

EFICÁCIA DA INDOMETACINA NO FECHAMENTO DO CANAL ARTERIAL PERSISTENTE EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. ANÁLISE DE 14 CASOS.

EDMAR ATIK *, JOSÉ HUMBERTO MOROMIZATO **, RENATO ZAN **, MATHEUS AJZENBERG ***,
RICARDO ESHER****, EDNA MARIA A. DINIZ****, ARMANDO THYRSO R. SOUZA ****,
CÉLIO DE OLIVEIRA MARTINS *****; JOAO CARLOS L. BASTOS *****

Nos últimos 5 anos, em quatro maternidades de S. Paulo, 14 prematuros, com canal arterial persistente, todos em insuficiência cardíaca, receberam a indometacina, na dose média de 0,251 kg, por via oral, repetida até 3 vezes no 1.º dia.

Os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com o peso ao nascer: grupo I (entre 1000 a 1500 g), com 5 pacientes; grupo II (entre 1500 a 2000 g), com 5 e grupo III (acima de 2001 g) com 4 pacientes.

A duração da gravidez, em semanas, foi de 30 no grupo I, 32,8 no grupo II e de 35,7 no grupo III. O sopro contínuo foi auscultado, pela 1.ª vez, em média, aos 12 dias, aos 9 e aos 6 dias nos grupos I, II e III e os sinais de insuficiência cardíaca manifestaram-se aos 15, 14 e 7,5 dias, nos grupos I, II e III respectivamente.

A indometacina foi usada logo após o aparecimento da insuficiência cardíaca de 4 a 26 dias de vida (média 12 dias) nos 3 grupos.

O fechamento do canal ocorreu em 13 casos (93%), após a 1.ª dose em 7, após a 2ª dose, em 2, após a 3ª dose, em 4 e, de maneira espontânea, aos 4 meses de idade, no único doente que não se beneficiou com a droga, pertencente ao grupo I.

Reabertura do canal, em 24 a 48h, ocorreu em 2 casos (grupos II e III). A segunda tentativa de oclusão foi ineficaz no caso do grupo III, o que implicou intervenção operatória 6 meses depois. Na evolução tardia de 12 casos, de 2 a 59 meses (média 20,7 meses), não foram observadas complicações e todos se mantêm assintomáticos. Conclui-se que a indometacina, apesar dos possíveis efeitos deletérios, constitui um recurso terapêutico eficaz, de primeira escolha, no fechamento do canal arterial de prematuros com insuficiência cardíaca.

O canal arterial, permeável frequentemente em recém-nascidos (M) prematuros, habitualmente fecha-se de maneira espontânea no 1º mês de vida extra-uterina com possibilidade de ocorrer até o 4º mês. No entanto, em alguns, a instalação de insuficiência cardíaca (IC), por vezes de grau acentuado, exacerbada por síndrome da membrana hialina, coloca em risco a vida dessas crianças, podendo ser causa de mau prognóstico clínico¹⁻⁴. Essa situação requeria, até 1975, tratamento cirúrgico, até de

emergência, com risco grande, decorrente de condição clínica desfavorável dado que, além da IC somam-se frequentemente alterações hidroeletrólíticas e do equilíbrio ácido-base, de difícil controle.

O prognóstico desses neonatos tem melhorado desde a introdução da indometacina, em 1975 5-6, um recurso terapêutico eficaz para fechamento do canal arterial perante IC, que evita a agressão operatória e o risco a ela associada. Nosso propósito é esti-

Trabalho realizado do material de quatro maternidades da cidade de S. Paulo: Hospital e Maternidade Matarazzo, Maternidade S. Paulo, Hospital 9 de Julho e Pró-Matre Paulista.

* Médico-Assistente do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

** Médico do Hospital e Maternidade Matarazzo.

*** Médico da Maternidade de São Paulo.

**** Médico do Hospital. 9 de Julho.

***** Médico da Pró-Matre Paulista.

mar a eficácia da indometacina em RN prematuro com IC.

MATERIAL E MÉTODOS

Entre julho de 1978 e julho de 1983 foram examinados, no Hospital e Maternidade Matarazzo, Maternidade S. Paulo, Hospital 9 de julho e Pró-Matre Paulista, 14 recém-nascidos prematuros com persistência do canal arterial, causa da insuficiência cardíaca congestiva presente em todos.

A causa da primeira avaliação foi a presença de sopro e/ou de insuficiência cardíaca.

De acordo com o peso ao nascer (tab. I), esses prematuros foram divididos em três grupos: grupo I, constituído de 5 enfermos com peso entre 1000 e 1500g (média 1348g); grupo II, composto de 5 enfermos com pesos entre 1501 e 2000g (média 1690g) e grupo III, com 4 enfermos com pesos entre 2360 e 2960g (média 2592g).

A duração da gestação variou de 28 a 31 semanas (média 30 semanas) no grupo I; de 32 a 36 (média 32,8 semanas) no grupo II e de 34 a 38 (média 35,7 semanas) no grupo III. Os defeitos e doenças associadas constam da tabela I.

Tabela I - Peso ao nascer, duração da gravidez, defeitos associados e principais características dos 3 grupos de recém-nascidos prematuros com persistência de canal arterial em insuficiência cardíaca (IC), antes do uso da indometacina.

Grupo	N.º	Peso ao nascer (g)	Duração da gravidez (semanas)	Idade(dias)		Associação	Dispneia		Pulsos amplos	Precórdio impulsivo	Bulhas Acent.	Sopro contínuo (moderado)	Fígado (em)
				Descoberta do sopro	I.C.		discreta	moderada					
I	1	1070	31	9	11	M. hiamina	Sim		Sim	-	Sim	Sim	2
	2	1340	30	7	7		Sim		Sim	-	Sim	Sim	4
	3	1370	29	7	13		-	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	4
	4	1460	28	16	17		Sim	-	Sim	-	Sim	Sim	2
	5	1500	32	22	26		Sim	-	Sim	Sim	Sim	Sim	3
II	6	1550	32	5	6		Sim	-	Sim	-	Sim	Sim	2
	7	1600	32	12	21	Pâncreas anular	-	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	3
	8	1600	32	14	20	-	-	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	4
	9	1700	32	6	7	M. hialina	Sim	-	Sim	Sim	Sim	Sim	1
	10	2000	36	10	15	Atresia esôfago	Sim	-	Sim	-	Sim	Sim	2
III	11	2360	35	5	10	M. hialina	-	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	3
	12	2500	34	4	6	-	-	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	4
	13	2550	38	2	2	-	Sim	-	Sim	-	Sim	Sim	1
	14	2960	36	12	13	Hipotireoidismo	-	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	4

O diagnóstico da persistência do canal arterial foi estabelecido em base nos elementos clínicos, principalmente pela auscultação do sopro contínuo na área pulmonar, com irradiação para a axila esquerda. O sopro cardíaco foi auscultado pela 1.ª vez, em média, aos 12, 9 e 6 dias de idade, respectivamente nos grupos I, II e III.

Taquicardia discreta foi notada em 8 pacientes, e de grau moderado, em 6. A insuficiência cardíaca foi reconhecida através de quatro sinais: taquipnéia, taquicardia, hepatomegalia e cardiomegalia. Os sinais de insuficiência cardíaca foram percebidos aos 15, 14 e 7,5 dias após a constatação do sopro (média 3 dias). Os pulsos eram amplamente palpados nos 4 membros nos 14 doentes e o precórdio mostrava Impulsões sistólicas em 8 RN. As bulhas cardíacas eram hiperfonéticas em todos.

Eletrocardiograma (tab. II) revelou ritmo sinusal e sobrecarga ventricular em 11 (78%) crianças, esquerda, isolada, em 2 e biventricular, nas 9 restantes. O estudo radiográfico mostrou área cardíaca e trama vascular pulmonar discretamente aumentadas em 12 (85%). Em apenas 2, estavam moderadamente aumentadas.

Digitálicos e/ou diuréticos foram empregados na maioria e a indometacina em todos, na dose média de 0,25mg/Kg/dose, por via oral, administrada até 3 vezes no 1º dia, a cada 8 horas. Antes da administração da indometacina foi determinada a concentração sérica de bilirrubina indireta, respeitando-se o limite máximo de 10mg/100ml. A indometacina foi empregada, na maioria dos casos, tão logo se diagnosticou a insuficiência cardíaca, de 7 a 26 dias (média 15 dias) no grupo I, de 6 a 21 (média 14 dias) e de 4 a 13 (média de 9 dias) nos outros 2 grupos.

RESULTADOS

O fechamento do canal arterial (tab. III) ocorreu em todos os doentes, exceto no caso 3 do grupo I, no qual se observou fechamento espontâneo com 4 meses de idade. A oclusão ocorreu após a 1ª, dose em 7, após a 2ª dose, em 2 e, após a 3ª em 4 RN. Observou-se reabertura do canal arterial em 2 crianças:

na do grupo II, notou-se novo fechamento com doses adicionais, 48 h depois e, na do grupo III, foi imperiosa a intervenção cirúrgica para ligadura do canal com 6 meses de idade.

Na evolução tardia, registrou-se normalização das

alterações antes observadas no exame físico e nos exames complementares. Não ocorreram complicações. O tempo de observação variou de 2 a 59 meses (média 23 meses nos 3 grupos). Todos mantêm-se assintomático.

Tabela II - Características principais do eletrocardiograma e da radiografia de tórax dos 3 grupos de recém-nascidos prematuros com persistência do canal arterial em insuficiência cardíaca, antes do uso da indometacina.

Grupo N.º	Ritmo sinusal	Sobrecarga	Sobrecarga ventricular			Área cardíaca aumentada		Trama vascular pulmonar aumentada	
			atrial			Discreta	Moderada	Discreta	Moderada
			Esquerda	Bi	Sem				
1	Sim	0	-	-	Sim	Discreta	Moderada	Discreta	Moderada
2	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
3	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
4	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
5	Sim	0	Sim	-	-	Sim	-	Sim	-
Total	5	0	131	-	-	5	0	5	0
6	Sim	0	-	-	Sim	Sim	-	Sim	-
7	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
8	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
9	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
10	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
Total	5	0	141	-	-	5	0	5	0
11	Sim	0	Sim	-	-	-	Sim	-	Sim
12	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
13	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
14	Sim	0	-	-	Sim	-	Sim	-	Sim
Total	4	0	121	-	-	2	2	2	2

Tabela II - Características principais do eletrocardiograma e da radiografia de tórax dos 3 grupos de recém-nascidos prematuros com persistência do canal arterial em insuficiência cardíaca, antes do uso da indometacina.

Grupo N.º	Ritmo sinusal	Sobrecarga	Sobrecarga ventricular			Área cardíaca aumentada		Trama vascular pulmonar aumentada	
			atrial			Discreta	Moderada	Discreta	Moderada
			Esquerda	Bi	Sem				
1	Sim	0	-	-	Sim	Discreta	Moderada	Discreta	Moderada
2	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
3	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
4	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
5	Sim	0	Sim	-	-	Sim	-	Sim	-
Total	5	0	131	-	-	5	0	5	0
6	Sim	0	-	-	Sim	Sim	-	Sim	-
7	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
8	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
9	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
10	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
Total	5	0	141	-	-	5	0	5	0
11	Sim	0	Sim	-	-	-	Sim	-	Sim
12	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
13	Sim	0	-	Sim	-	Sim	-	Sim	-
14	Sim	0	-	-	Sim	-	Sim	-	Sim
Total	4	0	121	-	-	2	2	2	2

DISCUSSÃO

Muitos fatores como o tempo de gestação, a constituição da parede, o nível de PO₂ arterial, o genético, são responsáveis pela oclusão do canal arterial¹. Demonstrou-se, por outro lado, a eficácia “in vitro” da acetilcolina, da

bradicinina e da interação dessas drogas com o oxigênio, no entanto, elas não são constrictoras “in vivo”¹.

A oclusão mais tardia observada em RN prematuros pode decorrer também da imaturidade do mecanismo contrátil¹.

A frequência do canal arterial patente é relacionada com o peso ao nascer, sendo maior em crianças de baixo peso, tendo sido estimada em aproximadamente 85% dos RN abaixo de 1000g.

Em geral, não é causa de sintomas, enquanto patentes. Mais raramente, no RN, o canal arterial aberto origina graus variáveis de sobrecarga de volume nas cavidades cardíacas esquerdas e de pressão nas direitas, responsáveis pelo aparecimento de insuficiência cardíaca, por vezes dramática, que exige correção operatória, até de emergência, com alto risco em vista do mau estado, presença de alterações hidroeletrólíticas e do equilíbrio ácido-base.

No entanto, desde que foi introduzida a indometacina para experimentação clínica em 1975-8, após favoráveis avaliações "in vitro"^{9,10}, a perspectiva dessas crianças tem melhorado, em vista dos bons resultados obtidos.

Segundo várias estatísticas^{11,18}, o índice de fechamento oscila entre 60 e 95% e depende de vários fatores, como a idade da criança, peso ao nascer, concentração plasmática da indometacina.

Resposta pobre ou transitória de RN com baixo peso ao nascer tem sido descrita por alguns^{12,13}, não confirmada por outros^{14,15}. Assim, Cooke e Pickering¹² e Ivery e col.¹³ observaram que a resposta à indometacina foi mais nítida em RN com peso ao nascer superior a 1000g.

Outro fator que altera a resposta é a idade do paciente por ocasião da administração da droga. Observamos resposta favorável até a idade de 26 dias, mas a resposta mais adequada ocorre até 15 dias.

Independentemente do peso e da idade, há RN nos quais a concentração plasmática da indometacina é maior, o que interfere no fechamento do canal arterial. A razão dessa maior concentração é difícil de ser estabelecida, pelos métodos de que se dispõe atualmente^{16,17}. Pôde ser constatado que a concentração da indometacina plasmática, após infusão, foi significativamente mais baixa no grupo abaixo de 1000g. Ela atinge, no entanto, valores equivalentes aos de grupos com pesos maiores, após a 2ª ou a 3ª dose, o que pode explicar sua ineficiência inicial¹⁴.

Neal e col.¹⁹ comprovaram a ineficácia da indometacina no fechamento do canal arterial em RN Drematuros com síndrome de angústia respiratória: o fechamento ocorreu em apenas 2 (18%) de 11 doentes, talvez em decorrência de pO₂ persistentemente baixa, daí afirmar que é importante a interação de vários fatores para se conseguir a oclusão do canal arterial.

O mecanismo de ação da indometacina permanece ainda obscuro. Sendo substância inibidora da síntese de prostaglandinas, admite-se que haveria diminuição maior das vasodilatadoras (A e E) com predomínio conseqüente das vasoconstrictoras (F) o que determinaria o fechamento do canal arterial^{7,20,21}.

Os potenciais malefícios da droga não são habitualmente observados, desde que empregada em doses correspondentes a 0,25 mg/kg dose, administrando-se até

3 doses no 1.º dia. Acentuação da bilirrubinemia, alteração da coagulação e diminuição do número de plaquetas, irritação gastrointestinal, insuficiência renal são complicações possíveis, mas raramente descritas com o emprego da indometacina nas doses habituais.

O estabelecimento da era farmacológica para o fechamento do canal arterial, desde o início, em 1975, por Heyman⁶ e Friedman⁵ trouxe alento maior no manejo de crianças em insuficiência cardíaca em vista de que, ainda hoje, a operação, em tenra idade, apresenta sérios riscos mesmo em centros cirúrgicos bem avançados.

SUMMARY

The efficacy of indomethacyn in closure of patent ductus arteriosus in premature neonates with heart failure. Report of 14 cases.

Indomethacyn constitutes, since 1975, a useful therapeutic measure for closing patient ductus arteriosus in premature neonates. For five years, 14 premature babies with heart failure, due to patent ductus arteriosus, were treated in four different hospitals in São Paulo, receiving indomethacyn (0.25 mg/Kg) per os; this was repeated up to three times on the first day. To evaluate the efficacy, these patients were divided in three groups, according to the birth weight: group I between 1000 to 1500 g (five patients); group II between 1501 to 2000 g (five patients); and group III - more than 2001 g (four neonates).

The gestational age was 30 weeks in the first, group, 32.8 weeks in the second and 35.7 weeks in the third. A continuous murmur was heard for the first time, at the mean age of 12 days in group I, of nine days in the other two groups, respectively. Signs of heart failure appeared at 15, 14 and 7.5 days respectively. Indomethacyn was used, in most cases at the same age as heart failure was diagnosed and varied from four to 26 days of life (mean of 12 days) in all groups. The ductal occlusion occurred in 13 cases (93%), seven of them after the first dose, after the second in two, after the third in four and spontaneously at four months of age in the patient who had not benefited from the drug in group I. Reopening of ductus arteriosus, in the first 48 hours, occurred in two cases (groups II and III). A second attempt of occlusion was inefficient in one patient in group III who operated on six months later. In the late follow-up of 12 cases between two and 59 months (mean of 20.7), complications were not observed and all were asymptomatic. Thus, indomethacyn, regardless of possible deleterious effects, constitutes a useful therapeutic tool to close patent ductus arteriosus in premature infants with heart failure.

REFERÊNCIAS

1. Rudolph, A. M. - Congenital Diseases of the Heart. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1974.
2. Zackman, R. D.; Steinmetz, G. P.; Botham, R. J. - Incidence and treatment of the patent ductus arteriosus in the ill premature neonate. *Am. Heart J.* 87: 697, 1974.
3. Mead, W. A., Messenger, P. B., Jr.; Hunt, C. E. - Patent ductus arteriosus complicating respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.* 86: 127, 1975.

4. Hanley, W. B.; Brando, M.; Swyer, P. R. - Neonatal respiratory distress. Experience at the Hospital for Sick Childre. Toronto, 1960-1961. *Canad. Med. Ass. J.* 89: 375, 1963.
5. Friedman, W. F.; Hirschklau, M. J.; Printz, M. P.; Pitlick, P. 1; Kirkpatrick, S. E. - Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N. Engl. J. Med.* 295: 526, 1976.
6. Heymann, M. A.; Rudolph, A. M.; Silverman, N. H. - Closure of the ductus arteriosus In premature Infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N. Engl. J. Med.* 295: 530, 1976.
7. Coceani, F.; Olley, P. M.; Bodach, E. - Lamb ductus arteriosus, effect of prostaglandin synthesis inhibitors on the muscle tone and the response to prostaglandin F. *Prostaglandins*, 9: 299, 1975.
8. Sharpe, G. L.; Thalme, B.; Sune Larsson, X. - Studies on closure of the ductus arteriosus, XI. Ductal closure in utero by a prostaglandin synthetase inhibitor. *Prostaglandins*, 8: 363, 1974.
9. Starling, M. B.; Elliot, R. B. - The effects of prostaglandin, prostaglandin inhibitors, and oxygen on the ductus arteriosus, pulmonary arteries and umbilical vessels in vitro. *Prostaglandins*, 8: 187, 1974.
10. Coceani, F.; Olley, P. M. - The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 51: 220, 1973.
11. Sharpe, G. L. - Indomethacin and closure of the ductus arteriosus. *lancet*, 1: 693, 1975.
12. Cooke, R. W. I.; Pickering, D. - Poor response to oral indomethacin therapy for persistent ductus arteriosus in very-low birth weight Infants. *Br. Heart J.* 41: 301, 1979.
13. IverY. H. ff.; Kattwinkel, J.; Park, T. S.; Krovetz, L. J. -Failure of indomethacin to close persistent ductus arteriosus in infants weighing under 1000 grams. *Dr. Heart J.* 41: 304, 1979.
14. Halliday, H. L.; Hirata, T.; Brady, J. P. - Indomethacin therapy for large patent ductus arteriosus in the very low birth weight infants: results and complications. *Pediatrics.* 64: 153, 1979.
15. Mahouy, L.; Carnero, V.; Brett, C.; Heymann, M. A.; Clyman, R. 1. - Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *N. Eng. J. Med.* 306: 506, 1982.
16. Brash, A. R.; Hickey, D. E.; Graham, T. P.; Stahlman, M. T.; Oates, J. A.; Cotton, R. B. - Pbarmacokinetics of indomethacin in the neonate-relation of plasma indomethacin levels to response of the ductus arteriosus. *N. Engl. J. Med.* 305: 67, 1981.
17. Yeh, T. F.; Luken, J.; Raval, D.; Thalji, A.; Carr, I., Pides, R. S. - Indomethacin treatment In small versus large premature infants with ductus arteriosus. Comparison of plasma indomethacin concentration and clinical response. *Br. Heart J.* 50: 27, 1983.
18. Atik, E.; Souza, A. T. R.; Martins, C. O; Bastos, J. C. L. - Fechamento de canal arterial induzido pela indometacina em recém-nascido prematuro, em acentuada insuficiência cardíaca congestiva. *J. Ped.* 46: 31, 1979.
19. Neal, W. A.; Kyle, J. M.; Mullett, M. D. - Failure of indomethacin therapy to induce closure of patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J. Ped.* 91: 621, 1977.
20. Elliott, R. B.; Starling, M. B. - The effect of prostaglandin E2 in the closure of the ductus arteriosus. *Prostaglandins*, 5: 399, 1972.
21. Higgins, C. B.; Braunwald, E. The prostaglandins: biochemical, physiological and clinical considerations. *Am. J. Med.* 53: 92, 1972.