

Utilização de Inibidores do Enzima de Conversão da Angiotensina no Recém-nascido. Experiência de seis anos e meio

SOFIA FERREIRA¹, GABRIELA PEREIRA², ANTÓNIO J. MACEDO¹, ANTÓNIO AMADOR³, CLAUDIO DAVID⁴
GONÇALO PROENÇA², MAFALDA LEITE³, SASHICANTA KAKU¹

Resumo

O uso de inibidores do enzima de conversão da angiotensina (IECA) na insuficiência cardíaca em recém-nascidos (RN) tem sido restringido devido à reduzida experiência neste grupo etário e ao receio de eventuais efeitos adversos.

Objectivos:

Avaliar os efeitos da utilização dos IECA nos RN internados no Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Marta, entre Janeiro de 1995 e Junho de 2001.

Métodos:

Estudo retrospectivo dos processos de internamento.

Resultados:

Foram medicados com IECA 23 RN com cardiopatia congénita. Quinze tinham nascido de gravidez de termo sendo a idade gestacional mínima 35 semanas. O peso ao nascer variou entre 2000 e 4030 gr. (mediana=2875 gr.). A mediana das idades no início da terapêutica com IECA foi 18 dias. Treze doentes foram medicados com Captopril e dez com Enalapril. Houve necessidade de suspender a terapêutica (ou diminuir a dose) em quatro doentes (em todos por hipotensão arterial): três do grupo do Enalapril e um do grupo do Captopril. Num dos doentes verificou-se insuficiência renal que regrediu após suspensão da terapêutica. Faleceram cinco crianças: três por complicações de cirurgia cardíaca e dois por complicações infecciosas. Ocorreu melhoria clínica atribuível aos IECA em 13 doentes.

Conclusões:

Verificou-se melhoria da insuficiência cardíaca atribuível aos IECA, sem ocorrência de efeitos secundários graves. Apesar do pequeno número de doentes estudados não permitiu tirar conclusões seguras, verificámos melhor tolerância ao Captopril do que ao Enalapril.

Palavras-chave: Cardiopatia congénita; inibidores do enzima de conversão da angiotensina; insuficiência cardíaca; neonatologia; recém-nascido.

Summary

The use of angiotensine-converting enzyme inhibitors in the newborn. A six and a half-year experience

Although the use of angiotensine - converting enzyme inhibitors (ACEI) in congestive heart failure in the newborn has been preconized, small experience with these drugs in this age group and fear of its side-effects, have restricted their prescription.

Aims:

Evaluation of the effects of the use of ACEI in newborns admitted in the Paediatric Cardiology Service - Santa Marta Hospital, from January 1995 to June 2001.

Methods:

Retrospective analyses of the medical records of 23 newborns treated with ACEI was performed. Fifteen babies had a gestational age of 37 weeks or more and minimal gestational age was 35 weeks. Birth weight ranged between 2000 gr. and 4030 gr. All newborns had congenital heart disease (left-to-right shunts, cyanotic heart disease or left heart obstructive lesions), with heart failure and/or systemic hypertension. The median age at prescription of ACEI was 18 days. Thirteen patients were treated with Captopril and ten received Enalapril.

Results:

Treatment was suspended in one newborn in the Enalapril group. ACEI dosage was reduced in three patients due to hypotension (two in the Enalapril group and one in the Captopril group). Renal function was impaired in one newborn and no serum electrolyte abnormalities were noticed. There were five deaths: three due to postoperative complications and two from severe septic shock. Thirteen of the 18 surviving patients had good results with ACEI.

Conclusions:

In this group of newborns good results were achieved from the use of ACEI with improvement of congestive heart failure and no

¹ Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Marta

² Serviço de Pediatria do Hospital Fernando Fonseca

³ Serviço de Pediatria do Hospital de Abrantes

⁴ Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Maria

Trabalho realizado no Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Marta, Lisboa

Correspondência: Prof. Doutor Sashicanta Kaku

Serviço de Cardiologia Pediátrica - Hospital de Santa Marta

Rua de Santa Marta, 1169-024 Lisboa; Telef.: 213 594 332; Fax: 213 594 034

serious side effects. Although the small number of patients does not allow us to draw sound conclusions, we could notice better tolerance with Captopril than Enalapril, specially in hypotension.

Key-words: Angotensin-converting enzyme inhibitors; congenital heart diseases; congestive heart failure; neonatology; newborn.

Introdução

A insuficiência cardíaca resulta de um desequilíbrio entre as necessidades de oxigénio e o seu fornecimento ao organismo, conduzindo à activação do sistema renina-angotensina-aldosterona com a consequente retenção de sódio e água e à activação do sistema nervoso simpático^(1,2).

A terapêutica visa reverter a etiologia, modular os sintomas e diminuir os efeitos colaterais dos mecanismos compensatórios da insuficiência cardíaca congestiva aguda ou crónica. Assim, às medidas clássicas de tratamento como agentes diuréticos e/ou inotrópicos, adicionam-se os redutores da pós-carga^(1,2). No grupo destes últimos agentes incluem-se os inibidores do enzima de conversão da angiotensina (IECA) cuja utilização está a ser cada vez mais recomendada na terapêutica da insuficiência cardíaca congestiva em crianças. Há, no entanto, pouca informação sobre o uso destes fármacos no período neonatal.

Fizemos uma análise retrospectiva dos processos clínicos dos recém-nascidos (RN) internados no serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Marta com o objectivo de verificar as vantagens e os inconvenientes da utilização de IECA neste grupo etário.

Material e Métodos

Foram analisados 412 processos clínicos de RN internados no Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Marta entre 1 de Janeiro de 1995 e 30 de Junho de 2001. Destes, 23 doentes estiveram medicados com IECA durante o internamento: 13 com Captopril e 10 com Enalapril.

Entrámos em linha de conta com a idade gestacional, idade à entrada no serviço, peso ao nascer e na data do internamento. Analisámos o tipo de cardiopatia congénita, englobando-os em três grandes grupos de acordo com a cardiopatia predominante: cardiopatia com shunt esquerdo-direito, cardiopatia cianótica, cardiopatia com obstáculo esquerdo. Foram analisados separadamente os dois grupos (os que foram medicados com Captopril e os medicados com Enalapril) quanto à dose, duração da terapêutica e de internamento, grau de melhoria clínica, complicações e necessidade de terapêutica cirúrgica.

Resultados

Dos 23 RN (5,6%) medicados com IECA durante o internamento, 13 (56,5%) eram do sexo masculino e 10 (43,5%) do sexo feminino. Quinze tinham nascido de

gravidez de termo e oito tinham idade gestacional compreendida entre 35 e 37 semanas. O peso ao nascer variou entre 2000 gr. e 4030 gr. (mediana 2875 gr.) e, na data do internamento, variou entre 1980 gr. e 4010 gr. (mediana 3010 gr.) A mediana da idade na data do internamento foi de nove dias. Dezassete crianças foram internadas no período neonatal. Incluíram-se neste estudo seis crianças com idade superior a 28 dias: uma estava já medicada com Captopril desde os 8 dias de vida; outra foi internada no período neonatal, mas teve de ser transferida para uma Unidade Neonatal por enterocolite necrosante e submetida a terapêutica cirúrgica regressando ao Serviço de Cardiologia Pediátrica com 31 dias de vida. Das restantes quatro crianças, duas foram internadas com 34 dias de vida, uma com 33 e outra com 29 dias.

Todas as crianças tinham cardiopatia congénita. Foram englobadas em três tipos dominantes: cardiopatia com shunt esquerdo-direito; cardiopatia cianótica; cardiopatia com obstáculo esquerdo. No entanto, várias crianças apresentavam associação de cardiopatias.

Dos 12 RNs com obstáculo esquerdo, 77% tinham patologia do arco aórtico. No grupo de Cardiopatias com shunt esquerdo-direito, seis doentes tinham defeito do septo aurículo-ventricular (completo ou incompleto), sete tinham comunicação interventricular e três tinham canal arterial patente. As cardiopatias congénitas cianóticas distribuíram-se do seguinte modo: truncus arteriosus - cinco doentes; atresia / estenose valvular pulmonar - dois doentes; transposição das grandes artérias - dois doentes; ventrículo direito de dupla saída / coração univentricular - dois doentes; conexão venosa pulmonar anómala - dois doentes.

Das 23 crianças estudadas, 13 estiveram medicadas com Captopril e 10 com Enalapril. A dose média inicial para cada um dos fármacos foi: Captopril = 0,63 mg / Kg / dia (mínimo 0,2 mg / Kg / dia e máximo 1,2 mg / Kg / dia; Enalapril = 0,18 mg / Kg / dia (mínimo 0,09 mg / Kg / dia e máximo 0,3 mg / Kg / dia).

Todos iniciaram IECA por insuficiência cardíaca congestiva refractária à terapêutica clássica e/ou hipertensão arterial: diurético isoladamente ou associado a digitálico. A dose foi aumentada progressivamente de acordo com a tolerância do doente e a resposta clínica. Procedia-se à avaliação da tensão arterial antes e após a toma da medicação e à avaliação laboratorial (hemograma, estudo da função renal e ionograma sérico) antes e dois a três dias depois do início da terapêutica com IECA.

A média da dose máxima efectuada foi, respectivamente, para o Captopril e o Enalapril de 1,4 mg. / Kg / dia e 0,28 mg / Kg / dia (mínimo = 0,2 mg / Kg / dia; máximo = 3,5 mg / Kg / dia de Captopril e mínimo = 0,09 mg / Kg / dia e máximo = 0,43 mg / Kg / dia de Enalapril). A média da duração da terapêutica foi de 21 dias para Captopril e de 10 dias para Enalapril.

O tempo médio de internamento foi de 29 dias: 31 dias

para o grupo de Captopril e 26 dias para o grupo de Enalapril.

A média das idades no início da terapêutica foi 25 dias (mediana=18 dias), variando entre dois dias e 50 dias para Captopril e entre nove dias e 68 dias para Enalapril.

Houve necessidade de diminuir a dose do medicamento em quatro doentes: três do grupo de Enalapril e um do grupo de Captopril (por hipotensão arterial em todos). Num doente verificaram-se simultaneamente alterações da função renal (ureia= 116 mg/dl, creatinina = 2,3 mg/dl), pelo que houve necessidade de suspender a terapêutica com Enalapril. Não se registaram alterações hidro-electrolíticas nem hematológicas atribuíveis aos IECA.

Em quatro crianças conseguiu-se estabilização clínica pelo que puderam ser submetidas posteriormente a intervenção cirúrgica e em treze houve melhoria franca dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva atribuíveis à terapêutica com IECA. Catorze crianças foram submetidas a cirurgia cardíaca. Oito destas crianças iniciaram terapêutica com IECA após cirurgia e duas delas necessitaram de reoperação, posteriormente. Cinco crianças faleceram: três por complicações pós-operatórias imediatas e duas por complicações infecciosas.

Discussão

Apesar do número de doentes englobados no estudo ser reduzido e de se tratar de um estudo retrospectivo, pudemos verificar que houve uma boa resposta da insuficiência cardíaca congestiva à terapêutica com IECA. Houve melhoria franca em 56,5% dos doentes (13 RN) e estabilização clínica em mais 17% (4 RN). Esta terapêutica tem-se mostrado eficaz em vários estudos efectuados ^(4,6,7,10).

A complicação mais frequentemente encontrada com a utilização destes fármacos é a hipotensão arterial, seguida da insuficiência renal,^(4,9) principalmente em lactentes, RN pré-termo ⁽¹¹⁾ e em RN com menos de 20 dias de vida ⁽⁸⁾. Estão descritas alterações hidro-electrolíticas ^(4,9), neutropénia ^(5,9) e tosse persistente ^(3,9,10) em doentes tratados com IECA, que não foram encontrados neste grupo de estudo. A insuficiência renal descrita por alguns autores está mais frequentemente relacionada com doentes mais jovens ⁽⁸⁾, de baixo peso ao nascer e portadores de cardiopatia congénita com "shunt" esquerdo-direito ⁽⁷⁾. No entanto, a criança que neste estudo apresentou sinais de insuficiência renal, nasceu de gravidez de termo e com peso adequado para a idade de gestação (3620 gr), iniciou Enalapril aos 28 dias de vida e tinha coartação da aorta com hipoplasia do arco aórtico. As alterações renais regrediram após a interrupção da terapêutica.

É de salientar que o início da clínica de insuficiência cardíaca congestiva no RN e lactente varia com o tipo de cardiopatia congénita e na maioria dos casos, mesmo que se consiga melhoria clínica, só se resolverá o problema com a correcção da cardiopatia. A terapêutica médica visa

a estabilização e melhoria dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca de modo a atrasar tanto quanto possível o tratamento cirúrgico até que a criança atinja idade e peso considerados de menor risco operatório.

Conclusões

Verificou-se boa resposta ao uso dos IECA, com melhoria da clínica da insuficiência cardíaca congestiva sem que se tenham registado efeitos colaterais graves. Os efeitos secundários encontrados foram superados com a diminuição da dose do fármaco ou sua suspensão. Apesar da amostra ser reduzida, verificámos melhor tolerância ao Captopril do que ao Enalapril, particularmente em relação à hipotensão arterial. A morte das crianças do estudo não foram atribuídas ao uso dos IECA.

Propomo-nos a continuar este trabalho abrangendo RN seguidos em ambulatório, de modo a que, com uma amostra maior e um seguimento a longo prazo, se possa realizar uma análise mais correcta dos doentes medicados com IECA.

Bibliografia

1. Benson LN, Freedom RM. The Clinical Diagnostic Approach in Congenital Heart Disease. In Freedom RM, Benson LN, Smallhorn JF eds. Neonatal Heart Disease. 1st ed. London: Springer-Verlag, 1992: 165-75.
2. Moore JW, Marcus B, Bricker Jt, Fisher DJ, Neish SR eds. The Science and Practice of Pediatric Cardiology. 2nd ed. Pennsylvania: Williams and Wilkins, 1998: 2329-43.
3. Bianchetti MG, Caflisch M, Oetliker OH. Cough and converting enzyme inhibitors. *Eur J Pediatr* 1992; 151(3):225-6.
4. Frenneaux M, Stewart RA, Newman CM, Hallidie-Smith KA. Enalapril for severe heart failure in infancy. *Arch Dis Child* 1989; 64(2):219-23.
5. Gleason MM, Roloff JS, Cyran SE; Weber HS, Baylen BG, Myers JL. Captopril induced bone marrow suppression in two cardiac patients with trisomy 21. *Pediatr Cardiol* 1993; 14(4):227-9.
6. Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A, Nouriel H, Paz R, Sclarovsky S, O'Grady P, Yee KF, Liao WC, Mangold B. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(1):23-31.
7. Leversha Am, Wilson NJ, Clarkson PM, Calder AL, Ramage MC, Neutze JM. Efficacy and dosage of enalapril in congenital and acquired heart disease. *Arch Dis Child* 1994; 70(1): 35-9.
8. Nakamura H, Ishii M, Sugimura T, Chiba K, Kato H, Ishzaki T. The kinetic profiles of enalapril and enalaprilat and their possible developmental changes in pediatric patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56(2): 160-8.
9. Parish RC, Miller LJ. Adverse effects angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. An update. *Drug Saf* 1992; 7(1):14-31.
10. Rokicki W, Borowicka E. Use of converting angiotensin inhibitors in children. II. Personal experience with enalapril. *Wiad Lek* 1997; 50 (4-6):85-93.
11. Schilder JL, Van den Anker JN. Use of enalapril in neonatal hypertension. *Acta Paediatr* 1995; 84(12): 1426-8.