

FETOPATIA PELO USO DE INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA

Sérgio NEVES, Raquel SANTOS, Clara GOMES, António Jorge CORREIA

RESUMO

Os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) estão contra-indicados na gravidez pelo risco de alterações fetais, que incluem displasia renal, insuficiência renal, oligohidrâmnios, hipoplasia pulmonar e hipocalvaria.

Os autores descrevem o caso clínico de uma criança com exposição *in útero* a IECA, que desenvolveu insuficiência renal anúrica neonatal tendo tido necessidade de diálise peritoneal transitória, com boa evolução posterior.

Este caso e a literatura alertam para o risco teratogénico dos IECA, devendo a sua utilização ser ponderada em mulheres em idade fértil, sendo mandatória a sua suspensão se confirmada uma gravidez.

SUMMARY

FETOPATHY ASSOCIATED WITH EXPOSURE TO ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI) are commonly used antihypertensive drugs, although contraindicated during pregnancy by fetopathy association such as renal dysgenesis, oligohydramnios, hipocalvaria, pulmonary hypoplasia, intrauterine growth restriction, and neonatal anuric renal failure.

The authors present a clinical report of a child that developed neonatal anuric renal failure with peritoneal dialysis support by an in utero exposure to ACEI with very good recovery. This case and literature review states the need to avoid ACEI prescription to young women and it's suspension as soon as possible during pregnancy.

S.N., R.S., C.G., A.J.C.: Unidade de Nefrologia Pediátrica. Hospital Pediátrico de Coimbra. Coimbra

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

Os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) são dos fármacos mais utilizados no controlo da hipertensão arterial (HTA) pela sua eficácia, efeito renoprotector e raras reacções adversas.

Desde início dos anos 80 têm surgido relatos de fetotoxicidade associada aos IECA com elevada percentagem de aborto espontâneo^{1,2}. Apesar da inexistência de estudos caso-controlo ou epidemiológicos, a evidência mostra que este grupo de fármacos se associa a efeitos graves no desenvolvimento fetal como insuficiência renal, displasia renal, hipotensão, oligohidrâmnios, hipoplasia pulmonar e hipocalvaria^{3,4}. Assim, a prescrição de IECA em mulheres grávidas está contra-indicada sobretudo após o primeiro trimestre³, sendo pertinente rever e relembrar os perigos do seu uso.

Apresentamos o caso clínico de uma criança exposta *in útero* a IECA com insuficiência renal anúrica neonatal cuja evolução posterior foi favorável.

CASO CLÍNICO

Criança de sexo feminino actualmente com cinco anos, seguida desde o nascimento por insuficiência renal aguda anúrica neonatal.

Tratava-se da segunda gravidez de mãe jovem com HTA crónica controlada com Metildopa 500 mg/dia e Lisinopril 10 mg/dia. A gravidez foi vigiada, com ecografias descritas como normais e serologias com imunidade para Toxoplasma e Rubéola. Cesariana emergente às 35 semanas por líquido meconial. Boa adaptação à vida extra-uterina (Índice de Apgar 10 ao 5.º minuto) e peso de 2325 g (superior ao percentil 10). Foi admitida na Unidade de Cuidados Especiais ao Recém-Nascido pela prematuridade e risco infeccioso.

Às duas horas de vida iniciou dificuldade respiratória constatando-se atelectasia pulmonar direita, que evoluiu bem, sem necessidade de ventilação assistida.

Por parâmetros analíticos de infecção iniciou Ampicilina e Gentamicina (hemocultura viria a ser negativa). No segundo dia de vida (D2) ficou em anúria sem resposta ao preenchimento vascular ou a diurético. Tensão arterial média de 30-33 mmHg e insuficiência renal progressiva (valores máximos de ureia 10 mmol/L e creatinina 327 µmol/L) sem desequilíbrios iónicos. A ecografia revelou rins de dimensões normais, contornos regulares, boa diferenciação parênquimo-sinusal e normal espessura do parênquima, com imagens hiperecogénicas no seio renal direito, sem dilatação das vias excretoras, e bexiga em vacuidade.

Transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos em D3 por eminente necessidade de terapêutica renal de substituição.

Manteve insuficiência renal (creatinina máxima de 480 µmol/L), iniciando diálise peritoneal a D4. Sem desequilíbrios iónicos ou ácido-base e a tensão arterial normalizou com apoio inotrópico e após início de diálise. Reiniciou diurese em D7 com recuperação progressiva da função glomerular. Natriurese elevada com hiponatrémia e necessidade de suplemento de sódio até 7,7 mEq/kg/dia. Suspendeu a diálise peritoneal em D12. O controlo ecográfico mostrou hiperecogenicidade parenquimatosa generalizada com estudo doppler normal.

Foram também identificados alguns dismorfismos menor (nariz em sela, retrognatia, pavilhões auriculares dismórficos), fontanelas anterior e posterior abertas e largas, suturas deiscidas (hipocalvaria), microcefalia (ecografia transfontanelar com hiperecogenicidade parenquimatosa) e hipertonia ligeira dos membros inferiores. Teve alta para o domicílio em D45 com ureia 4,7 mmol/L e creatinina 75 µmol/L, sob terapêutica com carbonato de cálcio, bicarbonato de sódio, colecalciferol e ferro.

Resolução da hipertonia com apoio de terapia ocupacional adquirindo desenvolvimento psicomotor adequado. Nas avaliações analíticas sucessivas destacam-se: melhoria da função glomerular (creatinina 50-60 µmol/L aos dois meses) e correcção da anemia (fez ferro oral seis meses). O estudo cintigráfico renal com DMSA (figura 1) ao ano de vida confirmou compromisso da função renal (excessiva actividade de fundo), captação renal irregular do radiofármaco e rim direito de menor tamanho e função (35%).

Noção de polidipsia desde os primeiros meses de vida com necessidade de internamento aos 13 meses por hiper-

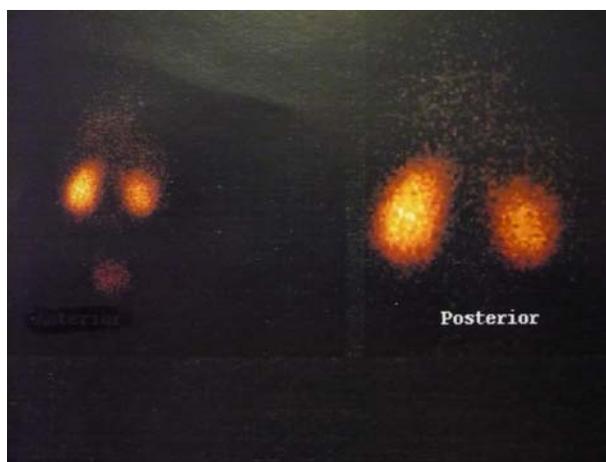


Fig. 1 – Estudo cintigráfico renal com DMSA aos 12 meses

natrémia (150 mmol/L). Confirmou-se poliúria (19 ml/kg/hora) e, após correcção da hipernatrémia, foi efectuada prova de concentração urinária com restrição hídrica seguida de Acetato de Desmopressina (DDAVP). Verificou-se resposta discreta e transitória ao DDAVP (redução da diurese para 1,2 ml/kg/hora durante cerca de três horas mas osmolaridade urinária máxima de 249 mOsm/kg). A ressonância magnética crâneo-encefálica mostrou áreas de atrofia cortical, sem alterações do hipotálamo-hipófise. Estes resultados sugeriam um défice parcial de hormona anti-diurética associado a défice de concentração renal pelo que iniciou Desmopressina (Minirin® 0,1 mg 3 id). Manteve polidipsia e poliúria com períodos de agravamento a condicionarem dificuldades alimentares pelo que se associou hidroclorotiazida + amiloride com melhoria parcial. Aquisição de controlo urinário diurno aos três anos. Repetiu prova com DDAVP aos quatro anos constatando-se resposta pouco consistente (subida da osmolaridade urinária de 220 para 270 mOS/kg) pelo que suspendeu a Desmopressina.

A displasia óssea com a hipocalvaria resolveu, com encerramento total das suturas e fontanelas aos dois anos de idade. Melhoria do apetite com recuperação de peso a partir dos três anos (figuras 2 e 3).

Na última avaliação, aos cinco anos: excesso de peso (IMC 19,7 kg/m² – figura 3), desenvolvimento psicomotor

adequado à idade, valores normotensionais e sem alterações ósseas. Mantinha poliúria e enurese, sob terapêutica com Hidroclorotiazida (2 mg/kg/dia) e Amiloride (0.2 mg/kg/dia). Analiticamente sem anemia, sem desequilíbrios iónicos ou do metabolismo fosfocálcico e taxa de filtração glomerular de 72 ml/min/1.73m². Ecograficamente os rins eram pequenos, de contorno regular, com hiperreflectividade parenquimatosa e perda da diferenciação cortico-medular.

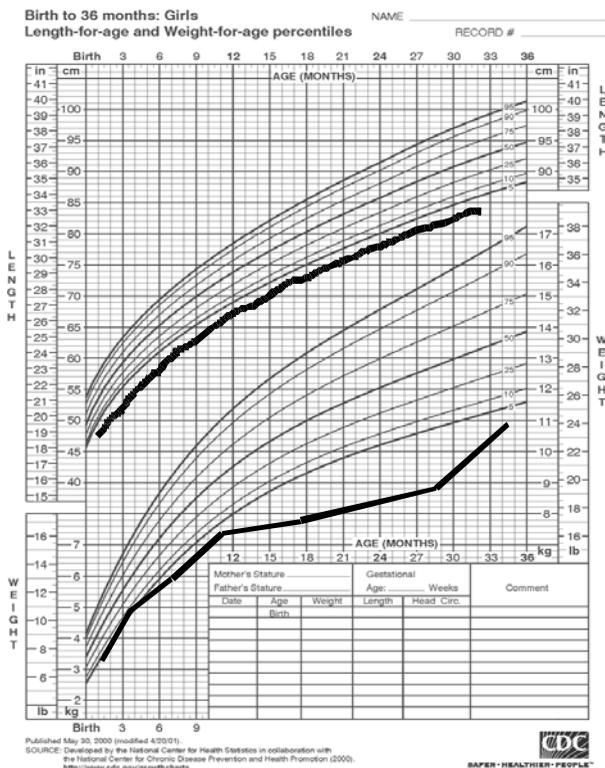


Fig. 2 – Curva de crescimento até aos 2 anos

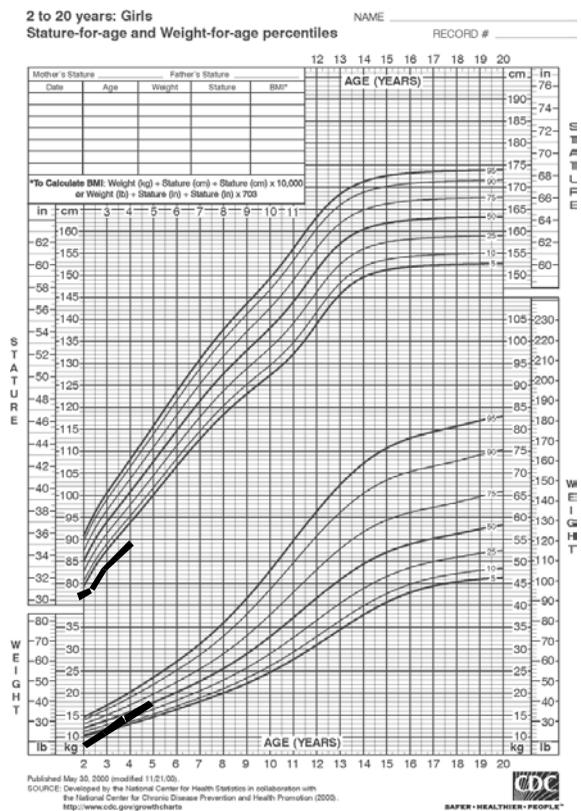


Fig. 3 – Curva de crescimento dos 2 anos até aos 6 anos

DISCUSSÃO

Apesar do uso de IECA estar contra-indicado na gravidez¹⁻³ surgem ainda gestantes hipertensas controladas com esta medicação.

O sistema renina-angiotensina tem um papel activo no desenvolvimento e maturação do rim fetal. Os IECA têm a capacidade de transpor a barreira placentária e são numerosos os relatos de morbilidade e mortalidade fetal e neonatal, em estudos animais e humanos^{1,2,4,5}. A fetopatia por IECA inclui oligohidrâmnios com hipoplasia pulmonar, hipoplasia óssea membranosa do crânio e restrição ao crescimento intra-uterino seguidas de hipotensão severa prolongada e insuficiência renal anúrica no recém-nascido por displasia tubular renal⁴. Estas mesmas alterações

também têm sido descritas em fetos expostos a Antagonistas dos Receptores da Angiotensina (ARA) durante a gravidez^{3,6}. Na patogénese da fetopatia parece estar a hipoperfusão útero-placentar com isquémia renal, a baixa actividade da enzima de conversão da angiotensina (ECA) fetal¹⁻⁴ e/ou um bloqueio da acção periférica da angiotensina II. Por estes mecanismos, a hipotensão pode ser severa e refractária, levando ao sofrimento fetal agudo e às complicações neonatais referidas.

No caso descrito, o crescimento fetal foi adequado e não parece ter havido diminuição do volume de líquido amniótico. No entanto, o parto foi prematuro e estas alterações costumam ser mais evidentes nas últimas semanas de gravidez. A falência renal evoluiu bem com um curto período de diálise peritoneal, havendo recuperação parcial da função glomerular e persistindo a incapacidade de concentração urinária.

A fetotoxicidade associada à toma de IECA tem sido documentada após o primeiro trimestre de gravidez⁷. Pensava-se que os IECA não seriam teratogénicos e que a exposição ao fármaco no início da gravidez seria inofensiva. No entanto, é sabido que os receptores da angiotensina II estão dispersos em vários tecidos fetais e esta é importante no desenvolvimento embrionário do coração, cérebro e rins^{8,9}. Estudo recente comparou 29500 recém-nascidos, 411 dos quais com história de exposição a anti-hipertensores (209 a IECA) somente no primeiro trimestre da gravidez. Concluiu que a toma de IECA se associou a risco três vezes maior de malformação congénita major, sobretudo do sistema nervoso central e cardíaca^{10,11}. Desta forma, a toma de IECA pela gestante no início da gravidez deve ser também evitada.

CONCLUSÃO

Mulheres hipertensas em idade fértil, controladas com IECA ou ARA II devem ser esclarecidas acerca dos riscos fetais associados a estes fármacos, usar um método contraceptivo eficaz e estarem preparadas para uma mudança periconcepcional do esquema anti-hipertensor.

Quando a gravidez for detectada, o IECA deve ser prontamente interrompido.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. PRYDE PG, SEDMAN AB, NUGENT CE, BARR MJ: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Fetopathy J Am Soc Nephro 1993;3(9):1575-82
2. BARR M JR: Teratogen update: Angiotensin-converting enzyme inhibitors Teratology 1994;50(6):399-409
3. PODYMOW T, AUGUST P: Uptodate on the use of antihypertensive drugs in pregnancy, Hypertension 2008;51:960-9 <http://hyper.ahajournals.org/cgi/content/full/51/4/960> (acedido a 23 Abril de 2008)
4. BUTTAR HS: An overview of the influence of ACE inhibitors on fetalplacental circulation and perinatal development. Mol Cell Biochem 1997;176:61-71
5. QUAN A: Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. Early Hum Dev 2006;82(1):23-8
6. SAJI H, YAMANAKA M, HAGIWARA A, IJIRI R: Lasartan and fetal toxic effects Lancet 2001;357:363
7. TABACOVA S, LITTLE R, TSONG Y, VEGA A, KIMMEL CA: Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment. Pharmacoepid Drug Saf 2003; 12(8):633-646
8. HU F, MORRISSEY P, YAO J, XU Z: Development of AT1 and AT2 receptors to the ovine fetal brain. Brain Res Dev 2004; 150:51-61
9. BURRELL JH, HEGARTY BD, MCMULLEN JR, LUMBERS BR: Effects of gestation on ovine fetal and maternal angiotensin receptor subtypes in the heart and major blood vessels. Exp Physiol 2001;86:71-82
10. COOPER WO et al: Major Congenital Malformations after First-Trimester exposure to ACE Inhibitors. N Engl J Med 2006;354(23):2443-51
11. COOPER WO: Clinical implications of increased congenital malformations after first trimester exposures to angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Cardiovasc Nurs 2008;23(1):20-4