

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é
propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Pediatria
no contexto do 17º Congresso Nacional de Pediatria,
para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor

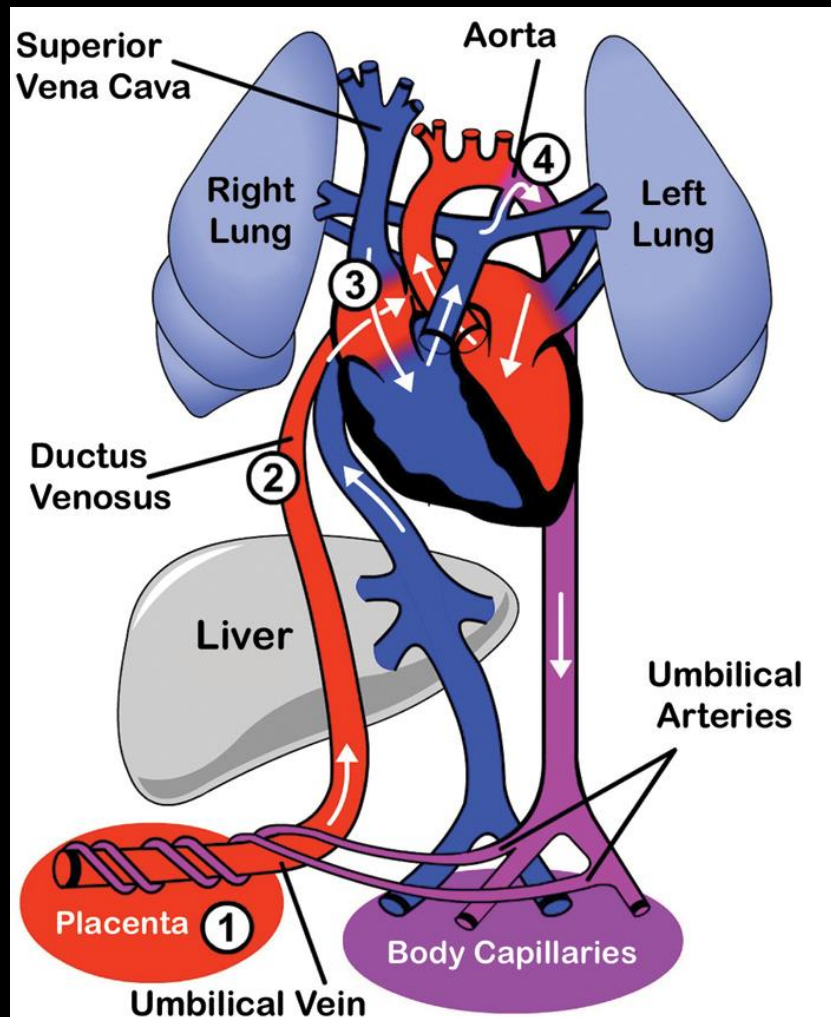
© 2016 pelo autor



Terapêutica Oral no Canal Arterial

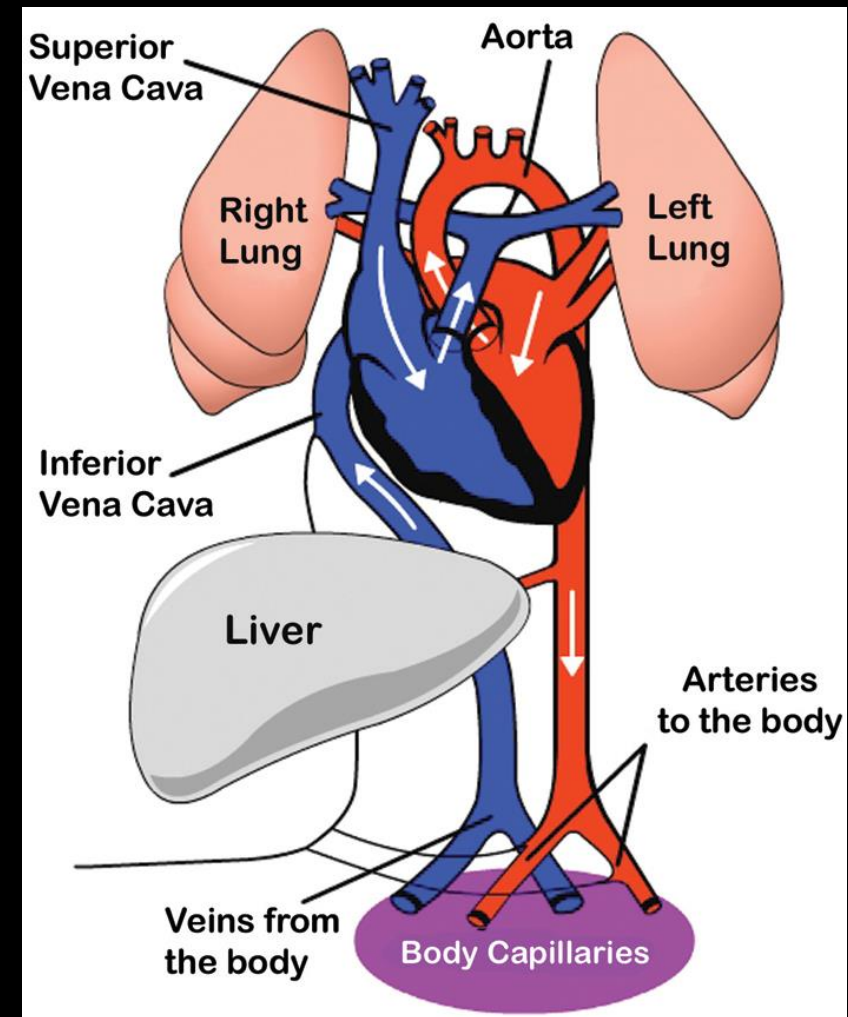
Sofia Ferreira

Porto, 2 a 4 de Novembro 2016



Circulação Fetal

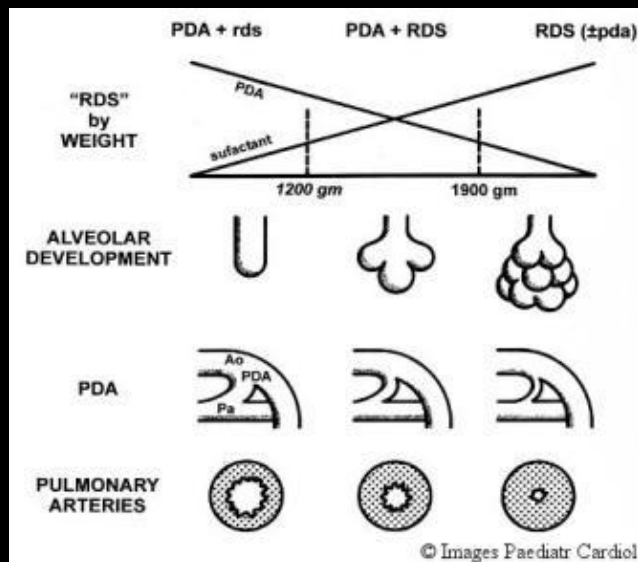
Nascimento



Circulação Pós-natal

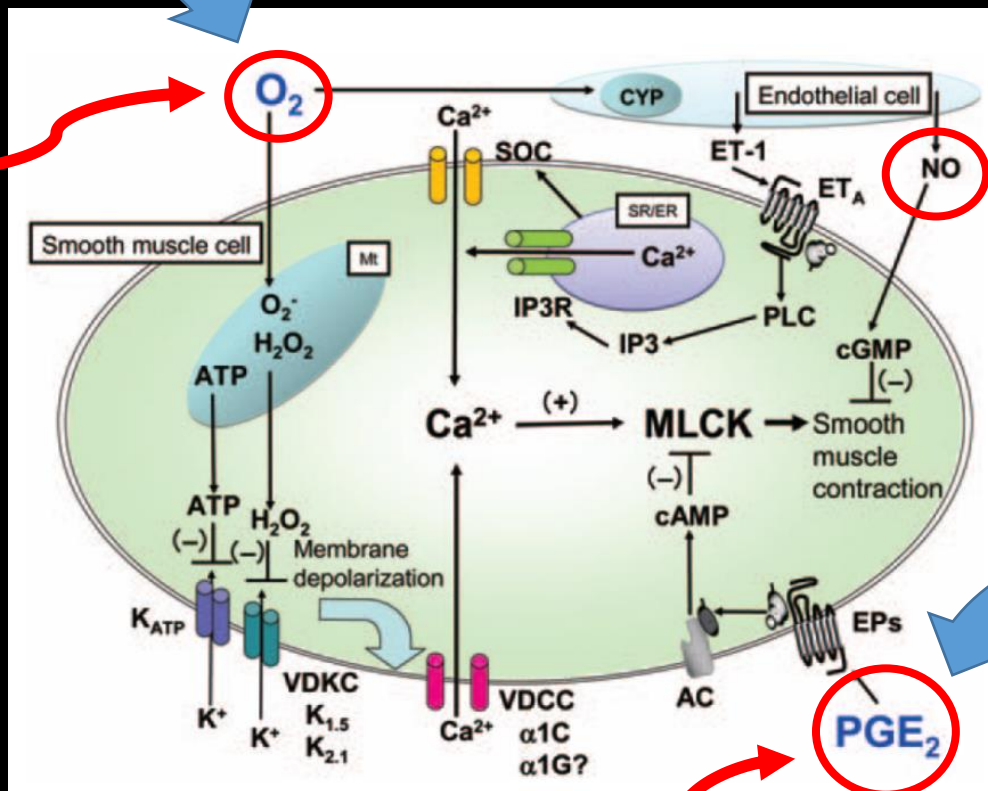
O encerramento do canal arterial ocorre em duas fases:

- Encerramento funcional do lúmen ⇒ nas primeiras horas após o nascimento, por constrição do músculo liso
- Encerramento anatómico do lúmen ⇒ nos dias seguintes, devido ao espessamento da neoíntima



Vários mecanismos promovem a constrição do Canal Arterial imediatamente após o nascimento:

➤ ↑↑ Tensão arterial de O_2



➤ NO

➤ ↓↓ prostaglandinas E_2 circulantes e seus receptores

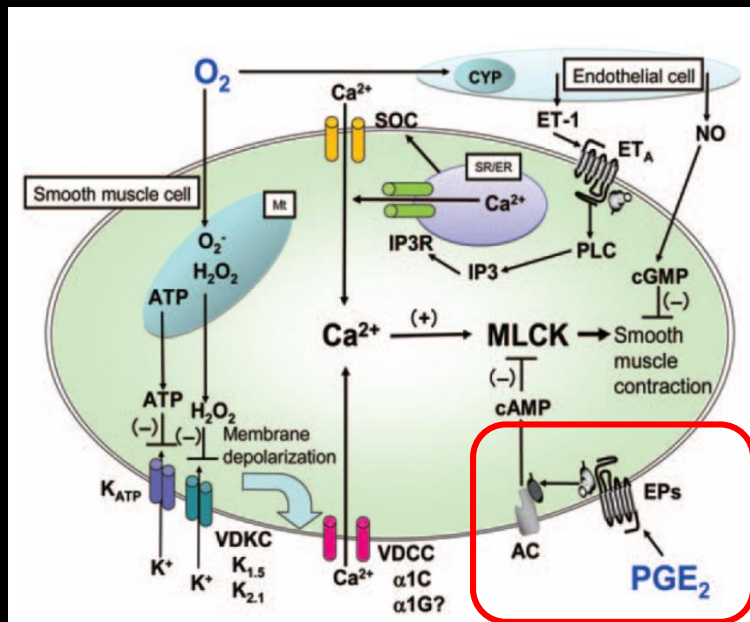
A regulação das prostaglandinas circulantes pode ser feita por uma de duas vias:

A via das ciclooxygenases (COX)

A via das peroxidases (POX)

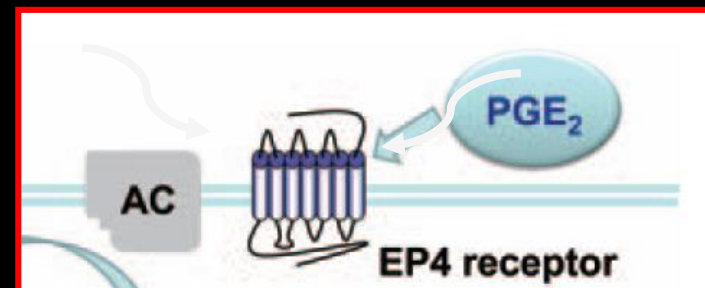
Indometacina
Ibuprofeno

Paracetamol
Acetaminofeno



COX

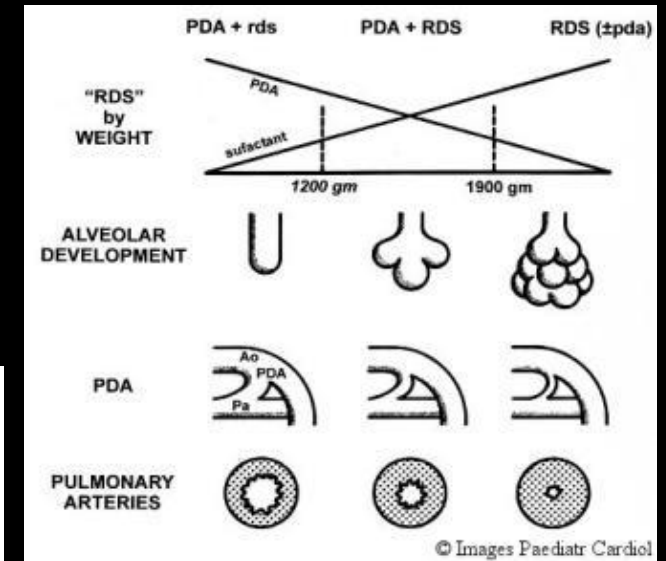
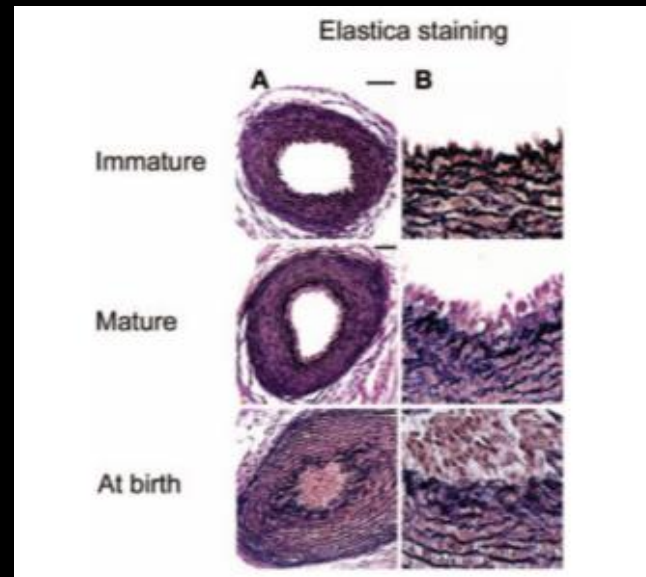
POX



< 28 S IG $\Rightarrow$ > expressão dos receptores das PG na parede do CA;
a camada neoíntima da parede do CA ainda não se desenvolveu



Inib. PG induzem encerramento funcional
Encerramento anatómico é menos frequente



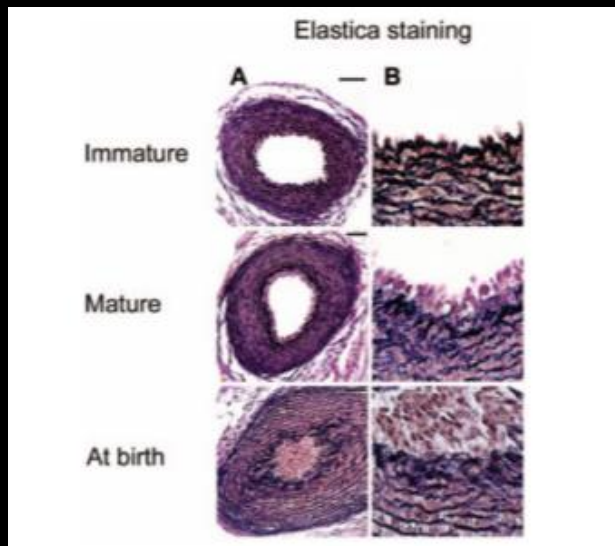
A idade gestacional tem um grande impacto no encerramento do canal arterial:

Incidência de CAP:

- RN termo: 57 / 100 000
- RN PT: 1 / 3
(501 – 1500 g)
- RN PT: 50 – 70 %
(< 28 S)

Encerramento funcional do CA:

- RN termo:
 - 50 % → 24 H
 - 90 % → 48 H
 - quase todos → 72 H



A idade gestacional tem um grande impacto no encerramento do canal arterial:

Encerramento espontâneo do CA:

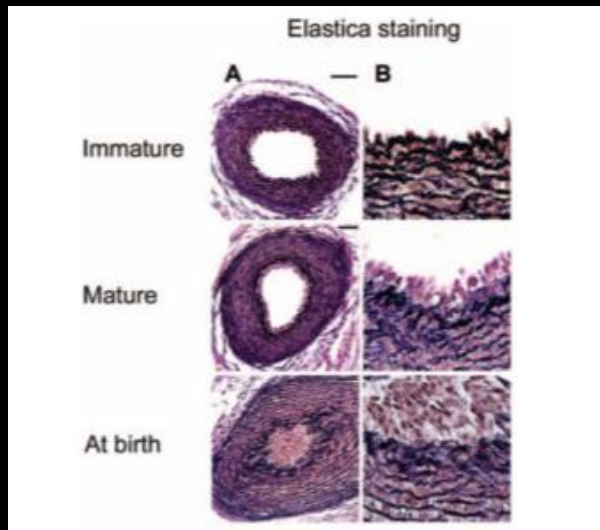
- RN EBPN : 34 %
(2 – 6 dias após nascimento)
- RN MBPN : maioria
(no 1º ano de vida)

Re-abertura espontânea do CA:

- < 28 S → 37 %
- ≥ 28 S < 33 S → 11 %

Necessidade tratamento Médico / Cirúrgico:

- PT < 28 S → 60 – 70 %
- < 1000 g → 55 %



Efeitos Pulmonares:

↑ Fluxo sanguíneo pulmonar

↓ Pressão oncótica

⇒

Edema intersticial e alvéolar

↓ compliance pulmonar

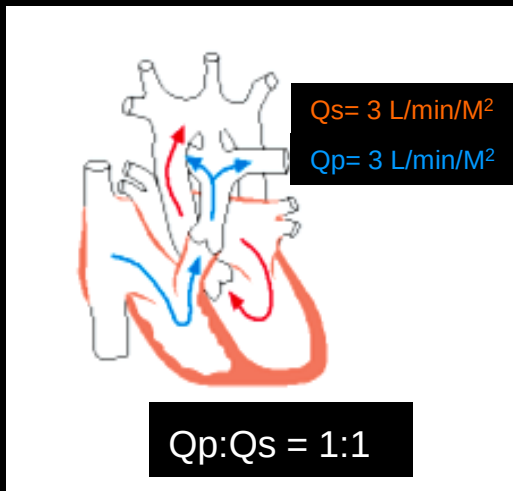
⇓

↑ parâmetros de ventilação

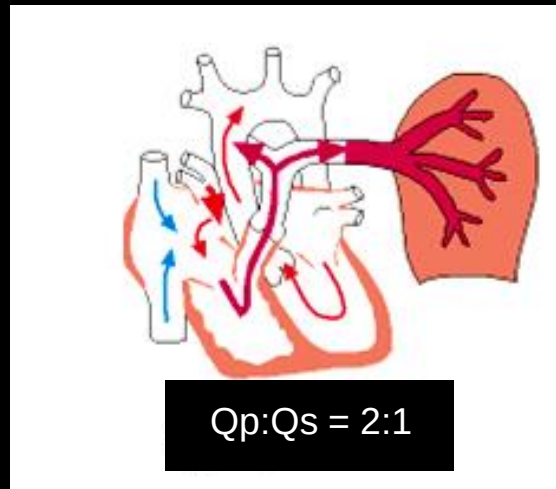
Ventilação prolongada / ↑ necessidade O_2

BPD / DPC

Normal



L – R Shunt



Efeitos sistêmicos:

Sobrecarga de volume ao coração esquerdo

Fenômeno de roubo sistêmico

⇒

Disfunção miocárdica

↓ perfusão sistêmica

⇓

Hipoperfusão de órgãos vitais

⇓

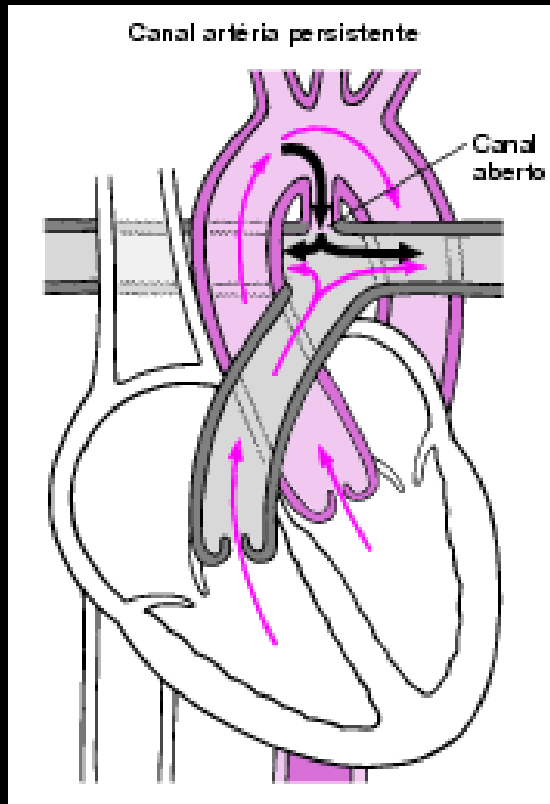
Comorbilidades:

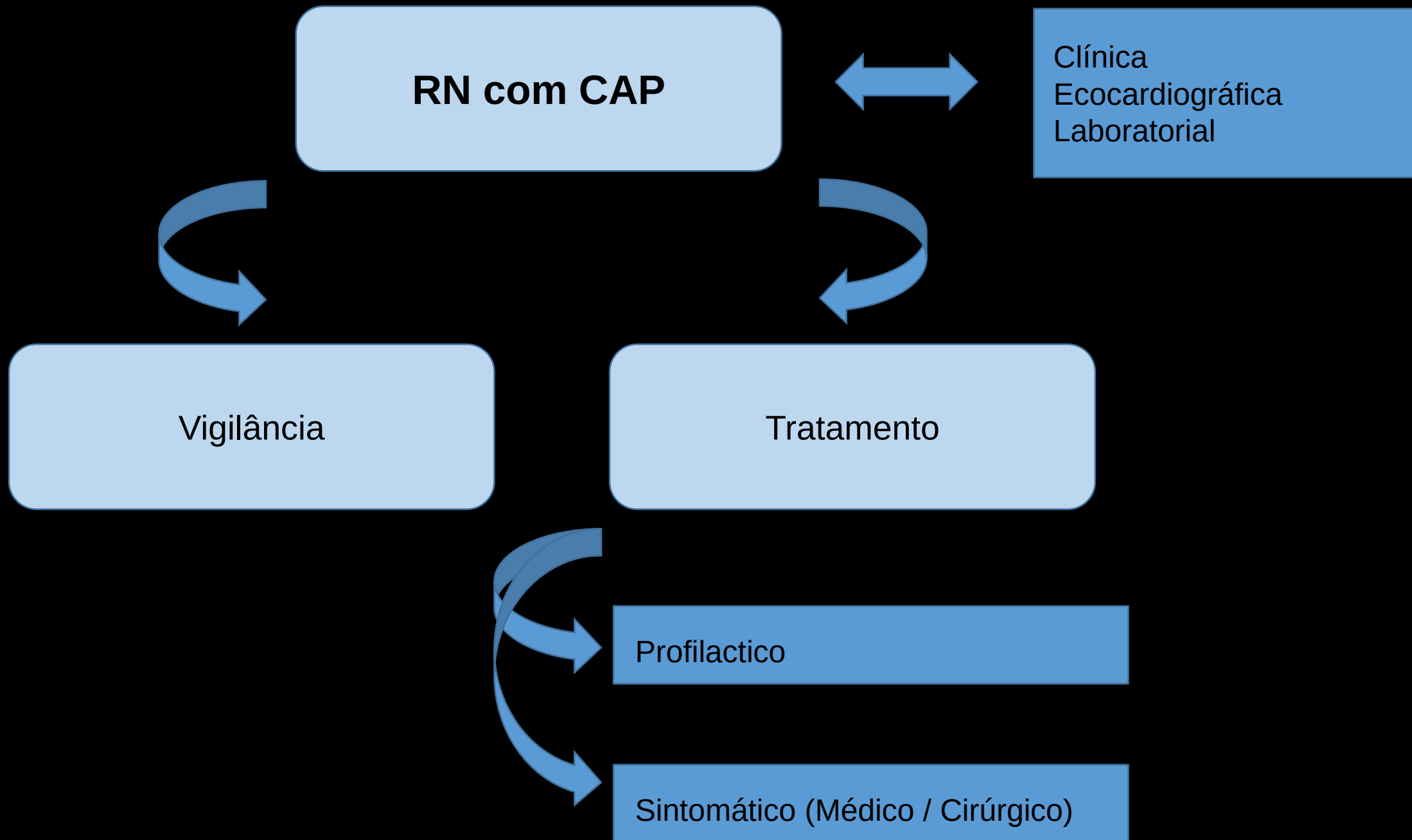
- HIV
- LPV
- NEC
- Insuficiência (pre)renal

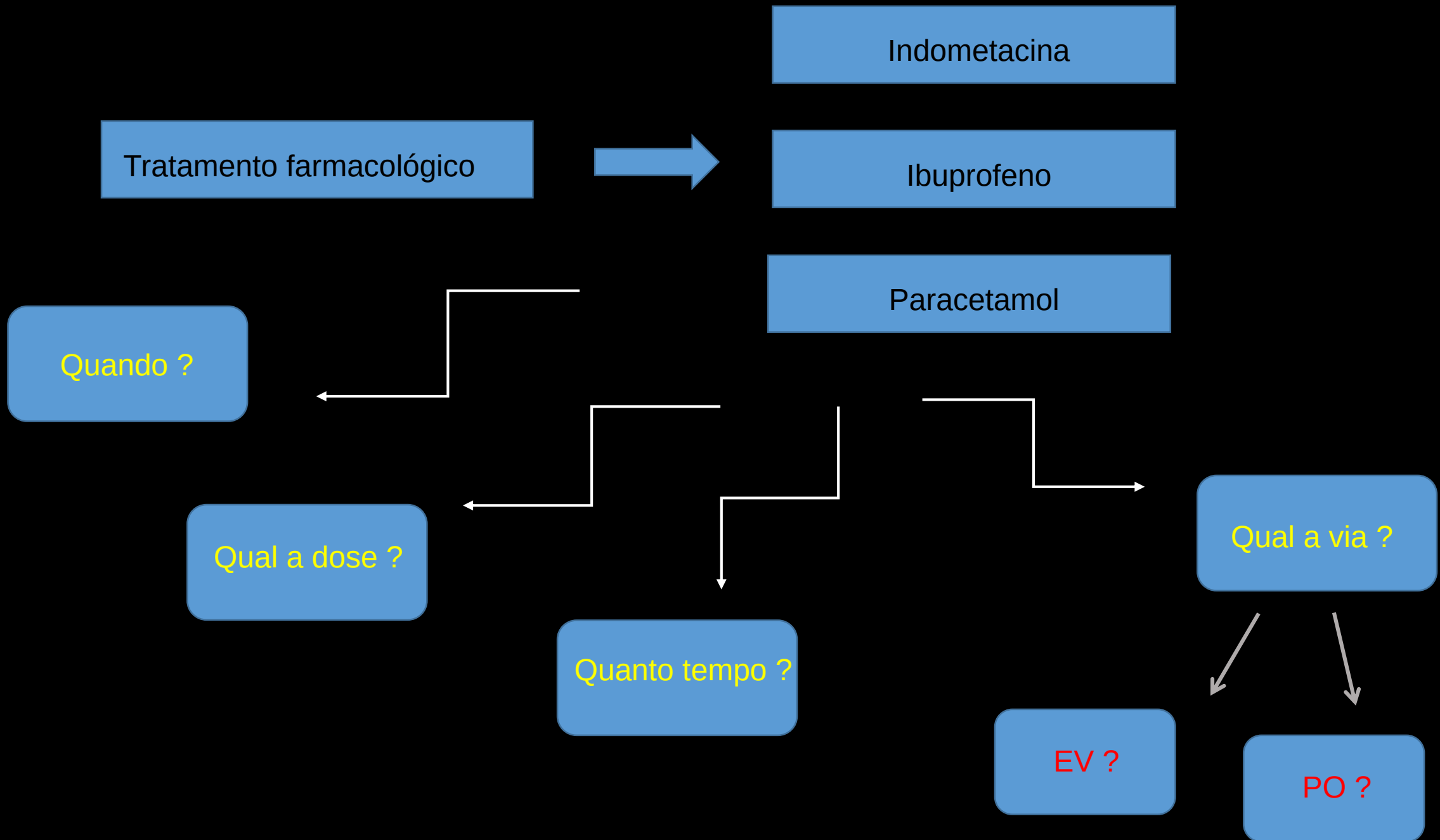
⇓

↑ hospitalização

↑ mortalidade

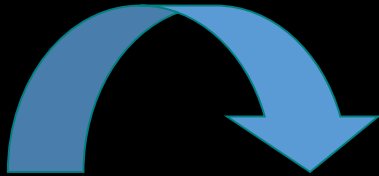






RN com CAP

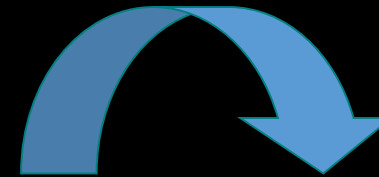
1960-1990



Edema pulmonar
DBP; HIV;
NEC

RN (<1500g;<28S)
Todos tratados
Médico / Cirúrgico

Últimos anos



Corticoides pré-ntais
Surfactante
↓ Saturação O₂

Estudos
Randomizados
????????????????

- 1963; Powel ⇒ 1º relato de encerramento de CAP num RNPT com CAP + SDR
- 2ª metade Séc. XX ⇒ encerramento não selectivo de todos os RNPT com CAP, pouco após o nascimento.

➤ Tratamento cirúrgico profilactico:

- ↓ NEC;
- ausência de ↓ HIV;DPC; ROP; mortalidade

Cochrane Database Syst Rev 2008

➤ Significativa morbilidade cirúrgica:

- Quilotorax / Pneumotorax
- Lesão cordas vocais e frénico
- DBP
- Infecção

J. Madan; I Franz III; et al Pediatr 2009

A. El-Khuffash; et al Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2016

➤ Tratamento médico surgiu como 1º abordagem terapêutica.

- Séries estudadas utilizando diferentes agentes farmacológicos ⇒ melhoria na taxa de encerramento do CA,
↓ da sintomatologia de CAP
↓ necessidade de tratamento cirúrgico.

➤ Tratamento médico: inibidores das PG através da via das COX ⇒ **Indometacina**

➤ Indometacina (1^{as} 6 – 12 H vida): benefícios a curto prazo:

➤ ↓ HIV;

➤ ↓ sintomatologia CAP

Cochrane Database Syst Rev 2003

Cochrane Database Syst Rev 2007

➤ Sem benefícios a longo prazo no neurodesenvolvimento.

Cochrane Database Syst Rev 2010

➤ Tratamento médico profilactico / sintomático; ciclos curtos / longos

➤ Tratamento médico: inibidores das PG através da via das COX ⇒ **Ibuprofeno**

T. Gokmen, et al; J Pediatr 2011

➤ menos efeitos secundários do que com Indometacina

➤ bons resultados com terapêutica oral

Cochrane Database Syst Rev 2011

➤ séries pequenas e heterogéneas

O. Erdevé, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011



➤ Tratamento médico: inibidores das PG através da via das POX ⇒ **Paracetamol**

➤ ↓ efeitos circulação sistémica

O. Erdevé, et al; Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012

➤ ↑ transitório das transaminases

P.J.McNamara, et al; Pediatr Res. 2014

➤ Séries mais recentes discutem terapêutica médica:

Dani et al Trials 2016

➤ Indometacina / Ibuprofeno / Paracetamol

➤ ciclos longos / curtos;

Weisz, McNamara, et al 2016

➤ doses administradas / níveis séricos

➤ **oral / ev;**

H Sallmon et al, Clin. Perinatology 43, 2016

➤ **CAP:**

- Pode ser apenas uma fase intermédia da prematuridade
- Pode não existir uma verdadeira relação causal: CAP hemodinâmica/ significativo - resultados neonatais.

A. El-Khuffash; et al Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2016

➤ Relação causa efeito: CAP – efeitos adversos $\Rightarrow$ pode não ser alterada pelo tratamento devido aos múltiplos factores coexistentes no complexo decurso do RN na UCIN.

➤ Continuam a ser necessários mais estudos randomizados, com maior nº de doentes, com seguimento dos efeitos secundários a curto e longo prazo.

Mitra S, et al. BMJ Open 2016

“Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductos arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants”

O. Erdeve, et al; Ankara, Turkey

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012; 97:F279-F283.doi: 10.1136/archdischild-2011-300532

“Comparison of oral and intravenous ibuprofen for medical closure of patent ductos arteriosus: which one is better?” *

O. Olukman, et al; Izmir, Turkey

Congenital Heart Dis. 2012; 7: 534-543

- Ibuprofeno oral é tão eficaz no encerramento do CAP de RN EBP / MBP como o Ibuprofeno EV.
- * Aumento de DBP e sépsis no grupo tratado com Ibuprofeno oral.

“Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis”

R. Neumann, et al; Berlin, Germany

Neonatology 2012; 102: 9-15

- Padrão de revisão da Cochrane.
- 2 estudos considerados com qualidade: 166 RN; compararam Ibu oral com Ibu ev.
- 3 pequenas séries: 92 RN; compararam Ibu oral com Indo ev.
- Meta-análises revelaram > taxa de encerramento com Ibu oral, relativamente ao Ibu ev; sem diferenças relativamente à Indo ev.
- Meta-análises não indicaram diferenças nos efeitos adversos.
- Devido às reduzidas amostras, ausência de dados nos RN extremo PT e limitações metodológicas, não se podem tirar conclusões definitivas.

“Serum ibuprofen levels of extremely preterm infants treated prophylactically with oral ibuprofen to prevent patent ductus arteriosus”

G. Kanmaz, et al; Ankara, Turkey

Eur J Clin Pharmacol (2013) 69:1075-1081

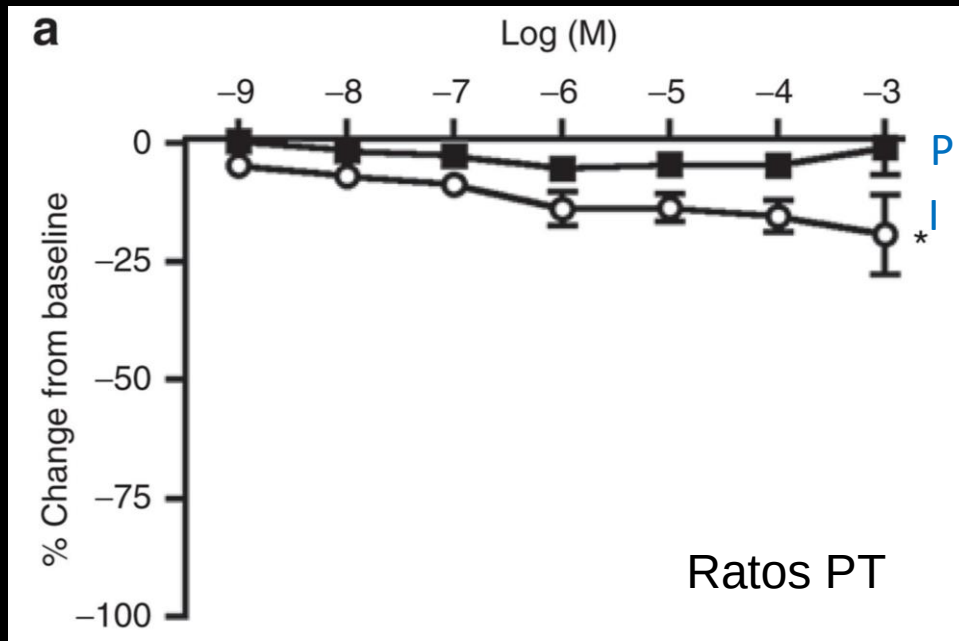
- O Ibuprofeno oral ⇒ excelentes taxas de encerramento de CAP, mas dados existentes relativamente à sua farmacocinética no RN PT são limitados.
- Raju et al: Ibuprofeno oral é rapidamente absorvido e picos séricos são alcançados em 1-2H.
- Sharma et al: demonstraram variabilidade individual na sua [plasmática], eliminação e semi-vida.
- Bazilay et al: administração de Ibu oral a RN EPT estava associada a excelente absorção.
- Profilaxia c/ Ibu oral (1^{as} 24 H vida do RN EBP) foi eficaz na ↓ do CA, sem diferença estatística/ significativa.
- Os autores consideram que o Ibu oral:
 - não representa benefício no tratamento profilactico do CAP HS
 - não tem vantagens a curto prazo ⇒ elevada incidência de efeitos adversos.
- O encerramento CA: não estava relacionado com níveis séricos de Ibuprofeno, estava associado a uma variabilidade individual e factores multifactoriais do próprio CAP.

“Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependente: from human and murine studies”

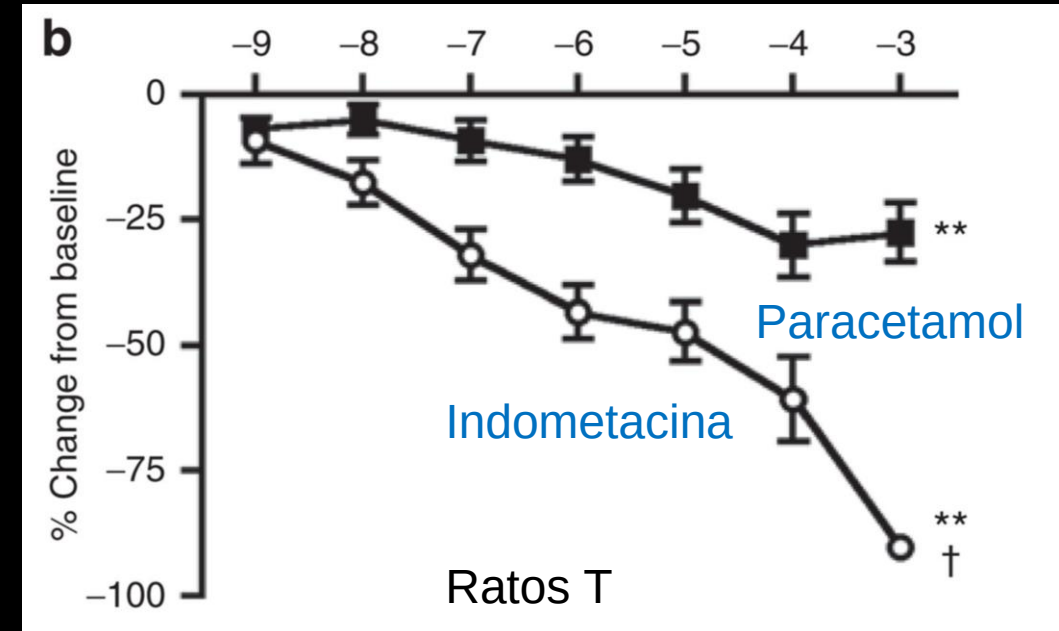
P.J.McNamara, et al; Toronto, Canada

Pediatr Res. 2014 September; 76(3): 238-244.doi: 10.1038/pr.2014.82

- 21 RN: Ciclo curto Paracetamol oral
- Ciclo longo Paracetamol oral
- Paracetamol EV



- *In Vitro* (ratos): Paracetamol
- Indometacina



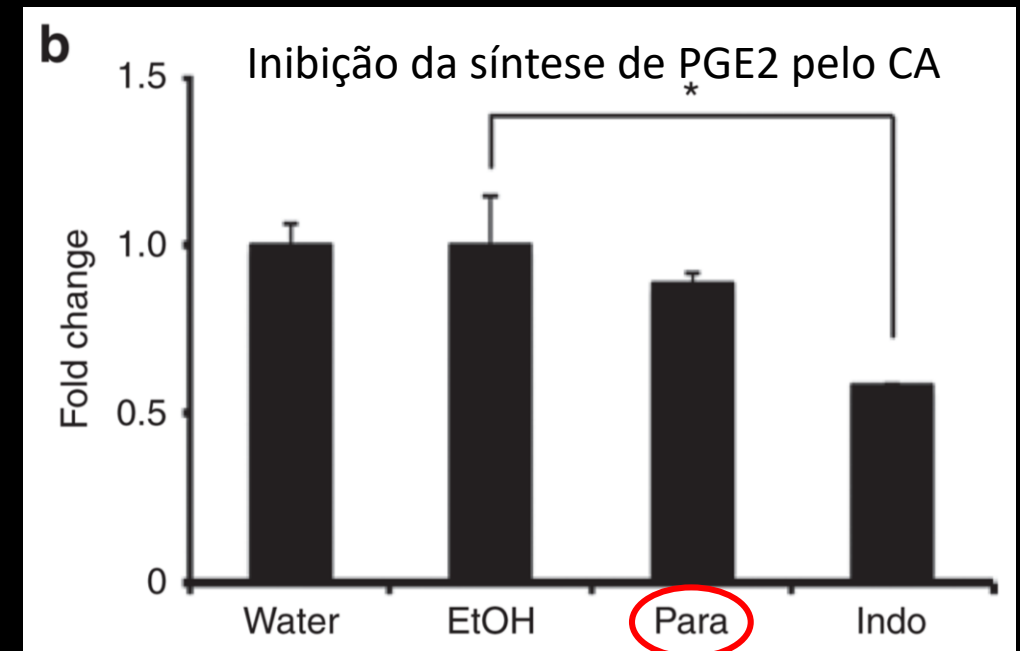
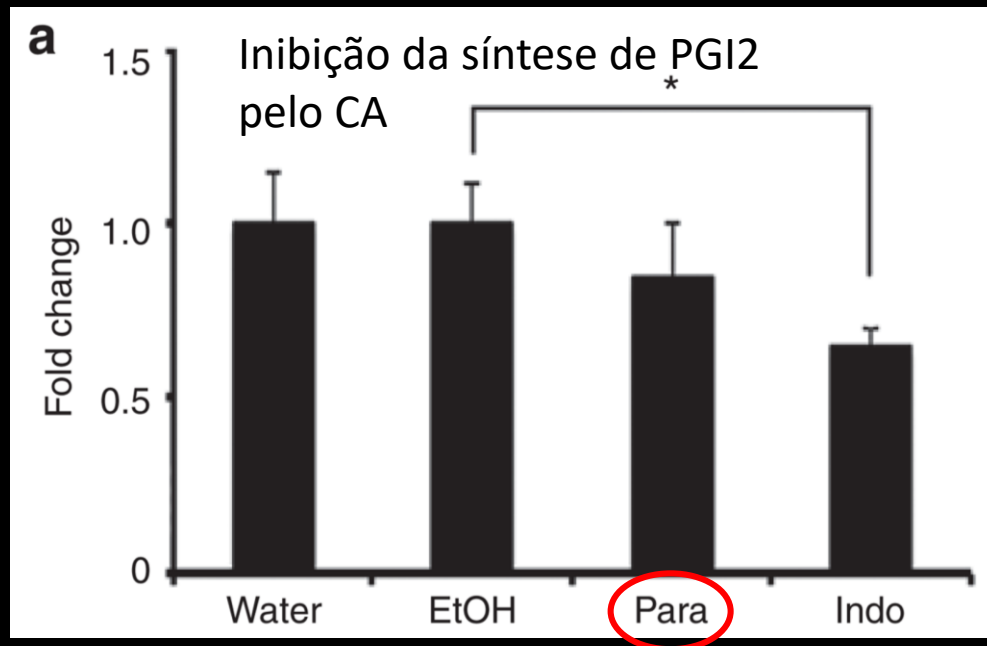
- Pressão miográfica do tônus muscular vascular

- Paracetamol parece ser menos potente do que a Indometacina na constrição do CA do rato *in vitro*.

“Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependente: from human and murine studies”

P.J.McNamara, et al; Toronto, Canada

Pediatr Res. 2014 September; 76(3): 238-244.doi: 10.1038/pr.2014.82



➤ Efeito na síntese de PG (espectroscopia de massa)

- A eficácia clínica do Paracetamol no encerramento do CA pode depender da duração do tratamento e modo de administração.
- Paracetamol parece ser menos potente do que a Indometacina na constrição do CA do rato *in vitro*.

“Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants (Review)”

Ohlsson A, Walia R, Shah SS

Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub5.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 2. Art. No.: CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub6

- Incluídos 33 estudos envolvendo 2190 RN:
 - Ibuprofeno ev com placebo
 - Ibuprofeno oral com placebo
 - Ibuprofeno oral com Indometacina (oral ou ev)
 - NEC; tempo de ventilação
 - Mortalidade
- ↓ Falha no encerramento do CAP;
- ↓ Necessidade de terapêutica cirúrgica;
- ↓ Efeitos secundários com Ibuprofeno oral:
- Ibuprofeno é tão eficaz quanto a Indometacina no encerramento do CAP.
- Parece ser, actualmente, o medicamento de escolha.
- Reduz o risco de NEC e insuficiência renal transitória.
- Administração oro-gástrica parece ser tão eficaz quanto a ev.
- São necessários mais estudos para avaliar o efeito do Ibuprofeno a curto e longo prazo

“Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants (Review)

Ohlsson A, Shah PS

Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD010061. DOI: 10.1002/14651858.CD010061.pub2.

- Incluídas 2 séries controladas e randomizadas (250 RN): Paracetamol oral com Ibuprofeno oral
- Paracetamol oral / Ibuprofeno oral:
 - Sem diferença significativa no encerramento do CAP.
 - Menor duração da necessidade de O₂.
 - Menor hiperbilirrubinémia
- Paracetamol oral parece ser tão eficaz no encerramento do CA como o Ibuprofeno oral.
- Estudos recentes relatam efeitos adversos do Paracetamol no desenvolvimento cerebral de ratos.
- Estudos relatam associação entre Paracetamol pré-natal e desenvolvi/ de doenças do espectro do autism.
- São necessários estudos com seguimento de, pelo menos 18 - 24 M, antes de se poder recomendar o Paracetamol no tratamento do CAP do RNPT.

“Oral medication regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus”

M.Yekta, et al; Ankara, Turkey

World J Clin Pediatr 2016; 5(1): 75-81

- Ibuprofeno oral: não foi demonstrada associação com HTTP (como com Ibu ev) melhores taxas de encerramento CA do que Ibuprofeno ev menos ef. 2^{ários} do que com Indometacina
- Paracetamol oral: taxas de encerramento CA idênticas às do Ibuprofeno oral menos hemorragia GI e hiperbilirrubinemia efeitos adversos no desenvolvimento cerebral (em estudos experimentais); descrita associação entre paracetamol pré-natal e doenças do espectro do autismo.
- São necessários mais estudos de seguimento a longo prazo para que se possa recomendar o uso de Paracetamol como primeira escolha no tratamento do CAP do RNPT.

“BMJ Open Effectiveness and safety of treatments used for the management of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: a protocol for a systematic review and network meta-analysis”

Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, et al. BMJ Open 2016;6:e011271.doi: 10.1136/bmjopen-2016-011271

Objectivos:

- Determinar méritos dos ≠ opções terapêuticas farmacológicas no tratamento do CAP.
- Revisão sistemática de séries randomizadas: Indometacina / Ibuprofeno / Acetaminofeno; ev ou oral.
- Resultados principais: falha no encerramento do CAP.
- Resultados secundários: mortalidade; morbilidade; necessidade de terapêutica cirúrgica.

Terapêutica oral no CAP do RNPT

➤ Vários estudos têm sido publicados comparando:

- Fármacos: Indometacina / Ibuprofeno / Paracetamol
- Formas de administração: PO / EV
- Idades no início da terapêutica: < 2 semanas de vida
- Níveis séricos e dose de administração

➤ Estudos dos últimos 10 anos:

- ⇒ os Neonatologistas questionam a agressividade da abordagem do encerramento do CAP
- ⇒ alguns centros têm vindo a afastar-se do tratamento do CAP.

Terapêutica oral no CAP do RNPT

➤ Vantagens da terapêutica oral:

⇒ via de administração fácil

⇒ medicação mais barata

⇒ absorção mais lenta com exposição mais prolongada ao medicamento

⇒ sem efeito vasoconstritor periférico

➤ Devem ser preferidas soluções mais isosmolares de Ibuprofeno oral, de forma a minimizar os efeitos GI.

Conclusões

- Neonatologistas e Cardiologistas não chegaram a um consenso relativamente ao tratamento do CAP do RNPT relativamente a:
 - Quais tratar ?
 - Quando tratar ?
 - Como tratar ?
- Recentemente defende-se um tratamento mais conservador e a terapêutica cirúrgica está em declínio, sendo usada como terapêutica de recurso, após falência da terapêutica médica.
- São necessários estudos a longo prazo no que respeita desenvolvimento:
 - cardiovascular,
 - pulmonar
 - neurológico

Conclusões

- Ibuprofeno pode ser a primeira escolha devido aos seus menores efeitos secundários, quando comparado com Indometacina.
- Ibuprofeno oral > taxas de encerramento de CA do que Ibuprofeno ev.
- Acetaminofeno / Paracetamol: está a emergir como hipótese terapêutica:
 - menos toxico
 - eficácia semelhante COX
- Acetaminofeno / Paracetamol: necessários mais estudos sobre o seu efeito no neurodesenvolvimento.
- Estudos prospectivos randomizados são necessários para comparar eficácia da terapêutica oral / ev no CAP.
- Estudos prospectivos randomizados são necessários para avaliar os efeitos secundários a curto e longo prazo.

"eu fui inundado com tantas dúvidas e tantos erros e aparentemente o único benefício que tive através da educação e instrução, é que cada vez mais eu continuo a descobrir a minha própria ignorância"

Descartes

CAP no RNPT

Cirurgia ??

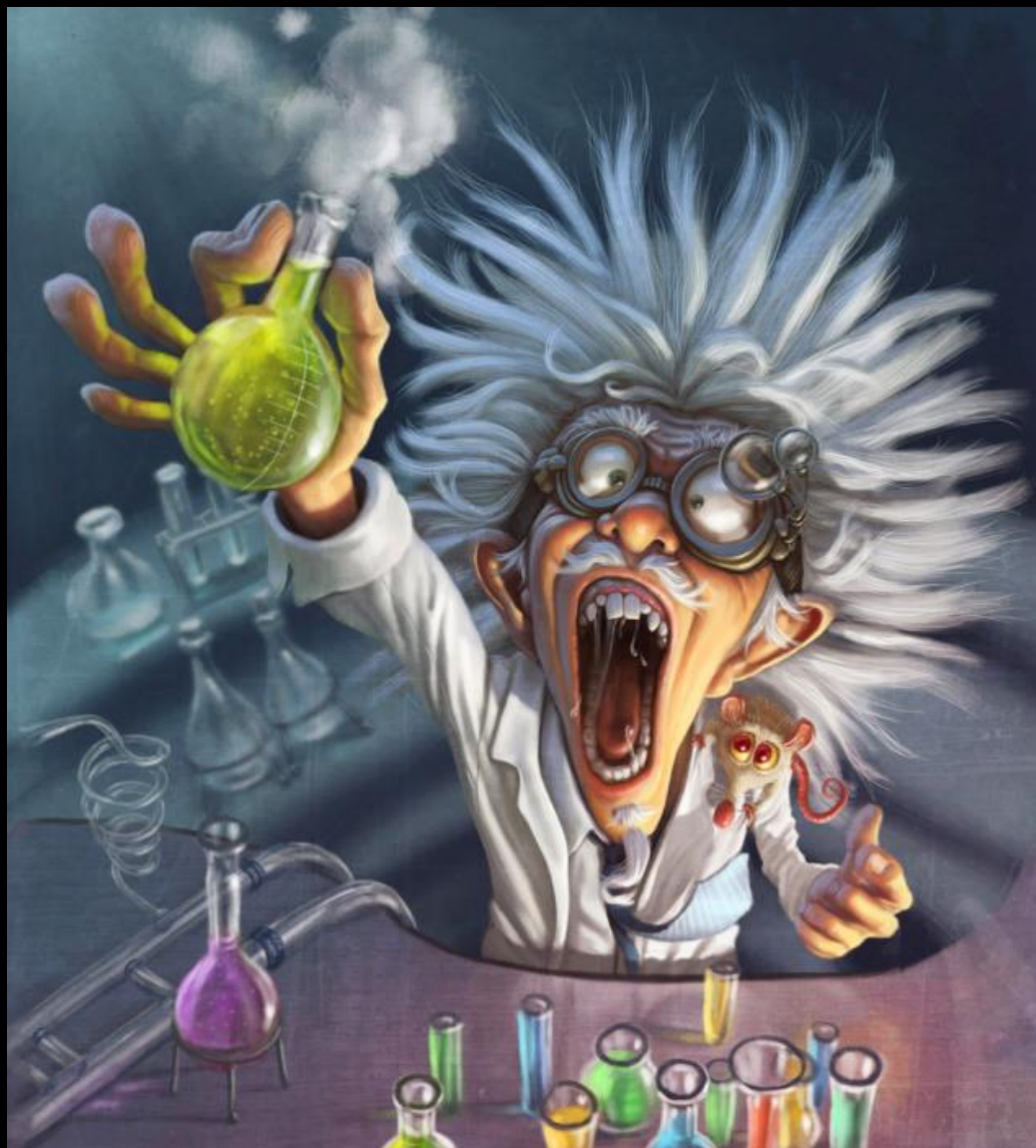
EV ???

Indometacina ??

Paracetamol ??

Ibuprofeno ??

PO ???



Obrigada