

## Protocolo para persistência do canal arterial

### *Patent ductus arteriosus protocol*

Paulo Roberto Margotto<sup>1</sup>, Wrrsula Britto Perdigão<sup>2</sup>, Huri Brito Pogue<sup>2</sup>

#### Resumo

As morbidades associadas à persistência do canal arterial, como hemorragia pulmonar, hipotensão arterial refratária, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante levaria-nos a conduta simplicista de fechar todos os canais. No entanto, as evidências indicam que os resultados desta conduta podem ser piores com o tratamento agressivo, principalmente com o tratamento cirúrgico precoce, levando ao aumento de enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar, além de outras complicações relacionadas ao neurodesenvolvimento. A identificação precoce de canais arteriais hemodinamicamente significativos em recém-nascidos pré-termos extremos (RN<28 semanas), associados a achados clínicos relevantes, possibilita selecionar os recém-nascidos com maior possibilidade de tratamento clínico-cirúrgico e com menor risco de morbidades, principalmente, com menores taxas de hemorragia pulmonar e possivelmente, menor incidência de displasia broncopulmonar. No tratamento farmacológico da PCA, surge a opção de uso do paracetamol quando não é possível o uso de antiinflamatórios não-esteroidais (indometacina, ibuprofeno), que atua inibindo o sítio da peroxidase do complexo prostaglandina H2 sintetase, sem os efeitos adversos daqueles. No pós-operatório da ligadura cirúrgica do canal arterial, o neonatologista deve estar atento às complicações hemodinâmicas associadas à síndrome cardíaca pós-ligação, conhecendo a fisiopatologia para a melhor opção terapêutica.

**Palavras chave:** *canal arterial, hemorragia, pulmonar, displasia, broncopulmonar, pré-termo, síndrome cardíaca.*

#### Abstract

The morbidities associated to a patent ductus arteriosus (PDA), such as pulmonary hemorrhage, arterial hypotension that is resistant to treatment, broncopulmonary dysplasia and necrotising enterocolitis, would lead us to the conduct of simply closing the patent canal. However, evidence shows that the results from such aggressive treatment, especially early surgical treatment, could lead to an increased rate of necrotizing enterocolitis and broncopulmonary dysplasia, as well as cause complications related to neural development. The early identification of hemodynamically active ductus arteriosus in extremely early premature infants (less than 28 weeks of gestation), associated to relevant clinical data, allows screening

1. Docente do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília, médico Unidade de Neonatologia do HMIB, SES-DF

2. Acadêmicas do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: pmargotto@gmail.com

Recebido em 28/10/2015

Aceito, após revisão, em 29/12/2015

of newborns that have higher possibility of undergoing treatment and lower morbidity rate, consequently having lower rates of pulmonar hemorrhage and broncopulmonary dysplasia. When the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is not possible, a new treatment option for PDA arises. Paracetamol, for instance, acts inhibiting the peroxidase site of the H2 synthetase prostaglandin, without the effects of NSAIDs. During the post-operative period of the patent ductus arteriosus closure, the neonatologist must remain attentive to the hemodynamic complications that are associated with a post-ligation cardiac syndrome. This professional must know the pathophysiology of the disease in order to better treat the PDA patient.

**Keywords:** *ductus arteriosus, pulmonary hemorrhage, premature infants, cardiac syndrome*

## Introdução

### *Epidemiologia*

O canal arterial é necessário para o desenvolvimento, sendo que intraútero, este tem que estar aberto. O fechamento funcional do canal arterial do recém-nascido (RN) de termo ocorre em 48 horas após o nascimento e em até 72 horas em 90% dos recém-nascidos com mais de 30 semanas de idade gestacional. Quando o ducto permanece aberto após 72 horas pode-se considerar a Persistência do Canal Arterial (PCA). A PCA ocorre em cerca de 2/3 das crianças que nasceram com extremo baixo peso e, 75% dessas, nasceram antes de 28 semanas de gestação. Em 80% dos RN pré-termo extremo (<28 semanas), o canal permanece aberto no 4º dia de vida.<sup>1,2,3</sup>

Na Unidade de Neonatologia do HMIB (Hospital Materno Infantil de Brasília), o diagnóstico de PCA ocorreu em 44% dos RN pré-termo extremos (entre 25 semanas e 27 semanas e 6 dias), de acordo com o estudo de Castro MP et al.<sup>4</sup>

No estudo de Rolland et al<sup>3</sup>, sem qualquer tratamento específico voltado para fechar o canal arterial, foi observada uma taxa de fechamento espontâneo de 73% nos RN com idade gestacional < 28 semanas (60% nas crianças com 24-25 semanas; 80% nas crianças com 26-27 semanas), não havendo, inclusive, diferença de fechamento espontâneo dos canais com ou sem significância hemodinâmica (determinada pelo ecocardiograma).

### *Fisiologia*

Enquanto a pressão arterial pulmonar é alta, não há sintomas, mas a medida que a pressão diminui, começa a haver shunt esquerda-direita (E-D), aumentando o fluxo de sangue ao pulmão, com sobrecarga do ventrículo esquerdo (VE). Este aumento da pressão vascular pulmonar pode determinar a ocorrência de um vazamento pelos capilares pulmonares, com edema pulmonar, aumento da resistência das vias aéreas, e à medida que o tempo passa, as condições do RN pioram, com seu pulmão

ficando mais rígido<sup>1</sup>, gerando um roubo sistêmico de sangue que pode levar a hipotensão arterial. Esta hipotensão se deve, principalmente, à queda da pressão diastólica, com diminuição de perfusão dos órgãos, principalmente em intestino e rins, com o risco aumentado de enterocolite necrosante. A piora da perfusão cerebral e a alteração do fluxo sanguíneo cerebral podem predispor à leucomalácia periventricular e hemorragia intraventricular. Portanto, em caso de hipotensão refratária, deve-se considerar a presença de canal arterial hemodinamicamente significativo.<sup>1,5</sup>

O aumento do fluxo sanguíneo para os pulmões pode levar à hemorragia, com redução significativa da complacência pulmonar, secundária ao dano dos capilares pulmonares em consequência ao aumento do fluxo sanguíneo aos pulmões. Assim, pode ser observado que há várias repercussões agudas do aumento do fluxo sanguíneo pulmonar.<sup>1</sup>

Quanto à displasia broncopulmonar (DBP), Clyman et al<sup>6</sup>, em um estudo de metanálise, mostraram redução significativa do risco de ocorrência nos pré-termos com canal arterial hemodinamicamente significativo tratados em relação ao grupo com tratamento profilático.

#### *Diagnóstico do canal arterial*

O diagnóstico do canal arterial pode ser baseado a presença de sopro, no aumento da

pressão de pulso ou no precórdio ativo. Estes sinais se manifestam mais tardiamente (em torno do 4º- 5º dia) e são pouco sensíveis nos primeiros dias de vida. É neste momento que se torna importante a detecção do canal arterial pérvio pelo ultrassom para que, com isso, haja a compreensão dos efeitos hemodinâmicos associados aos efeitos clínicos.<sup>7</sup>

O estudo de Skelton et al<sup>8</sup> sugeriu que no dia 1, a sensibilidade dos sinais clínicos foi zero, com melhora razoável somente no 5º dia. O desenvolvimento de significância ecográfica hemodinâmica precede o desenvolvimento de sinais físicos em uma média de 1,8 dias.

Kluckow et al<sup>9</sup> evidenciaram a viabilidade da realização do ecocardiograma precoce no manuseio do canal arterial em um grupo selecionado de recém-nascidos pré-termos extremos. Assim foi possível identificar e tratar aqueles com canal arterial hemodinamicamente significativo. Os autores relataram diminuição significativa da hemorragia pulmonar em relação a uma conduta expectante.

Os RN com PCA pequena nas primeiras 12 horas de vida tiveram uma chance de 80% de fechamento espontâneo, tornando esta estratégia, um rastreamento clinicamente útil.<sup>9</sup> Os recém-nascidos nascidos antes de 28 semanas com PCA tiveram maiores chances morbimortalidade neonatal grave (displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular e hemorragia pulmonar) em comparação com recém-nascidos sem PCA de idade gestacional semelhante<sup>10</sup>.

- **Para os RN <28 semanas:** o ecocardiograma deve ser realizado com (intervalo entre 18-30 horas de vida).
- **Para os RN ≥28 semanas:** o ecocardiograma deve ser realizado com 48 a 60 horas, exceto se presente fatores como<sup>11</sup>:
  - ✓ Doença da membrana hialina necessitando o uso de surfactante
  - ✓ Sepses (diagnóstico clínico ou laboratorial)
  - ✓ Contagem de plaquetas diminuídas (menor que 100 000/mm<sup>3</sup>)<sup>12</sup>
  - ✓ Parâmetros ventilatórios elevados após 24h de vida (MAP≥8 ou FiO<sub>2</sub> ≥0,4)
  - ✓ Necessidade de droga vasoativa nas primeiras 24 h de vida

#### *Definição de canal arterial hemodinamicamente significativo*

PCA não é o mesmo que um canal arterial hemodinamicamente significativo (CAHS). A falta de uma abordagem padronizada para definir CAHS faz o seu impacto clínico e contribuição para morbidades neonatais difíceis de definir. Há falta de um consenso internacional na definição do CAHS.<sup>13,14</sup>

O achado ecocardiográfico de importante *shunt* transductal da esquerda para a direita com efeitos hemodinamicamente mensuráveis levando a instabilidade clínica é a base para a definição do CAHS. O fenômeno do CAHS é um

*continuum* de normalidade fisiológica a um estado patológico de doença com instabilidade clínica e efeitos variados em órgãos corporais.<sup>13,14,15</sup>

Na definição do CAHS, considerar as características ecocardiográficas que avaliam o tamanho do canal: (1) Relação do diâmetro do canal com o ramo esquerdo da pulmonar; (2) O padrão de fluxo ductal com Doppler colorido; (3) Tamanho do átrio esquerdo (expresso na relação átrio esquerdo [AE] para a aorta [Ao]); (4) Ausência ou inversão do fluxo diastólico final nas artérias mesentéricas superiores, artéria cerebral média ou artéria renal; (5) Pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (expressos como a relação entre a fase de enchimento rápido e contração atrial (E/A) ou o tempo de relaxamento isovolumétrico).<sup>13,14</sup>

A classificação foi baseada predominantemente na gravidade da doença e a magnitude de doenças cardiovasculares, respiratória e problemas gastrointestinais.<sup>13,14</sup>

Na Unidade de Neonatologia do HMIB, são considerados os seguintes marcadores ecocardiográficos para o diagnóstico de canal hemodinamicamente significativo:

- ✓ Relação do diâmetro do canal / ramo esquerdo da pulmonar ≥0,5(15 vezes mais o risco de um CAHS)
- ✓ Fluxo reverso na aorta descendente ao nível do diafragma
- ✓ Velocidade diastólica no ramo esquerdo da pulmonar: ≥3m/s

- ✓ Fluxo transductal pulsátil não restritivo
- ✓ Relação Átrio Esquerdo (AE)/Aorta (Ao):  $>1,5$  (reflete a dilatação atrial esquerda; prevê o tamanho do canal arterial, uma vez que o diâmetro da aorta é fixo, enquanto o do AE aumenta devido ao maior retorno sanguíneo pulmonar)
- ✓ Fluxo transmitral: relação E/A  $>1$  (E-fluxo transmitral passivo e A-fluxo transmitral ativo: avalia a carga de pressão no coração esquerdo; no prematuro, E  $<A$ , resultando numa relação E/A $<1$ ). No CAHS há um aumento do E devido ao aumento da pressão do átrio esquerdo que leva a uma pseudonormalização da relação E/A $>1$ , como ocorre normal no RN a termo).

Isoladamente estes marcadores ecocardiográficos tem pouca sensibilidade e especificidade quando comparados diâmetro transductal, mas juntos proporcionam uma forma mais compreensiva da avaliação do canal arterial, facilitando a diferenciação de um CAHS e de canal inocente.<sup>14</sup> Parece muito simples tomar decisões para o tratamento com base apenas no diâmetro transductal, uma vez que este varia com a saturação de oxigênio, tratamento com o surfactante ou com uso de furosemide, além de ser examinador dependente.<sup>14</sup>

Juntamente com os achados ecocardiográficos, considerar, presença de hemorragia pulmonar, isoladamente<sup>16</sup> ou pelo

menos 2 dos achados clínicos, laboratoriais e radiológicos, como<sup>10</sup>:

- ✓ Presença de taquicardia, sopro cardíaco, precórdio pulsátil, pulsos amplos, pressão arterial diastólica  $<30$  mmHg;
- ✓ Necessidade de parâmetros ventilatórios altos (MAP $>8$ , FiO<sub>2</sub>  $>0.4$ );
- ✓ Oligúria  $<1$ ml/kg/hora ou creatinina  $>1,7$  mg/dL;
- ✓ Acidose persistente (pH  $<7,2$  e BE  $>-10$  mEq/L);
- ✓ Área cardíaca aumentada e sinais de congestão pulmonar ao Rx;
- ✓ Necessidade de droga vasoativa ou diurético.

Em 2015, Schena F et al<sup>17</sup> avaliaram a duração da magnitude do *shunt* pelo canal arterial em 242 RN  $\leq 28$  semanas, nascidos entre 2007 e 2012, sendo divididos em dois grupos (1): desenvolveram DBP ou morreram e grupo (2): não desenvolveram DBP. A DBP ocorreu no grupo com CAHS, não ocorrendo no grupo com canal arterial pequeno e não significativo. Para cada semana de CAHS adicionou um risco de DBP de 1,7; a duração do pequeno canal arterial não significativo não se associou à DBP. Assim, um sistema de pontuação compartilhada da gravidade de shunt ductal é útil para avaliar corretamente a associação entre morbidades do canal arterial, comparar estudos científicos e para orientar o tratamento.)

*Tratamento***A. Conservador**

É um tratamento complementar ao farmacológico ou quando há contraindicação a este e inclui<sup>11</sup>:

- ✓ Controle da oxigenação: manter a SatO<sub>2</sub> entre 90-95%;
- ✓ Em ventilação mecânica: manter a expansibilidade pulmonar com a presença de 9 espaços intercostais (para isto, ajustar a PEEP conforme Rx);
- ✓ Drogas vasoativas: somente nos quadros de CAHS;
- ✓ Dopamina (5µg/kg/min): se pressão arterial média inferior a idade gestacional e presença de sinais de hiperfluxo pulmonar;
- ✓ Dobutamina (5µg/kg/min): se fração de encurtamento <28%. Deve ser evitada a hipertensão arterial sistêmica e taquicardia.
- ✓ Oferta hídrica: adequar a oferta hídrica de acordo com o sódio sérico e balanço hídrico;
- ✓ Manter sódio entre 130-145mEq/l;
- ✓ Manter balanço hídrico negativo (no máximo em torno de 20ml/kg/dia). Nos RN com DBP, a restrição hídrica (em torno de 150ml/kg) não deve comprometer a oferta proteico-calórica (a DBP é uma doença inflamatória

proteolítica). Consulte Fluidos e Displasia broncopulmonar (ingesta de nutrientes)<sup>18</sup>

- ✓ Diurético (furosemide): não há evidência científica que dê suporte ao uso rotineiro de diurético para a prevenção ou mesmo tratamento da insuficiência cardíaca congestiva do CAHS.<sup>18</sup> A furosemide aumenta produção de prostanglandinas, podendo reduzir a resposta do canal à indometacina.<sup>20,21</sup> Anos atrás se usou clorotiazida ou furosemide de forma aleatória e se observou que com o furosemide havia menor resposta à indometacina. Aumenta o risco para hipocalcemia, hipercalcúria, alcalose metabólica. Nos RN recebendo gentamicina com furosemide, há aumento de hipoacusia. O furosemide não é benéfico nos prematuros com PCA.<sup>20</sup> No entanto, após adotar as medidas anteriores, se houver oligúria ou parâmetros elevados no respirador (Pressão Média das vias Aéreas -MAP- >8cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub>>40%) para manter PaCO<sub>2</sub> <60mmHg e SatO<sub>2</sub> entre 90-95%, usar a furosemide<sup>11</sup>. Dose: 1mg/Kg. O diurético não deve ser prescrito de horário
- ✓ Acompanhamento ecocardiográfico a cada 24 a 48 horas.

## B-Farmacológico

Há divergência na literatura quanto a abordagem ativa para estes RN, em face a recentes resultados de seguimento em RN < 29 semanas tratados. Uma coorte australiana composta por 2701 recém-nascidos, mostrou que 58% não necessitaram de tratamento, 37%, foram tratados farmacologicamente e 4,6% precisaram ser submetidos a tratamento cirúrgico. Tanto o tratamento farmacológico como o cirúrgico associaram-se independentemente a piores resultados, como desabilidade funcional, atraso no desenvolvimento, perda auditiva e deficiência motora, o que deu suporte a conduta de "tolerância permissiva com o canal arterial".<sup>22</sup>

Há de considerar que a PCA foi considerada pequena, na maioria das crianças que demonstraram fechamento espontâneo após a alta.

Para a maioria dos neonatologistas, o problema está em situações em que o canal arterial é classificado como de moderado a grande e pode exigir alguma forma de intervenção. Ainda não está claro, quanto à segurança, se estes canais podem ficar sem tratamento.

Evidentemente, seria uma conduta muito simplicista a de tratar todos os canais. Grupos selecionados de RN devem ser reconhecidos, principalmente os pré-ternos extremos que

apresentam a combinação de marcadores clínicos e ecocardiográficos que avaliem o impacto do shunt pelo canal arterial. Assim, pode-se ponderar o maior risco de hemorragia pulmonar e possivelmente, maior incidência de DBP<sup>1</sup>.

Os RN em uso de anti-inflamatórios não esteroideais sem CAHS podem sofrer efeitos adversos com a medicação, como uma redução do fluxo cerebral, mudanças na complacência pulmonar e desenvolvimento de doença pulmonar crônica, que por si só, representam marcadores de um deficiente neurodesenvolvimento.

Portanto, o canal arterial pérvio pode representar uma adaptação fisiológica normal, onde tem um papel importante no apoio do fluxo sanguíneo pulmonar no pulmão de transição. A decisão de intervir deve basear-se na documentação ecocardiográfica de um importante shunt transductal da esquerda para a direita, com efeitos hemodinâmicos mensuráveis, levando à instabilidade clínica. Por exemplo, um shunt medindo 3,0 mm em um recém-nascido assintomático de 32 semanas difere acentuadamente de um canal de comparável tamanho em um RN de 24 semanas com 2 dias de vida com insuficiência respiratória e instabilidade hemodinâmica.<sup>13,14</sup> Portanto, deve-se priorizar os RN de risco, combinando os achados ecocardiográficos com os clínicos na decisão do fechamento do canal arterial.<sup>13,14,15,23</sup>

**A-1) Ibuprofeno (via sonda orogástrica):**

**Como atua<sup>2</sup>:**

Como a indometacina, o ibuprofeno pertence ao grupo dos anti-inflamatórios não esteroidais e inibidores da ciclo-oxigenase, prevenindo a conversão do ácido araquidônico em PGE2 e prevenindo assim a patência do canal arterial.

**Contra-indicações<sup>2,11</sup>:**

- ✓ Contagem de plaquetas <100.000/mm<sup>3</sup><sup>12, 24</sup>
- ✓ Distensão abdominal, com intolerância à dieta (suspeita de enterocolite necrosante)
- ✓ Sangramento gastrointestinal ativo
- ✓ Oligúria (<1ml/kg/h ou creatinina >1,7 mg% (>48 h de vida)
- ✓ Malformação gastrointestinal e renal
- ✓ Em uso de corticosteróide
- ✓ Hiperbilirrubinemia grave
- ✓ Perfurações intestinais

**Dose<sup>2,11,25,26,27,28,29,30</sup>:**

A administração oral é tão eficaz quanto a administração endovenosa de ibuprofeno e ou indometacina, com dose de 10mg/kg-ataque e mais 2 doses de 5mg/kg com intervalo de 24 horas. Apresentação: solução oral com 50 mg/ml. Preparar imediatamente antes do uso, não sendo possível armazenamento, com diluição: 1 ml(50mg) + 4ml de água destilada=50mg/5ml ou 10mg/ml.

**Administração<sup>10</sup>:**

Uma hora antes da dieta. Lavar a SOG com 1 ml de água destilada após administração da medicação.

**Repetição do ecocardiograma<sup>10</sup>:** 24 horas após a 3ª dose.

**Tratamento prolongado (uso de 2º ciclo)<sup>11</sup>**

Se comprovada a persistência de repercussão hemodinâmica, iniciar segundo ciclo de ibuprofeno, repetindo o ecocardiograma 24 horas após o término do tratamento.

**A-2) Paracetamol<sup>30-50</sup>:**

**Como atua:**

O complexo prostaglandina H2 sintetase tem dois sítios, a COX (ciclo-oxigenase) e o POX (peroxidase). A COX converte o ácido araquidônico a PGG2 por oxidação, que é em seguida convertida a PGH2 pela POX. Os inibidores não seletivos da COX (indometacina, ibuprofeno) inibem o sítio da COX e o paracetamol inibe o sítio da POX ou seja atua no segmento da peroxidase desta enzima.

**Indicação:**

Na presença de situações que contra-indicam o uso de ibuprofeno e quando não há resposta ao ibuprofeno, embora esta indicação seja discutida.

**Dose:**

Oral e endovenosa. A dose efetiva para o fechamento do canal arterial é desconhecida. Segundo estudo de Kessel et al<sup>39</sup> uma dose de



15mg/kg/dia de 6/6 h (60mg/kg/dia) não excedeu o nível plasmático recomendado de 10-20mg/l para o controle de dor e febre (7 de 9 estudos usaram 60mg/kg/dia e 2 estudos, 30-45mg/kg/dia). Duração: tem variado, entre os estudos, de 2 a 7 dias. Há evidências que a resposta ao paracetamol é dose dependente e deve ser usado acima de 2 dias. Deve ser usado, preferencialmente, antes de duas semanas de vida.

Sendo assim, até que surjam novos estudos farmacocinético, usar:

- ✓ **15mg/kg/dose de 6/6 horas por 3 dias** (a meia vida do paracetamol é mais longa em prematuros)
- ✓ **Repetição do ecocardiograma:** 24 horas após a 3ª dose.

#### **Tratamento prolongado** (uso de 2º ciclo)

Se persistência comprovada de repercussão hemodinâmica, iniciar o segundo ciclo de paracetamol, repetindo o ecocardiograma 24 horas após o término do tratamento.

**Intoxicação:** N-acetilcisteína (via oral) na dose inicial de ataque de 140 mg/kg diluídos em 200mL de solução de glicose a 5%; dose de manutenção de 70 mg/kg diluído em solução de glicose a 5% a cada 4 horas em 17 doses consecutivas ou até zerar o nível sérico de paracetamol. Age como um doador de grupo sulfidril, substituindo o glutatión hepático e fazendo com que uma menor quantidade do metabólito tóxico seja produzida. Brener P et al<sup>51</sup> relataram um caso em que o RN recebeu 20 vezes

a dose normal de paracetamol, com níveis séricos de 480µg/ml, sendo os níveis terapêuticos: ≤10µg/ml).

#### **C) Tratamento cirúrgico**

##### **Indicações<sup>11</sup>:**

Na presença de deterioração respiratória ou sistêmica com sinais de repercussão hemodinâmica na ecocardiografia após o tratamento farmacológico ou conservador. A decisão pelo tratamento cirúrgico deve ser da Equipe Médica, no entanto o momento mais apropriado para este procedimento é objeto de muito debate e controvérsia.

**Sinais respiratórios:** aumento de parâmetros ventilatórios: MAP >8 ou FiO<sub>2</sub> > 40% para manter Saturação O<sub>2</sub> entre 90-95% e PaCO<sub>2</sub> <60 mmHg ou necessidade de uso de diurético.

**Sinais sistêmicos:** diminuição do débito urinário, elevação dos níveis de creatinina, insucesso na progressão da dieta enteral, ganho de peso inadequado, Doppler da artéria cerebral alterado ou necessidade de uso de drogas vasoativas ou de diurético.

##### **Complicações do tratamento cirúrgico<sup>22,51-54</sup>:**

Hipotensão, paralisia de cordas vocais, deficiente neurodesenvolvimento, pneumotórax, quilotórax, infecção, deficiente autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral (principalmente 6 horas após a cirurgia) e Síndrome cardíaca pós ligação (discutida a seguir).

**Síndrome cardíaca pós-ligação<sup>11,52-55</sup>:** (ocorre em mais de 50% e com mortalidade e 33%):

Torna-se de grande importância a compreensão fisiológica da adaptação cardiovascular e pulmonar após a ligação do canal arterial nos pré-termos (principalmente nos RN <26 semanas de idade gestacional e peso ao nascer <1000g) para que possamos ter uma adequada abordagem às consequências desta adaptação.

No CAHS o ventrículo esquerdo (VE) está adaptado a uma pós-carga diminuída e à pré-carga elevada (devido ao shunt do canal), com aumento do volume diastólico final e fração de encurtamento. Com a ligação do canal, ocorre mudança da pré-carga e pós-carga do VE, ocasionando um estresse miocárdico e disfunção sistólica e diastólica. Há uma súbita queda do débito do VE (<170ml/kg/minuto).

Os efeitos clínicos deste baixo débito cardíaco se manifestam entre 6-12 horas após a ligação:

- hipotensão arterial sistêmica;
- labilidade de oxigenação;
- introdução ou necessidade de aumento da dose de drogas vasoativas;
- aumento de parâmetros ou mudança de modo ventilatório.

### Abordagem

Na abordagem destes pacientes deve ser levado em consideração as consequências fisiológicas da pós-carga e o deficiente desempenho do VE, bem como consequências patológicas do procedimento, como

pneumotórax, hiperinsuflação pulmonar e possível supressão da supra-renal.

O ecocardiograma deve avaliar a função miocárdica pós-operatória, orientando o tratamento. Débito cardíaco esquerdo (DCE) <200ml/kg/minuto é considerado de alto risco para o desenvolvimento da Síndrome cardíaca pós-ligação.

Vasopressores, tais como a dopamina e a epinefrina, devem ser evitados face ao aumento da pós-carga, com preferencial consideração a agentes que reduzem a pós-carga (por exemplo, milrinona, dobutamina) e melhoram a contratilidade.

A administração de volume deve ser considerada, face à redução da pré-carga.

- ✓ 1-veia cava inferior (VCI) colabada: expansão com 10ml/kg em 30 minutos.
- ✓ 2-DCE >200ml/kg/min e fração de encurtamento >30%:observação cardiorrespiratória. Havendo deterioração clínica, repetir o ecocardiograma e, se DCE <200ml/kg/min e/ou fração de encurtamento<28%, avaliar a pressão arterial média (PAM)
- ✓ Se PAM>30mmHg: milrinona:0,33µg/kg/min
- ✓ Se PAM<30mmHg e VCI ingurgitada: dobutamina com aumento da dose até melhora da PAM. Com PAM >30mmHg, introduzir milrinona.

- ✓ Se necessário: hidrocortisona (se dose de dobutamina >15µg/kg/min): ataque com 1mg/kg e manutenção de 0,5mg/kg/dose cada 12 horas por 48 horas.
- ✓ Adrenalina na dose de 0,1µg/kg/min, ajustando dose até PAM >30mmHg, para a introdução da milrinona.

### Conclusão

Os neonatologistas tem a obrigação ética de conduta adequada com critérios objetivos para a terapia de fechamento do canal arterial, identificando subgrupos de neonatos com maior risco para resultados adversos (RN<28 semanas) e somente nestes atuar.<sup>56,57</sup> A realização precoce do ecocardiograma, com a determinação da significância do canal arterial, associado aos riscos (menor idade gestacional) e os achados clínicos servirão de norte para a melhor conduta e com melhora dos desfechos, como hemorragia pulmonar, hemorragia intracraniana e displasia broncopulmonar. Como disse Descartes em 1636, "*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*"<sup>20</sup>, razão pela qual devemos buscar diuturnamente a certeza no exercício da melhor Medicina.

### Agradecimento

Agradecemos ao Dr. Elysio Moraes Garcia, Cardiologista Infantil do HMIB/SES-DF pelas

orientações na interpretações dos achados ecocardiográficos do canal arterial

### Referências

1. Bancalari E. PCA no prematuro: fechar ou aguardar. [Acesso em 20 ago 2015]. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br).
2. Serafim VIS, Moreira ACG, Margotto, PR. Persistência do Canal Arterial. In: Margotto, PR. Assistência ao Recém-Nascido de Risco. 3a Edição. Brasília: ESCS; 2015. 287-293.
3. Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomandé D, Zupan-Simunek V, Boileau P. Arch Dis Child. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. Fetal Neonatal Ed. 2015; 100(1): F55-8.
4. de Castro MP, Rugolo LM, Margotto PR. Survival and morbidity of premature babies with less than 32 weeks of gestation in the central region of Brazil. Rev Bras Ginecol Obstet. 2012; 34(5): 235-42.
5. Sarkar S, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM. Is refractory hypotension in preterm infants a manifestation of early ductal shunting? Artigo J Perinatol. 2007; 27(6): 353-8.
6. Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. J Pediatr. 1996; 128(5 Pt 1): 601-7.
7. Kluckow M. Canal arterial patente: da fisiologia ao tratamento. [Acesso em 18 jul

- 2015]. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br).
8. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health*. 1994; 30(5): 406-11.
9. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. 2014; 99(2): F99-F104.
10. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Høst B, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013; 98(6): F505-10.
11. Diagnóstico e tratamento do canal arterial (precoce). Protocolo da Neonatologia da UNIFESP, 2015. [Acesso em 20 ago 2015]. Disponível em [www.pediatria.unifesp.br](http://www.pediatria.unifesp.br).
12. Brunner B, Hoeck M, Schermer E, Streif W, Kiechl-Kohlendorfer U. Patent ductus arteriosus, low platelets, cyclooxygenase inhibitors, and intraventricular hemorrhage in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr*. 2013; 163(1): 23-8.
13. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92(6): F424-7.
14. Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *Eur J Pediatr*. 2009; 168(8): 907-14.
15. Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr*. 2012; 101(3):247-51.
16. Sosenko IR, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2012; 160(6): 929-35.
17. Schena F, Francescato G, Cappelleri A, Picciolli I, Mayer A, Mosca F, et al. Association between Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2015; 166(6): 1488-92.
18. Margotto PR, Castro J, Castro MP. Flúidos e displasia broncopulmonar (ingesta de nutrientes). [Acesso em 25 set 2015]. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br).
19. Brion LP, Campbell DE. Furosemide for symptomatic patent ductus arteriosus in indomethacin-treated infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (3): CD001148.
20. Sola A. Controvérsias no tratamento do canal arterial. [Acesso em 26 jul 2015]. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br).
21. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers? *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 676192.

22. Janz-Robinson EM, Badawi N, Walker K, Bajuk B, Abdel-Latif ME. Neurodevelopmental Outcomes of Premature Infants Treated for Patent Ductus Arteriosus: A Population-Based Cohort Study. *J Pediatr.* 2015; 6: 54.
23. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol.* 2010; 30(4): 241-52.
24. Simon SR, van Zogchel L, Bas-Suárez MP, Cavallaro G, Clyman RI, Villamor E. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology.* 2015; 108(2): 143-51.
25. Yang EM, Song ES, Choi YY. Comparison of oral Ibuprofen and intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J).* 2013; 89(1): 33-9.
26. Kluckow M. Oral Ibuprofen and the patent ductus arteriosus: a new approach to an old problem. *J Pediatr (Rio J).* 2013; 89(1): 4-5.
27. Erdeve O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Gokmen T, Dilmen U, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97(4): F279-83.
28. Gokmen T, Erdeve O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2011; 158(4): 549-554.
- 29-Moreira ACG, Oliveira FM, Margotto PR. Avaliação do uso do ibuprofeno oral em recém-nascidos prematuros com persistência do canal arterial, 2009. [Acesso em 20 ago 2015]. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br).
30. Nadir E, Kassem E, Foldi S, Hochberg A, Feldman M. Paracetamol treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol.* 2014; 34(10): 748-9.
31. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology.* 2013; 103(3): 166-9.
32. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2014; 164(3): 510-4.
33. Terrin G, Conte F, Scipione A, Bacchio E, Conti MG, Ferro R, et al. Efficacy of paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Ital J Pediatr.* 2014; 40(1): 21.
34. Dash SK, Kabra NS, Avasthi BS, Sharma SR, Padhi P, Ahmed J. Enteral paracetamol or Intravenous Indomethacin for Closure of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr.* 2015; 52(7): 573-8.

35. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology*. 2013; 103(3): 166-9.
36. Tekgunduz KS, Ceviz N, Demirelli Y, Olgun H, Caner I, Sahin IO, et al. Intravenous paracetamol for patent ductus arteriosus in premature infants - a lower dose is also effective. Concerning the article by M.Y. Oncel et al: Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants [*Neonatology* 2013;103:166-169]. *Neonatology*. 2013; 104(1): 6-7.
37. Sinha R, Negi V, Dalal SS. An Interesting Observation of PDA Closure with Oral Paracetamol in Preterm Neonates. *J Clin Neonatol*. 2013; 2(1): 30-2.
38. Roofthoof DW, van Beynum IM, de Klerk JC, van Dijk M, van den Anker JN, Reiss IK, et al. Limited effects of intravenous paracetamol on patent ductus arteriosus in very low birth weight infants with contraindications for ibuprofen or after ibuprofen failure. *Eur J Pediatr*. 2015; 174(11): 1433-1440.
39. Kessel I, Waisman D, Lavie-Nevo K, Golzman M, Lorber A, Rotschild A. Paracetamol effectiveness, safety and blood level monitoring during patent ductus arteriosus closure: a case series. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014; 27(16): 1719-21.
40. Memisoglu A, Alp Ünkar Z, Cetiner N, Akalin F, Ozdemir H, Bilgen HS, et al. Ductal closure with intravenous paracetamol: a new approach to patent ductus arteriosus treatment. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 16: 1-4
41. Yurttutan S, Oncel MY, Arayıcı S, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. A different first-choice drug in the medical management of patent ductus arteriosus: oral paracetamol. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(8): 825-7
42. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics*. 2011; 128(6): e1618-21.
43. El-Khuffash A, Jain A, Corcoran D, Shah PS, Hooper CW, Brown N, et al. Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependent: evidence from human and murine studies. *J. Pediatr Res*. 2014; 76(3): 238-44.
44. Mazer-Amirshahi M, van den Anker J. Is paracetamol safe and effective for ductus arteriosus closure? *Arch Dis Child*. 2013; 98(10): 831.
45. Jasani B, Kabra N, Nanavati RN. Oral paracetamol in treatment of closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Postgrad Med*. 2013; 59(4): 312-4.
46. Le J, Gales MA, Gales BJ. Acetaminophen for patent ductus arteriosus. *Ann Pharmacother*. 2015; 49(2): 241-6.

47. EL-Khuffash A, James AT, Cleary A, Semberova J, Franklin O, Miletin J. Late medical therapy of patent ductus arteriosus using intravenous paracetamol. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100(3): F253-6.
49. Terrin G, Conte F, Oncel MY, Scipione A, McNamara PJ, Simons S, et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; doi307312.
50. Aikio O, Härkin P, Saarela T, Hallman M. Early paracetamol treatment associated with lowered risk of persistent ductus arteriosus in very preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27(12): 1252-6.
51. Brener P, Ballardo M, Mariani G, Ceriani Cernadas JM. Medication error in an extremely low birth weight infant: paracetamol overdose. *Arch Argent Pediatr.* 2013; 111(1): 53-5.
52. Chock VY, Ramamoorthy C, Van Meurs KP. Cerebral autoregulation in neonates with a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2012; 160(6):936-42.
53. Noori S, McNamara P, Jain A, Lavoie PM, Wickremasinghe A, Merritt TA, et al. Catecholamine-resistant hypotension and myocardial performance following patent ductus arteriosus ligation. *J Perinatol.* 2015; 35(2): 123-7.
54. Clyman RI, Wickremasinghe A, Merritt TA, Solomon T, McNamara P, Jain A, et al. Hypotension following patent ductus arteriosus ligation: the role of adrenal hormones. *J Pediatr.* 2014; 164(6): 1449-55.
55. El-Khuffash AF, Jain A, McNamara PJ. Ligation of the patent ductus arteriosus in preterm infants: understanding the physiology. *J Pediatr.* 2013; 162(6): 1100-6.
56. Margotto, PR. Persistência do canal arterial: quando tratar? *Fatos e Mitos*, 2014. [Acesso em 22 ago 2015]. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br).
57. Kaempf JW, Wu YX, Kaempf AJ, Kaempf AM, Wang L, Grunkemeier G. What happens when the patent ductus arteriosus is treated less aggressively in very low birth weight infants? *J Perinatol.* 2012; 32(5): 344-8.