

Miguel Barbero Marcial
 Miguel Maluf
 Edmar Atik
 Hugo Vargas
 José Augusto Baucia
 Geraldo Verginelli

Uso da prostaglandina E₁ em cardiopatias congênitas “ducto dependente”

Foram tratados 33 pacientes portadores de cardiopatia congênita “ducto dependente”, com prostaglandina E (PGE₁), no período de janeiro de 1980 a dezembro de 1982, com a finalidade de dilatar o canal arterial e melhorar as condições hemodinâmicas para o procedimento cirúrgico.

No primeiro grupo, formado por 30 portadores de cardiopatia com hipofluxo pulmonar, com idade de 12h a 32 dias, somente 2 casos não responderam à PGE₁. As operações paleativas realizadas foram: Blalock-Taussig em 27 casos; Blalock-Taussig e valvotomia pulmonar em 2 casos e valvotomia pulmonar e ampliação do canal arterial em 1 caso. Ocorreram 9 óbitos (30%). Do segundo grupo, formado por 2 pacientes, com idades de 5 e 35 dias, com interrupção do fluxo sistêmico um respondeu à PGE₁. Os 2 tiveram boa evolução após a operação.

Um portador de transposição dos grandes vasos da base, com 2 dias de vida, não respondeu ao uso de PGE₁, melhorando após atrioseptostomia com balão de Rashkind.

Baseados nessa experiência, conclui-se que a PGE₁ é um eficiente método de tratamento médico temporário para as cardiopatias “ducto dependente” que aguardam a intervenção cirúrgica.

A prostaglandina E (PGE₁) é um ácido graxo que tem cadeia de 20 carbonos, distinguindo-se do ácido di-homo- γ -linoléico pelo anel de 5 átomos de carbono, por uma hidroxila e pelo agrupamento funcional atômico. Dos efeitos farmacológicos mais importantes, destacam-se: vasodilatação, inibição da agregação plaquetária, inibição das secreções gástricas e estimulação do músculo liso intestinal e uterino.

Em 1967, Karim¹ observou alguns efeitos da PGE₁ sobre o canal arterial humano.

Estudos, realizados por Coceani e Olley², em 1973, demonstraram o relaxamento da musculatura do canal arterial em presença de certas prostaglandinas, mesmo na ausência de oxigênio.

Eliott e col.³, em 1975, fizeram a primeira aplicação clínica em duas crianças portadoras de cardiopatia congênita cianótica, obtendo melhora significativa da saturação arterial de oxigênio.

Existem 3 grupos de cardiopatias congênitas que se podem beneficiar com a manutenção da permeabilidade do canal arterial, mediante o uso de PGE₁:

1 - as cianóticas com hipofluxo pulmonar, nas quais a persistência do canal arterial permite melhor saturação arterial (atresia pulmonar com septo interventricular íntegro, atresia tricúspide, tetralogia de Fallot com atresia do tronco pulmonar e estenose pulmonar valvar severa);

2 - aquelas em que há obstáculo na circulação sistêmica, nas quais o canal arterial garante a circulação ajustante (interrupção do arco aórtico, coarctação de aorta a montante do canal arterial, estenose ou atresia aórtica e atresia mitral);

3 - transposição dos grandes vasos da base, com ou sem estenose pulmonar, com ausência de curtos-circuitos intracardíacos, na qual a mistura arteriovenosa seria realizada através do canal arterial permeável.

Material e métodos

Trinta e três portadores de cardiopatia congênita “ducto dependente” foram avaliados clínica e hemodinamicamente no Instituto do Coração da FUSP, no Hospital Sírio-Libanês e no Hospital Matarazzo (São Paulo), de janeiro

de 1980 até dezembro de 1982. Vinte eram do sexo masculino. As idades variavam entre 12 h e 35 dias (média 8,8 dias).

Os estudos clínico, hemodinâmico e cineangiográfico mostraram (tab. I): atresia pulmonar com septo interventricular íntegro em 14 casos (42,4%); atresia tricúspide em 5 casos (15,1%); tetralogia de Fallot com

atresia do tronco pulmonar em 5 casos (15,1%); dupla de saída, do ventrículo direito em 3 casos (9%); átrio e ventrículo únicos com atresia pulmonar em 2 casos (6%); ventrículo único com atresia pulmonar em 1 caso (3%); coarctação de aorta a montante do canal arterial com comunicação interventricular em 1 caso (3%) e transposição dos grandes vasos da base com estenose subpulmonar em 1 caso (3%).

Tabela I

Paciente	Idade	Diagnóstico	Prostaglandina E ₁		Resposta	Tratamento	Evolução
			Dose (µg/Kg/min)	Duração da administração			
1	12 h	Atr. pul. c/SIVI	0,1	24 h	+	Blalock-Taussig	Boa
2	2 d	Atr. pul. c/SIVI	0,1	12 h	+	Blalock-Taussig c/ "Gore-tex"	Óbito
3	6 d	Atr. pul. c/SIVI	0,1	8 h	+	Blalock-Taussig	Boa
4	4 d	Atr. pul. c/SIVI	0,1	14 h	+	Blalock-Taussig	Boa
5	7 d	Atr- pul. C/SIVI	0,1	26 h	+	Blwock-Taussig + valvot. pul.	Boa
6	2 d	Atr. pul. c/SIVI	0,1	12 h	+	Valvot. pul. + ampliação, PCA	Óbito
7	5 d	Atr. pul. c/SIVI	0,1	25 h	+	Blalock-Taussig	Boa
	6 d	Atr. pul. c/SIVI	0,1	6 h	+	Blalock-Taussig	Boa
9	9 d	DVSVD + Atr. pul	0,1	12 h	+	Blalock-Taussig	Boa
10	1 d	Atr. pul. c/SIVI	0,1	15 h	+	Valvot. pul. + "Gore-tex" Ao-TP	Boa
11	4 d	Atr. pul. c/SIVI	0,1	24 h	+	Bialock-Taussig c/ "Gore-tex"	Óbito
12	28 d	Átrio e ventr. único + Atr. pul.	0,1	12 h	-	Bhdock-Taussig	Boa
13	20 d	Atr. tricúspide	0,1	8 h	+	Blalock-Taussig	Boa
14	8 d	Atr. tricúspide	0,1	23 h	+	Blalock-Taussig	Boa
15	4 d	Atr. pul. c/SIVI	0,1	14 h	+	Blalock-Taussig c/ "Gore-tex"	Óbito
16	9 d	Atr- tricúspide	0,1	6 h	+	Blalock-Taussig	Boa
17	2 d,	TGVB	0,1	24 h	-	Atriosseptost. c/ Rashkind	Boa
18	6 d	Atr. pul. c/SIVI	0,1	12 h	+	Blalock-Taussig	Óbito
19	? d	Atr. pul. c/SIVI	0,1	24 h	+	Blalock-Taussig	Boa
20	3 d	Atr. pul. c/SIVI	0,1	8 h	+	Blalock-Taussig	Boa
21	8 d	Atr. tricúspide	0,1	22 h	+	Blalock-Taussig c/ "Gore-tex"	Boa
22	12 d	Atr. tricúspide	0,1	11 h	+	Blalock-Taussig	Boa
23	10 d	Totral Flallot + atr. pul.	0,1	15 h	+	Blalock-Taussig	Boa
24	32 d	Tetral. Fallot + atr. pul.	0,n	12 b	-	Blalock-Taussig c/ "Gore-tex"	Óbito
25	35 d	Co. Ao. a montante do canal arterial + CIV	0,1	20 h	-	Istmoplast. + Corcl. TP	Boa
26	7 d	DVSVD + est. pul.	0,1	12 h	+	Blalock-Taussig	Óbito
27	12 d	Tetral Fallot + atr. pul.	0,1	15 h	+	Blalock-Taussig	Boa
28	3 d	Átrio e ventr. único + est. pul.	0,1	6 h	+	Blalock-Taussig	Óbito
29	5 d	Interrupção arco aórtico + CIA	0,1	12 h	+	Anastomose Ao asc.-Ao desc.	Boa
30	7 d	Tetral Fallot + atr. pul.	0,1	6h	+	Blalock-Taussig	Boa
31	7 d	DVSVD + est. pul.	0,1	12 h	+	Blalock-Taussig	Boa
32	3 d	Ventr. único + atr. pul	0,1	7 h	+	Blalock-Taussig	Óbito
33	6 d	Tetral Fallot+ atr pul.	0,1	14 h	+	Blalock-Taussig	Boa

Atr.: atresia.; Pul.: pulmonar; SIVI: septo interventricular íntegro, Valvot: valvotomia; PCA: persistência do canal arterial; DVSVD: dupla via de saída do ventrículo direito; Ventr.: ventrículo; AO: aorta, TP: tronco pulmonar; TGVB: transposição posição dos grandes vasos da base; Tetral.: tetralogia; Atriosseptost.: atrisseptostomia; Co. Ao.: coarctação de aorta; CIV: comunicação interventricular; CIA: comunicação interatrial; Istmoplast.: istmoplastia, Cercl.: cerclagem; Ao asc.: aorta ascendente, Ao desc.: aorta descendente.

Os neonatos foram internados em unidades de terapia intensiva, sendo submetidos à monitorização cardíaca e controle de temperatura corporal, pressão arterial, frequência respiratória, oximetria arterial e venosa, equilíbrio ácido-básico e débito urinário.

Após avaliação clínica, foram encaminhados para estudo hemodinâmico e cineangiográfico, com vistas no estudo detalhado de morfologia e do funcionamento do canal arterial.

Em todas as cardiopatias consideradas “ducto dependentes”, foi iniciada a administração contínua de PGE₁ em dose de 0,1 µg/Kg/min, através de cateter venoso localizado no átrio direito. A figura 1 mostra a pressão arterial de oxigênio antes e após a administração de PGE₁, em 15 pacientes do grupo 1.

Trinta e dois pacientes foram submetidos à intervenção cirúrgica, sendo realizadas operações paliativas. Uma criança, portadora de transposição dos grandes vasos da base, foi submetida à atrioseptostomia durante o cateterismo cardíaco.

O tempo de administração de PGE₁ até o momento da operação variou entre 6 e 26 h (com média 14 h).

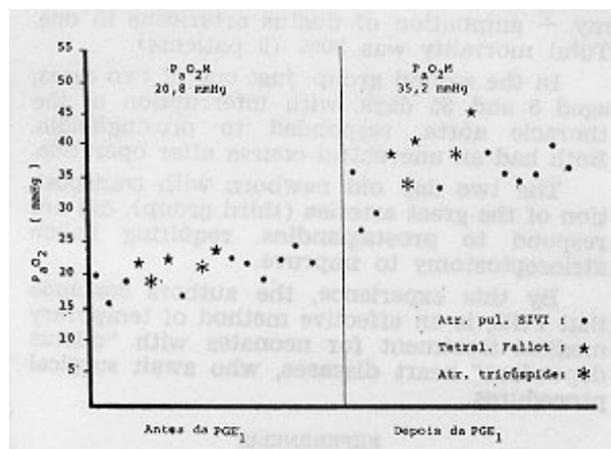


Fig. 1 - Pressão arterial de oxigênio antes e depois da administração de prostaglandina E₁ em 15 pacientes com cardiopatias congênitas “ducto dependente”. P_aO₂: pressão arterial de oxigênio média; PGE₁: prostaglandina E₁. SIVI: septo interventricular íntegro.

Três crianças portadoras de atresia pulmonar com septo interventricular íntegro continuaram tomando PGE₁ durante as primeiras 24 horas após a operação.

Resultados

Dos 30 portadores de cardiopatias com hipofluxo pulmonar, 29 mostraram significativa melhora após o início da administração de PGE₁: diminuição da cianose, melhora da pressão arterial de oxigênio e do equilíbrio ácido-básico e aparecimento de sopro contínuo no 2.º e 3.º EIE demonstrando o funcionamento do canal arterial.

Portanto, considerou-se resposta positiva à droga. A figura 1, demonstra o aumento da pressão arterial de oxigênio média após uso de PGE₁, em 15 pacientes.

Apenas uma criança de 32 dias, portadora de tetralogia de Fallot com atresia do tronco pulmonar, continuou com cianose, crises de hipóxia e acidose metabólica, necessitando de assistência ventilatória.

As operações paliativas realizadas foram Blalock-Taussig em 27 casos (5 “gore-tex”), Blalock-Taussig associada a valvotomia pulmonar em 2 casos (1 “gore-tex”) e valvotomia pulmonar e ampliação do canal arterial em 1 caso. Ocorreram 9 óbitos (30,0%). A doença com maior índice de mortalidade foi a atresia pulmonar com septo interventricular íntegro, sendo a principal causa o baixo débito cardíaco.

No segundo grupo, formado por 2 crianças portadoras de cardiopatias com obstáculo no fluxo sistêmico, uma criança de 35 dias, com coarctação de aorta a montante do canal arterial associada à comunicação interventricular não obteve melhora após a administração da droga, sendo necessária intervenção de urgência (istmosubclavioplastia e “cerclagem” do tronco pulmonar) com boa evolução. Nesse grupo não houve óbitos.

O paciente portador de transposição dos grandes vasos da base não respondeu ao uso de PGE₁, continuando com intensa cianose e acidose metabólica. Após a atrioseptostomia com balão de Rashkind, a criança melhorou significativamente.

Comentários

O manejo de neonatos portadores de cardiopatias congênitas, cianóticas ou não, foi a preocupação durante anos do neonatologista, pediatra, cardiologista e cirurgião, sendo um verdadeiro desafio a melhora dos resultados tanto clínicos quanto cirúrgicos.

Nos cuidados dessas crianças, consideraram-se prioritários: a minuciosa avaliação clínica e o estudo hemodinâmico que permite identificar os defeitos anatômicos e funcionais, orientando a terapêutica.

Existe um risco maior para o cardiopata que apresenta sintomas precoces seja em decorrência de hipóxia, de insuficiência cardíaca ou de ambas. Um número elevado desses pacientes falecem em consequência de: complexidade da própria cardiopatia (hipoplasia de câmaras esquerdas); manejo inadequado do paciente (nos casos de hipóxia grave, alterações do equilíbrio ácido-básico, etc) e fechamento do canal arterial em crianças com cardiopatias “ductodependente”.

A partir de janeiro de 1980, a introdução da prostaglandina E₁ em nossa rotina, administrada em forma contínua através de cateter venoso, com a finalidade de manter a permeabilidade do canal arterial e assegurar um fluxo pulmonar adequado, tem permitido maior estabilidade do neonato (diminuição da cianose, crises de hipóxia, alterações do equilíbrio ácido-básico nas cardiopatias com hipofluxo pulmonar e melhora da circulação sistêmica na coarctação de aorta), obtendo-se resultados cirúrgicos satisfatórios.

Das 30 crianças portadoras de hipofluxo pulmonar, 29 casos tiveram boa resposta ao uso

de prostaglandina E₁; a criança de número 24 (tab. I), portadora de tetralogia de Fallot, não apresentou melhora após 12 h de uso da droga, pelo que foi submetida à operação de Blalock-Taussig, vindo a falecer poucas horas depois.

No recém-nascido o canal arterial fecha-se espontaneamente mediante contração muscular da sua camada média nas primeiras 10 e 15 horas após o nascimento, podendo manter-se aberto como consequência de baixa pressão de oxigênio no sangue sistêmico. Nesses casos, a estrutura muscular vai diminuindo a luz do canal arterial mais lentamente até que hemorragia, trombose ou fibrose da íntima completam seu fechamento com 10 a 21 dias de vida⁴.

Sem dúvida, a falta de resposta adequada no caso de n° 24 foi devida à fibrose do canal arterial, pois a criança tinha 32 dias de vida.

Nos pacientes do primeiro grupo, após tratamento cirúrgico (Blalock-Taussig), a melhora da pressão arterial de oxigênio e a suspensão da PGE₁ levaram ao fechamento definitivo do canal arterial.

Em 3 casos, a manutenção da droga durante o primeiro dia após a operação permitiu a melhora da oxigenação arterial até o funcionamento satisfatório da anastomose sistêmica pulmonar.

A administração de PGE₁ foi realizada no átrio direito, mediante cateter venoso localizado nessa câmara.

Não foram observados efeitos colaterais tais como vasodilatação, alterações da frequência cardíaca, da pressão arterial ou apnéia. A hipertermia foi quase constante em todas as crianças, não ultrapassando 38,5° C e com tendência à remissão após diminuição da droga. Heymann e Rudolph⁵ sugeriram a administração de PGE₁, na aorta descendente para evitar os efeitos centrais.

A criança de n° 17 (tab. 1), de 2 dias de vida, portadora de transposição dos grandes vasos da base, não respondeu ao uso da droga. Após a atrioseptostomia, com balão de Rashking, obteve-se melhora clínica imediata. Nesse caso, é possível que o canal arterial estivesse fechado. Em se tratando de transposição, julgamos que a mistura do sangue arterial e venoso seja mais eficiente ao nível das comunicações interatrial ou interventricular do que através do canal arterial.

O paciente de n° 25, de 35 dias de vida, portador de coarctação de aorta associada à comunicação interventricular, não melhorou após o uso da droga. Durante o ato cirúrgico foi encontrado um canal arterial pouco calibroso e quase fechado. A criança teve boa evolu-

ção após correção cirúrgica (istmosubclavioplastia e cerclagem do tronco pulmonar)

A PGE₁ é uma droga altamente eficiente na manutenção da permeabilidade do canal arterial, bem tolerada em dose adequada, com poucos efeitos colaterais. Tem contribuído para a melhora de crianças com cardiopatias, "ducto dependente", permitindo submeter esses pacientes a tratamento cirúrgico com maior segurança e melhores resultados.

Summary

Thirty-three newborn patients with "ductus dependent" congenital heart disease were treated with prostaglandin E₁ (PGE₁) in the period of January 1980 to December 1982, so as to improve hemodynamic conditions for surgery, based on effective dilatation of the ductus arteriosus.

Two patients, from a total of 30 aged 12 hours to 32 days, with decreased pulmonary vasculature in the first group, did not respond to the prostaglandin. Palliative procedures performed in these groups were: Blalock-Taussig operation in 27, Blalock-Taussig + pulmonary valvulotomy in two and pulmonary valvulotomy + ampliation of ductus arteriosus in one. Total mortality was 30% (9 patients).

In the second group, just one of two cases, aged 5 and 35 days, with interruption of the thoracic aorta, responded to prostaglandin. Both had an uneventful course after operation.

The two day old newborn with transposition of the great arteries (third group), did not respond to prostaglandins requiring balloon atrioseptostomy to improve.

By this experience, the authors conclude that PGE₁ is an effective method of temporary medical treatment for neonates with "ductus dependent" heart diseases, who await surgical procedures.

Referências

1. Karim, S. M. M. - The identification of prostaglandins in the human umbilical cord. *Br. J. Pharmacol*, 29: 230-237, 1967.
2. Coceani, F.; Olley, P. M. - The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Can. J. Physiol. Pharmacol*, 51: 220-225, 1973.
3. Elliott, R. B.; Starling, M. B.; Neutze, J. M. - Medical manipulation of the ductus arteriosus. *Lancet* 1: 140-142, 1075.
4. Rudolph, A. M. - Relationship between oxygen partial pressure (tension) and oxygen saturation of hemoglobin - the oxygen dissociation curve. In Rudolph, A. M. (ed.) - *Congenital diseases of the heart*. Chicago: Year book of medical publishers, 1974, p. 102.
5. Heymann, M. A.; Rudolph, A. M. - Ductus arteriosus dilatation by prostaglandin E₁ in infants with pulmonary atresia. *Pediatrics*, 43: 325, 1977.