

Periostite Secundária ao Tratamento com Prostaglandinas — Caso Clínico —

HELENA PORFÍRIO, ISABEL MARTINS, FARELA NEVES E LÚCIA RIBEIRO

*Unidade de Cuidados Intensivos
Hospital Pediátrico de Coimbra*

Resumo

O autores apresentam um recém-nascido (RN) com transposição dos grandes vasos que efectuou terapêutica prolongada com prostaglandina E1 (PGE1) e na sequência do qual desenvolveu periostite.

Tecem algumas considerações acerca da farmacologia das prostaglandinas, e realçam que o aparecimento de um efeito adverso de um medicamento pode constituir um diagnóstico de difícil esclarecimento.

Palavras-chave: periostite; prostaglandinas; efeitos adversos.

Summary

The authors report a clinical case of transposition of the greater arteries in a newborn requiring prostaglandin E1 infusion for a prolonged period, who developed periostitis.

They comment on the mechanism of action of these drugs and point out that drug-related effects may present as a diagnostic challenge.

Key-words: periostitis; prostaglandins; drug-related effect.

Introdução

As prostaglandinas E1 (alprostadil) e E2 (dinoprostona), entre outras indicações, são usadas para manter permeável o canal arterial do RN com cardiopatia congénita cianótica, coartação ou interrupção do arco aórtico até à cirurgia correctiva^(1,2) ou ao transplante cardíaco⁽³⁾. A sua eficácia, com resolução da hipoxemia e da acidose, está bem estabelecida^(1,2).

Consequente ao seu uso prolongado tem sido documentada na literatura a proliferação perióstica cortical bilateral, como um dos seus efeitos adversos^(3,4). É descrita como uma condição benigna e reversível, desaparecendo em 6 a 12 meses após a suspensão do fármaco^(3,5), aparentemente sem consequências para o futuro crescimento ósseo^(4,8). Atinge preferencialmente os ossos longos, costelas, omoplatas e clavículas^(3,5). Estão também descritos casos de pseudo-alargamento das suturas craneanas sem alteração do crescimento cerebral^(5,7) bem como o atingimento da mandíbula, o que só muito raramente ocorre^(6,7).

A sua incidência e severidade é maior nos RN sujeitos a terapêuticas prolongadas (> 120 horas) e doses cumulativas maiores⁽⁵⁾. Alguns trabalhos sugerem ser mais dependente da duração do que da dose^(3,6). No entanto a evidência radiológica é tanto mais precoce quanto maior a dose administrada, sendo geralmente evidente entre a 2ª e a 8ª semana de terapêutica^(4,6). As manifestações clínicas surgem mais tarde, entre a 8ª e 10ª semana, traduzindo-se por uma sintomatologia florida, com edema infiltrativo da pele e tecidos moles, hipomobilidade e dor intensa à manipulação^(5,6). Algumas vezes é assintomática e diagnosticada como achado ocasional numa radiografia de tórax^(3,5).

O facto de se tratar de uma situação pouco frequente e face às cada vez maiores possibilidades de cirurgia correctiva com recurso prévio ao uso de prostaglandinas, levou-nos à divulgação deste caso.

Caso Clínico

Recém-nascido (RN) do sexo masculino, produto de segunda gestação, vigiada, parto eutócico às 40 semanas, com peso ao nascimento de 3500g. Apgar 6-8-9. Iniciou

síndrome de dificuldade respiratória precoce, com cianose e acidose metabólica grave, que motivou entubação traqueal à 3ª hora de vida. A ecografia cardíaca mostrou transposição dos grandes vasos e iniciou perfusão de PGE1 na dose de 0,1 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$. Às 12 horas de vida foi realizado cateterismo cardíaco e Rashkind, que se complicou com instabilidade hemodinâmica, seguida de insuficiência renal oligoanúrica, que impediu a cirurgia correctiva. Assistiu-se gradualmente à melhoria da função renal. Procurou-se a mínima dose eficaz de prostaglandina, foi feita tentativa, não conseguida, da sua administração oral, sob a forma de dinoprostona. Às 4 semanas de vida, com dose de 0,1 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, surgiu de uma forma insidiosa edema duro, infiltrativo, dos membros inferiores, com dor à mobilização, sem outros sinais inflamatórios. De agravamento gradual este edema acompanhou-se de febre intermitente. O radiograma dos membros revelou grande espessamento do perióstio, um pouco irregular, mantendo íntegra a cortical, a nível dos ossos longos, de localização simétrica (Fig. 1). Foram excluídas outras causas de periostite (sífilis, infecção bacteriana, etc.) e concluiu-se tratar-se de efeito adverso ao uso prolongado de PGE1. A cirurgia cardíaca correctiva de Jatene efectuou-se aos 2 meses de idade, só então tendo sido suspensa a PGE1, apesar do agravamento dos sintomas. Verificou-se a resolução do edema e da dor em cerca de uma semana. Radiologicamente houve uma redução do espessamento do perióstio que se observa aos 3 meses, Fig. 2, tendo normalizado completamente 6 meses após a suspensão da PGE1. Nestas datas os controlos clínicos, nomeadamente cardiovascular e do desenvolvimento psicomotor (avaliado pela Escala de Griffiths), foram normais.

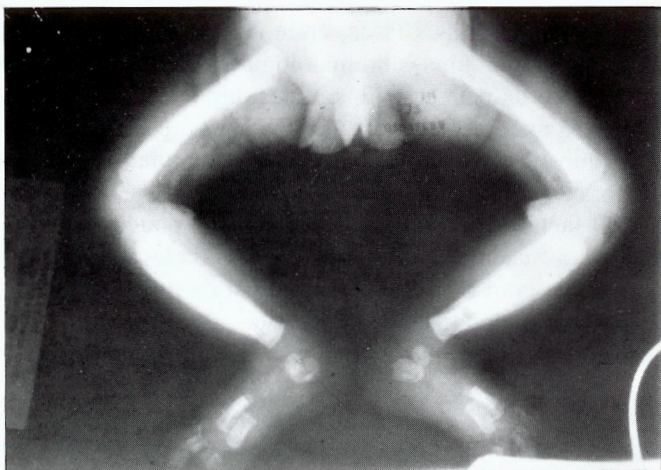


FIG. 1 — Radiograma dos membros inferiores ao mês de idade. Observa-se intensa reacção perióstica.



FIG. 2 — Aos 3 meses de idade, observa-se diminuição da periostite.

Comentários

As prostaglandinas são eicosanóides produzidos a partir dos fosfolípidos das membranas celulares por uma grande variedade de estímulos. As suas acções afectam a maioria dos tecidos, através de receptores específicos, exercendo múltiplos efeitos por vezes antagónicos (contração, relaxamento) conforme o tipo de receptor que ocupa e o tipo de PG⁽⁹⁾. As PGE1 e 2 a nível do canal arterial produzem potente vasodilatação. Os análogos comercializados para este fim são o alprostadil (iv) (PGE1) sendo recomendada também a dinoprostona (oral)⁽¹⁰⁾. Outros efeitos farmacológicos da PGE são: produção de febre, inibição da secreção gástrica, aumento da produção de muco, estimulação da libertação de eritropoietina, de hormonas hipofisárias e dos esteróides suprenais, várias acções sobre a fibra muscular lisa de vários órgãos, conforme o tipo de receptor, modulação da resposta inflamatória, etc⁽⁹⁾. O seu metabolismo está a cargo de enzimas específicas existentes em todos os tecidos mas em muito maior quantidade no pulmão, o que determina a sua inactivação rápida (cerca de 95% das PG) na primeira passagem naquele órgão. Numa segunda fase, mais lenta, as PG são catabolizadas pelos enzimas oxidantes dos ácidos gordos em geral⁽⁹⁾.

O catabolismo rápido a nível do pulmão não se verifica nos RN com transposição dos grandes vasos dado que o shunt direito esquerdo a nível do canal arterial desvia o sangue do leito vascular pulmonar, levando ao aumento dos níveis séricos e consequentemente à maior incidência de efeitos colaterais⁽³⁾. Estão descritos múltiplos efeitos adversos nos RN sujeitos a esta terapêutica: febre, diarreia mucosa, vômitos com muco, hiperplasia da mucosa do antro gástrico, apneia, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, convulsões, edema e espessamento das pálpebras e região peri-orbitária, e alargamento das suturas craneanas para além da periostite^(4, 5, 11, 12).

Relativamente à periostite cortical, o mecanismo exacto pelo qual se produzem as alterações ósseas é desconhecido. Estudos *in vitro* mostram que as PGS estimulam a reabsorção e a formação óssea. É possível que

tenham uma acção a muito baixa concentração (osteoclástica) e outra em concentração mais elevada (osteoblástica) (7). Propôs-se como possível indicador da reacção perióstica a elevação da fosfatase alcalina (FA), antes mesmo das manifestações radiológicas, e observar-se-ia o seu decréscimo após a suspensão da terapêutica (13). No nosso caso ao 19º dia de vida a FA já era elevada (646 U/L), vindo a acentuar-se ainda mais na altura do diagnóstico (1489 U/L).

Radiologicamente há uma elevação do periósteo (formação óssea lamelar) ao nível das diáfises poupando as metáfises e sem destruição da cortical, com envolvimento simétrico (5,6). Clinicamente pode haver dor e irritabilidade à manipulação dos membros bem como aumento do perímetro destes, impondo a exclusão de osteomielite (6). Outras entidades incluindo a sífilis congénita, a infecção por citomegalovírus, a hiperostose cortical infantil (Doença de Caffey), a osteoartropatia hipertrófica, a hipervitaminose A e as doenças metabólicas podem apresentar alterações radiológicas semelhantes (6). No caso agora descrito, não havia evidência clínico-laboratorial que sugerisse qualquer destas etiologias.

A duração, a dose, o tempo de aparecimento das manifestações radiológicas bem como a sua regressão, no presente caso estão de acordo com os referidos na literatura (3,5,8,14). Neste caso a terapêutica prolongada deveu-se à dependência das prostaglandinas para obter SpO₂>80% e ao adiamento da cirurgia pelas múltiplas complicações que ocorreram após o Rashkind.

O diagnóstico de periostite secundária à administração prolongada de PGs deve ser considerado em todos os RN que estejam a fazer esta medicação, evitando assim investigação adicional desnecessária, e pressionando para a rapidez da resolução cirúrgica. Por outro lado podendo ter cursado assintomaticamente mas persistindo até 6 a 12 meses depois (3,5), poderá constituir um achado fortuito e colocar problemas diagnósticos ao médico assistente.

BIBLIOGRAFIA

1. Matsuura H, Saji T, Yamamoto S, Ishikita T, Matsuo N. Dilation of the ductus arteriosus by oral prostaglandin E1 derivative in cyanotic congenital heart diseases. *Am Heart J* 1993; 125: 1453-4.
2. Hallidie-Smith KA. Prostaglandin E1 in suspected ductus dependent cardiac malformation. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1020-6.
3. Woo K, Emery J, Peabody J. Cortical hyperostosis: a complication of prolonged prostaglandin infusion in infants awaiting cardiac transplantation. *Pediatrics* 1994; 93: 417-20.
4. Gardiner JS, Zauk AM, Donchey SS, McInerney VK. Prostaglandin-induced cortical hyperostosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1995; 77-A: 932-6.
5. Letts M, Pang E, Simons J. Prostaglandin-induced neonatal periostitis. *Journal Pediatric Orthopaedics* 1994; 14:809-13.
6. Matzinger M A, et al. Plain film and CT observations in prostaglandine-induced bone changes. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 264-6.
7. Kassner EG. Drug-related Complications in Infants and Children: *Imaging Features AJR* 1991; 157:1039-49.
8. Host A, Halken S, Andersen P E. Reversibility of cortical hyperostosis following long-term prostaglandin E1 therapy in infants with ductal-dependent congenital heart disease. *Pediatr Radiol* 1988; 18: 149-53.
9. Hormonas locais, inflamação e alergia. In: Rang HP and Dale MM. *Farmacologia*. 2ª ed Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1991: 152-74.
10. Madar R J, Donaldson T J D and Hunter S. Prostaglandins in congenital heart disease - potential for confusion. *Cardiol Young* 1995; 5: 202-3.
11. Comas J G, Ferrer J C, Brotons D A, Durán M S, López C S, Monforte G P, et al. Mantenimiento Farmacológico de la Permeabilidad del Conducto Arterioso en la Corrección Anatómica de la Transposición de Grandes Arterias. *Anal Esp Pediatr* 1995; 42: 129-32.
12. Strife J, Campbell J, G. Bickers, et al. Periosteal reaction following prostaglandin E1 therapy. *Pediatr Radiol* 1990; 20: 212.
13. Drvaric D M, Parks W J, Wylly J B, et al. Prostaglandin induced hyperostosis. *Clinical Orthop* 1989; 246: 300-4.
14. Teixeira O T P, Carpenter B, McMurray S B, et al. Long term prostaglandin E1 therapy in congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 838-43.

Correspondência: Dr. José Filipe Farela Neves
 Unidade de Cuidados Intensivos
 Hospital de Coimbra
 3000 Coimbra
 Tel - 039 48 03 81
 Fax - 039 48 44 64
 ou
 Dra. Helena Porfírio
 Rua General Postero Lt 2, 4º Esq.
 3030 Coimbra
 Tel - 039 71 59 01