagem Com um Velho Fármaco

Patent Ductus Arteriosus - A New Approach With an Old Drug

Bruno Mendes Simões, Patrícia Mendes, Maria José Castro
Serviço de Medicina Intensiva Neonatal e Pediátrica, Centro Hospitalar do Algarve, Hospital de Faro, Faro

Acta Pediatr Port 2015;46:239-43

Resumo

Introdução: Relatos recentes sugerem a administração de paracetamol para o encerramento do canal arterial. Pretende-se avaliar a eficácia e a segurança do paracetamol endovenoso no encerramento do canal arterial em recém-nascidos com idade pós-menstrual inferior a 32 semanas com contra-indicação para administração de ibuprofeno.

Métodos: Descreve-se uma série de cinco doentes com diagnóstico ecográfico de persistência do canal arterial, internados numa unidade de cuidados intensivos neonatais de um hospital universitário de nível II, aos quais foi administrado paracetamol endovenoso com monitorização ecográfica e dos níveis de paracetamol e das enzimas hepáticas.

Resultados: No início da terapêutica a mediana para a idade pós-menstrual foi de 26^{3/7} semanas (mínimo 26^{2/7}-máximo 30^{5/7}) e para o peso de 750 g (533-1075 g). Um dos doentes não apresentava critérios ecográficos de persistência de canal arterial hemodinamicamente significativo e três não apresentavam sintomas compatíveis. As doses variaram entre 45 e 60 mg/kg/dia, com uma mediana de nove tomas (6-17 tomas). A evolução ecográfica foi favorável em 80% dos doentes e houve noção de melhoria clínica em todos os doentes sintomáticos, tendo-se considerado que o tratamento foi eficaz em 60%. Os níveis séricos de paracetamol foram normais, não se tendo observado efeitos adversos precoces.

Discussão: A eficácia do paracetamol para o encerramento do canal arterial nesta série foi substancialmente inferior à previamente descrita. A evidência atual sobre a sua utilização como fármaco de primeira linha permanece questionável, mas o seu perfil de segurança torna-o uma alternativa interessante como fármaco de recurso.

Palavras-chave: Canal Arterial; Paracetamol; Prematuro; Recém-Nascido

Abstract

Introduction: Recent reports suggest ductus arteriosus closure with paracetamol. We aimed to evaluate the efficacy and safety profile of intravenous paracetamol for patent ductus arteriosus closure in preterm neonates under 32 weeks postmenstrual age with contraindications to ibuprofen therapy.

Methods: We present a case series of five patients admitted to a neonatal intensive care unit who had echocardiographically confirmed patent ductus arteriosus and were treated with intravenous paracetamol. Ultrasound evaluation was regularly performed and serum paracetamol levels and liver enzymes were monitored during treatment.

Results: Treatment was started at a median postmenstrual age of 26^{3/7} weeks (minimum-maximum: 26^{2/7}-30^{5/7}) and a median weight of 750 g (533-1075 g). One patient had no sonographic criteria for haemodynamically significant patent ductus arteriosus, and three presented no symptoms attributable to it. Doses ranged between 45 and 60 mg/kg/day, with a median of 9 doses (6-17). Echocardiographic findings improved in 80% of patients and clinical improvement was documented in all patients who had symptoms compatible with pa-

tent ductus arteriosus, and the treatment was considered effective in 60% of cases. Serum paracetamol levels were normal and no adverse effects occurred.

Discussion: The efficacy of paracetamol for ductus arteriosus closure in this series was substantially lower than previously described. Current evidence on its use as a first-line drug remains questionable, however its safety profile makes it a potential alternative.

Keywords: Ductus Arteriosus; Patient/drug therapy; Acetaminophen; Premature; Newborn

Introdução

O canal arterial é uma estrutura da circulação fetal que estabelece a ligação entre a artéria pulmonar e a aorta. Em condições normais encerra na maioria dos recém-nascidos de termo até às 72 horas de vida. Define-se como persistência do canal arterial (PCA) a persistência desta comunicação após esse período, condicionando *shunt* esquerdo-direito, que está associada a um risco aumentado de morbilidade pelo aumento do fluxo pulmonar e diminuição do fluxo sistémico. A taxa de

encerramento espontâneo é inversamente proporcional à idade gestacional, com uma incidência de aproximadamente 30% nos recém-nascidos pré-termo (RNPT) de muito baixo peso.¹

Atualmente o ibuprofeno é o único fármaco disponível em Portugal para o tratamento farmacológico e está indicado naqueles com diagnóstico ecográfico de PCA hemodinamicamente significativo (PCAhs) ou PCA sintomático. Apesar de apresentar uma taxa de sucesso na ordem dos 70-80% após um ciclo completo de tratamento, está contraindicado em situações de insuficiência renal, trombocitopenia, hemorragia ativa, enterocolite necrotizante (NEC), sépsis grave¹⁻³ ou hiperbilirrubinémia,^{4,5} situações que frequentemente complicam a evolução do RNPT com ou sem PCA. Sendo a laqueação cirúrgica a única opção terapêutica alternativa, urge encontrar uma solução farmacológica segura e eficaz.

Recentemente, surgiram relatos de casos em que a administração de paracetamol, um fármaco largamente utilizado em idade pediátrica mas pouco estudado em RNPT, parece ser eficaz no seu encerramento.⁴⁻¹¹ Pretendeu-se avaliar a eficácia e segurança do paracetamol endovenoso no encerramento de PCAhs em RNPT com idade pós-menstrual (IPM) inferior a 32 semanas com contraindicação para administração de ibuprofeno.

Métodos

Estudo descritivo, retrospectivo e longitudinal, de uma série de cinco casos de RNPT com IPM inferior a 32 semanas com diagnóstico ecográfico de PCA, internados na unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN) de um hospital universitário de nível II, entre outubro de 2013 e março de 2014, aos quais foi administrado paracetamol endovenoso para encerramento de PCA, por apresentarem contraindicação para terapêutica com ibuprofeno.

A abordagem diagnóstica e terapêutica de PCA baseou-se no consenso nacional e na norma da Direção Geral da Saúde.^{2,3} Os exames ecocardiográficos seriados foram realizados por pediatras com experiência em ecocardiograma pediátrico e neonatal utilizando um equipamento Philips HD11XE® e sonda S12-4 (Philips Ultrasound®, Bothell, WA USA), nas 24 horas anteriores ao início da terapêutica, entre as 24-48 horas depois do seu início e até 48 horas após o seu final. Os critérios ecográficos utilizados para diagnóstico de PCAhs resultam da associação de pelo menos dois dos seguintes critérios^{2,3}:

A. Diâmetro mínimo do canal medido por doppler >1,5-2,0 mm ou >1,4 mm/kg de peso; fluxo esquerdo-direito

não restritivo (velocidade transdotal máxima <2,0m/s); B. Relação aurícula esquerda/artéria aorta superior a 1,4; dilatação do ventrículo esquerdo e regurgitação mitral;

C. Ausência de fluxo diastólico ou presença de fluxo retrógrado na aorta descendente; índice de resistência na artéria cerebral anterior ≥1,0.

Consideraram-se contraindicações para a administração de ibuprofeno^{2-5,12}:

- Oligúria (diurese <1 mL/kg/h) ou alterações da função renal (creatinina > 2,5 mg/dL);

- Hemorragia ativa, alterações da coagulação ou trombocitopenia;

- NEC suspeita ou confirmada;

- Sépsis grave;

- Hiperbilirrubinémia sob fototerapia.

O aporte hídrico instituído a todos os doentes foi de 70 mL/kg/dia no primeiro dia de vida, com aumento diário de 10-20 mL/kg/dia de acordo com o balanço hídrico e a situação clínica, até um máximo de 140 mL/kg/dia. Nos casos em que foi feito o diagnóstico de PCA foi instituída restrição hídrica, com um aporte máximo de 120 mL/kg/dia. Aos doentes que apresentassem critérios ecográficos de PCAhs ou PCA sintomática e pelo menos uma contraindicação para terapêutica farmacológica foi administrado paracetamol endovenoso (B Braun® 10 mg/mL solução para perfusão, B Braun Melsungen AG, Alemanha) numa dose entre 45-60 mg/kg/dia durante três dias. Foi monitorizada a função hepática antes do tratamento e pelo menos 48 horas após o seu início e os níveis séricos de paracetamol 24 horas após o início da terapêutica, tendo sido considerado normal o intervalo 10-30 µg/mL. Foram utilizados os registos médicos e de enfermagem em papel para recolha dos dados demográficos, clínicos, laboratoriais e ecográficos. Foi definida eficácia terapêutica ao achado ecográfico de encerramento de PCA ou uma PCA com um critério ou menos de significado hemodinâmico associado a melhoria clínica no fim da terapêutica. Aos doentes em que não se obteve sucesso terapêutico foi instituída a abordagem convencional e em caso de impossibilidade um segundo ciclo de paracetamol.

A análise estatística foi efetuada utilizando o PASW Statistics 18® (SPSS Inc., Chicago, IL). As variáveis contínuas são apresentadas como mediana, valores mínimo e máximo e as variáveis categóricas como frequências absoluta e relativa.

O estudo foi aprovado pelo Comité de Ética do hospital e foi obtido consentimento informado verbal dos pais para a utilização do fármaco para este efeito e consentimento escrito para a utilização e publicação dos dados.

Resultados

Dos cinco doentes, três eram do sexo masculino e dois do sexo feminino, com uma mediana para a IPM de 26 semanas (mínimo 26 - máximo 30 semanas) e para o peso ao nascer de 750 g (556-844 g). Em relação às indicações para tratamento, apenas um dos doentes não apresentava critérios ecográficos de PCAhs. Dois dos cinco doentes apresentavam clínica compatível com PCA. A principal contraindicação para a terapêutica com ibuprofeno foi hiperbilirrubinemia com necessidade de fototerapia, presente em quatro doentes, além de hemorragia ativa em três, dos quais um com trombocitopenia moderada (plaquetas 86000/ μ L) (Tabela 1). No início da terapêutica, a mediana do tempo de vida era de três dias (2-16 dias), correspondendo a uma mediana para a IPM de 26^{3/7} semanas (26^{2/7}-30^{5/7} semanas). A mediana para o peso foi de 750 g (533-1075 g). As doses variaram entre 45 e 60 mg/kg/dia, com uma mediana de nove tomas (6-17 tomas) e apenas um fez dois ciclos. A evolução ecográfica foi favorável em quatro doentes, não se tendo verificado encerramento da PCA em nenhum deles durante o tratamento e posteriormente sem outra intervenção em apenas um. Os dois doentes com sintomas atribuíveis a PCA apresentaram melhoria clínica. Considerou-se que o tratamento foi eficaz em três doentes, dos quais apenas um com encerramento total ao 13º dia após um ciclo. Três doentes foram sujeitos a outras intervenções. Num dos casos não se fez monitorização dos níveis de paracetamol, sendo que para os restantes a mediana foi de 14,0 μ g/mL (9-16 μ g/mL) após 24 horas de terapêutica. Não se observaram efeitos adversos precoces, sendo a mediana da bilirrubina total de 4,4 mg/dL (3,0-6,1 mg/dL) e a da aspartato aminotransferase de 25,5 UI/L (22-43 UI/L), com a alanina aminotransferase a manter-se em níveis normais em todos os casos.

Discussão

Desde a primeira descrição do encerramento incidental de PCAhs após a administração de paracetamol⁸ surgiram na literatura várias séries de casos bem-sucedidos, com taxas de encerramento de 71-100%. Se a estes resultados promissores se juntar a ausência de efeitos adversos em todos os estudos quando administrado na dose prevista,⁵⁻¹¹ compreende-se a importância que este fármaco pode vir a ter no tratamento desta patologia. Apesar do paracetamol ser um dos fármacos mais utilizados na prática clínica em pediatria os estudos em RNPT são escassos e a sua utilização não está ainda autorizada. No entanto, as suas propriedades analgésicas e antipiréticas fazem com que seja largamente utilizado por anestesistas e neonatologistas, tendo surgido recomendações para a sua utilização *off-label* em RNPT com IPM superior a 28 semanas para a formulação oral e com IPM superior a 32 semanas para a formulação endovenosa.^{13,14} Na maioria dos estudos já publicados, os autores optaram pela formulação oral com doses de 60 mg/kg/dia independentemente da IPM. A tolerância entérica irregular nos primeiros dias de vida e as comorbilidades da população que é descrita levaram a que se optasse pela via endovenosa. Além disso, está descrito que ao eliminar a variabilidade dependente da absorção aumenta a sua concentração sérica e reduz a sua concentração hepática, reduzindo também a probabilidade de toxicidade.¹⁵ As diferentes doses utilizadas refletem a experiência individual dos médicos da UCIN na sua utilização como analgésico ou antipirético e que é igual ou inferior à do primeiro estudo com administração por via endovenosa, ambas sem registo de efeitos adversos.⁷ Por outro lado, são superiores às descritas em estudos de farmacocinética, que propõem esquemas de dosagem para a sua utilização endovenosa como analgésico em RNPT com IMP inferior a 32 semanas visando concentrações supe-

Tabela 1. Caracterização clínica da população e evolução ecográfica em função da terapêutica

	Indicação		Contraindicação ibuprofeno	Dose diária (mg/kg)	Nº tomas	Eco2	Clínica	Outras intervenções
	Clínica PCA	Eco1						
A	HP, IR	PCA	HA, SS	60	8	PCA	0	0
B	0	PCAhs	HBf	60	6	PCA	NECIIIb, IRA	Cx
C	0	PCAhs	HBf, HA, T	45	10	PCA	0	0
D	IC	PCAhs	HBf	45	8+9	PCAhs	NECIIa	Ib, Cx
E	HP, IR	PCAhs	HBf, HA	45	9	PCA	0	Ib

Cx -laqueação cirúrgica; Eco1 -ecografia antes do início da terapêutica; Eco2 - ecografia até 48 horas após o fim da terapêutica; HA - hemorragia ativa; HBf -hiperbilirrubinemia sob fototerapia; HP -hemorragia pulmonar; Ib -ibuprofeno; IR -instabilidade respiratória; IRA -insuficiência renal aguda; NEC -enterocolite necrosante; Nº - número; PCA -persistência do canal arterial; PCAhs -persistência do canal arterial hemodinamicamente significativo; SS -suspeita de sépsis; T -trombocitopenia.

riores a 10 µg/mL.¹⁵⁻¹⁷ A concentração sérica necessária para o encerramento da PCA não é ainda conhecida⁴ pelo que, à semelhança de outros estudos, assume-se como alvo um intervalo de concentração de 10-30 µg/mL.⁷ Não há ainda estudos que comparem a eficácia ou a segurança de diferentes esquemas de dosagem ou vias de administração.

A presença de clínica compatível – sopro contínuo e instabilidade respiratória com hemorragia pulmonar – associada a aumento das dimensões do canal arterial em relação à avaliação prévia e a presença de contra-indicação formal para a terapêutica com ibuprofeno determinou a prova terapêutica com paracetamol no único doente sem critérios ecográficos de PCAhs (peso ao nascer 750 g; IG 27^{5/7} semanas).

Apesar de não constar nas normas de orientação nacionais como contra-indicação para a terapêutica com ibuprofeno, o reconhecimento da ligação do ibuprofeno à albumina em competição com a bilirrubina levou à atribuição por alguns autores de um potencial de agravamento das situações de hiperbilirrubinemia,^{4,5,12} pelo que também se assumiu como contra-indicação para a sua utilização, mas somente nos casos que apresentavam já critérios para fototerapia.

Ao contrário das elevadas taxas de encerramento descritas em outras séries, apenas se documentou encerramento completo sem outra intervenção em um doente. Um outro apresentava PCA com diâmetro <0,5 mm antes da alta e nos restantes três foi necessário outro tipo de intervenção. Esta diferença pode dever-se à utilização de doses diárias e a uma duração dos ciclos inferior à do outro estudo que privilegia a administração endovenosa e que se refletiu em níveis de paracetamol inferiores após 24 horas de terapêutica.⁷ Outra explicação pode residir num viés de seleção, já que quatro destes doentes apresentavam uma situação clínica instável o que obrigou a intervir de uma forma mais agressiva no encerramento de PCA em três deles, não permitindo documentar um encerramento tardio. Por outro lado é possível que esta instabilidade possa condicionar o encerramento do canal arterial, um fenómeno complexo que envolve uma série de estímulos humorais e mecânicos associados à diminuição das prostaglandinas e ao aumento da tensão de oxigénio após o parto e que podem estar alterados nestas situações, ou mesmo interferir no mecanismo de ação do paracetamol, uma das questões que ainda não está esclarecida. Tem-se especulado que este possa estar associado ao bloqueio do local com atividade peroxidase da prostaglandina-sintetase, uma enzima que catalisa a síntese de prostaglandinas e que também está envolvida no mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroides. Em teoria,

a existência de dois mecanismos independentes poderá aumentar a probabilidade de encerramento quando um dos fármacos não é eficaz^{8,18} ou eventualmente ter um efeito sinérgico com a sua utilização simultânea, uma hipótese que merece futuras investigações.

Apesar de se ter verificado encerramento de PCA em apenas 20%, documentou-se evolução ecográfica favorável em quatro doentes e melhoria clínica em todos os doentes que apresentavam sintomas compatíveis com a clínica de PCA. Estes achados parecem mais relevantes do que a documentação do encerramento de PCA e, nesse sentido, considerou-se ter havido sucesso terapêutico em três dos cinco doentes. A implementação simultânea de outras medidas terapêuticas na PCA também não pode ser ignorada, assim como a possibilidade de encerramento espontâneo, pelo que o papel do paracetamol permanece desconhecido como fator responsável pela melhoria clínica e ecográfica. É de salientar que num dos doentes assintomáticos no início do tratamento houve necessidade posterior de encerramento emergente por evolução para NEC com perfuração intestinal apesar da melhoria ecográfica. Esta observação levanta uma vez mais a questão acerca da relação causa-efeito entre PCA e a eventual natureza multifatorial das comorbilidades da prematuridade.

Os dados deste estudo devem ser interpretados com algumas reservas, tendo em conta o número reduzido de casos e a instabilidade clínica da maioria deles, que pode condicionar o sucesso terapêutico. A inexistência de um protocolo sobre a sua utilização para este fim e pequenas variações individuais na abordagem de PCAhs podem também condicionar os resultados. A eficácia do paracetamol para o encerramento do canal arterial nesta série foi substancialmente inferior à descrita na maioria dos estudos anteriores. No entanto, acrescenta-se mais evidência acerca da segurança da sua utilização por via endovenosa em RNPT com IPM inferior a 32 semanas. A evidência atual sobre a sua eficácia permanece questionável, pelo que se sugere a sua utilização apenas como fármaco de recurso, em caso de contra-indicação para a utilização de ibuprofeno ou impossibilidade de laqueação cirúrgica.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. João Rosa pela colaboração na realização dos ecocardiogramas.

Correspondência

Bruno Mendes Simões
bjmsimoes@gmail.com

Recebido: 09/08/2014

Aceite: 04/02/2015

Referências

1. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107:E1.
2. Salazar A, Guedes A, Álvares A, Baptista MJ, Soares P, Morais S, et al. Consenso nacional abordagem diagnóstica e terapêutica da persistência do canal arterial no recém-nascido pré-termo. Secção de Neonatologia, Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2010 [consultado em 15 abril 2014]. Disponível em http://www.lusoneonatologia.com/admin/ficheiros_projectos/201107201807-pda__2010.pdf
3. Direção Geral da Saúde. Tratamento médico e cirúrgico do canal arterial no pré-termo. Norma nº021/2012 (26/12/2012). Lisboa: DGS; 2012.
4. Allegaert K, Anderson B, Simons S, van Overmeire B. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Arch Dis Child* 2013;98:462-6.
5. Oncel MY, Yurttutan S, Uras N, Altug N, Ozdemir R, Ekmen S, et al. An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen-resistant or contraindicated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:F94. doi:10.1136/archdischild-2012-302044.
6. Yurttutan S, Oncel MY, Arayıcı S, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. A different first-choice drug in the medical management of patent ductus arteriosus: oral paracetamol. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:825-7.
7. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology* 2013;103:166-9.
8. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics* 2011;128:e1618-21.
9. Jasani B, Kabra N, Nanavati RN. Oral paracetamol in treatment of closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Postgrad Med* 2013;59:31-4.
10. Ozdemir OM, Doğan M, Küçüktaşçı K, Ergin H, Sahin O. Paracetamol therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: a chance before surgical ligation. *Pediatr Cardiol* 2014;35:276-9.
11. Sinha R, Negi V, Dalal SS. An interesting observation of PDA closure with oral paracetamol in preterm neonates. *J Clin Neonatol* 2013;2:30-2.
12. Zecca E, Romagnoli C, De Carolis MP, Costa S, Marra R, De Luca D. Does ibuprofen increase neonatal hyperbilirubinemia? *Pediatrics* 2009;124:480-4.
13. Thomson Reuters clinical editorial staff. NeoFax. 24th ed. Montvale: TR; 2011.
14. Paediatric Formulary Committee. BNF for children 2011-2012. London: BMJ Group, Pharmaceutical Press, RCPCH Publications; 2011.
15. Allegaert K, Anderson BJ, Naulaers G, de Hoon J, Verbesselt R, Debeer A, et al. Intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics in term and preterm neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:191-7.
16. Van Ganzewinkel C, Derijks L, Anand KJS, van Lingen RA, Neef C, Kramer BW, et al. Multiple intravenous doses of paracetamol result in a predictable pharmacokinetic profile in very preterm infants. *Acta Paediatr* 2014;103:612-7.
17. Palmer GM, Atkins M, Anderson BJ, Smith KR, Culnane TJ, McNally CM, et al. IV acetaminophen pharmacokinetics in neonates after multiple doses. *Br J Anaesth* 2008;101:523-30.
18. Samuelsson B, Morgenstern R, Jakobsson P. Membrane prostaglandin synthase-1: a novel therapeutic target. *Pharmacol Rev* 2007;59:207-24.