

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Francisco
Henrique
Moura George

Digitally signed by Francisco
Henrique Moura George
DN: cn=Francisco Henrique Moura George,
ou=Direção-Geral da Saúde,
o=Ministério da Saúde,
c=PT
Date: 2012.12.11 10:19:40Z

1899-2012
112 anos

Direção-Geral da Saúde
www.dgs.pt



NÚMERO: 021/2012

DATA: 26/12/2012

ASSUNTO: Tratamento médico e cirúrgico do canal arterial no pré-termo

PALAVRAS-CHAVE: Canal arterial; pré-termo

PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte:

I – NORMA

1. O tratamento do canal arterial (CA) no recém-nascido pré-termo (RN PT) deve ser considerado quando é hemodinamicamente significativo (HS), após exclusão de cardiopatia *ductus*-dependente e de hipertensão pulmonar com *shunt* direito-esquerdo (Nível de evidência B, grau de recomendação I).
2. O diagnóstico é estabelecido por ecocardiografia (Nível de evidência A, grau de recomendação I).
3. O tratamento de primeira linha é farmacológico (Nível de evidência A, grau de recomendação I):
 - a) O ibuprofeno (ibuprofeno-tham) é atualmente a única opção terapêutica disponível no nosso país;
 - b) Um ciclo de tratamento inclui 3 doses com intervalos de 24 horas (1ª dose 10mg/Kg, 2ª e 3ª doses de 5mg/Kg);
 - c) A terapêutica é realizada em perfusão endovenosa (EV) de 15 minutos;
 - d) Na falência de resposta está indicado um segundo ciclo de tratamento.
4. O tratamento farmacológico está contraindicado nas seguintes situações (Nível de evidência A, grau de recomendação I):
 - a) Insuficiência renal;
 - b) Trombocitopenia;
 - c) Hemorragia ativa;
 - d) Enterocolite necrosante (NEC);
 - e) Sepsis grave.
5. A resposta ao tratamento deve ser confirmada ecocardiograficamente (Nível de evidência A, grau de recomendação I).

6. A laqueação cirúrgica está indicada nos casos de contra-indicação ou falência do tratamento farmacológico (Nível de evidência A, grau de recomendação I).
7. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se em Anexo.
8. As exceções à presente Norma serão fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
9. A atual versão da presente Norma poderá ser atualizada de acordo com os comentários recebidos durante a discussão pública.

II – CRITÉRIOS

- A. O diagnóstico de CA-HS deve ser precoce, se possível antes do aparecimento de sinais clínicos de hiperfluxo pulmonar e hipoperfusão sistémica, que geralmente são mais tardios do que os sinais ecocardiográficos.
- B. O diagnóstico ecocardiográfico de CA-HS assenta na associação de vários parâmetros:
 - i. Características do canal arterial
 - (i) Diâmetro mínimo do canal (medido em Doppler codificado a cor) > 1,5-2 mm ou > 1,4 mm/Kg de peso;
 - (ii) Fluxo esquerdo-direito não restritivo (velocidade transductal máxima <2m/s);
 - ii. Sinais de hiperfluxo pulmonar
 - (i) Dilatação da aurícula esquerda: relação aurícula esquerda/aorta > 1,4;
 - (ii) Dilatação do ventrículo esquerdo e regurgitação mitral: sinais de maior sobrecarga cardíaca esquerda;
 - iii. Sinais de hipoperfusão sistémica
 - (i) Fluxo diastólico ausente ou retrógrado na aorta descendente;
 - (ii) Como complemento, a perfusão sistémica pode ser avaliada ecograficamente em vários órgãos pela determinação do índice de resistência (IR), em particular a nível cerebral, na artéria cerebral anterior ou na pericalosa. Um IR igual a 1 traduz ausência de perfusão telediastólica, e superior a 1 é sinónimo de inversão de fluxo diastólico.
- C. É sempre obrigatória a exclusão ecocardiográfica de situações que contraindiquem o encerramento do canal arterial.
- D. O ecocardiograma deve ser realizado por médico com experiência – neonatologista com treino em ecocardiografia ou cardiologista pediátrico, ou na impossibilidade destes, por cardiologista.
- E. A avaliação ecocardiográfica deve ser realizada nas primeiras 72h aos RN:
 - i. Com idade gestacional \leq 28 semanas e/ou peso ao nascer \leq 1000 g;

- ii. Com idade gestacional entre as 28 e 30 semanas com fatores de risco associados (ausência de corticoterapia pré-natal, sepsis, ventilação invasiva, asfixia peri-parto, mãe sob terapêutica com sulfato de magnésio).
- F. Nos restantes RN PT a avaliação ecocardiográfica deve ser realizada sempre que o quadro clínico seja sugestivo.
- G. O quadro clínico de CA- HS inclui:
- i. Sinais respiratórios: necessidade crescente de oxigénio, dependência de ventilação mecânica, apneias;
 - ii. Sinais hemodinâmicos: sopro sistólico ou contínuo, precórdio hiperdinâmico, pulsos amplos, hipotensão diastólica, cardiomegalia, hepatomegalia ou acidose metabólica.
- H. A monitorização ecocardiográfica seriada deverá ter periodicidade variável, ajustada individualmente de acordo com a avaliação ecocardiográfica inicial e com as características do RN PT (IG, estabilidade clínica).
- I. Prevenção/tratamento de suporte:
- i. Nos primeiros dias de vida devem ser evitados *bolus* de volume, diuréticos e deve ser mantido um aporte de líquidos criterioso, de acordo com o balanço hídrico, diurese, função renal, ionograma e grau de preenchimento intravascular;
 - ii. Deve ser realizada otimização da oxigenação, da ventilação, do hematócrito e deve ser mantido o equilíbrio metabólico e nutricional;
 - iii. Deve ser instituída a nutrição trófica.
- J. Tratamento farmacológico:
- i. Após diagnóstico de CA-HS otimizar o tratamento de suporte;
 - ii. Iniciar a terapêutica com ibuprofeno se possível nos primeiros 5 dias de vida;
 - iii. Contraindicações:
 - (i) Oligúria: Diurese $<1\text{mL}/\text{Kg}/\text{h}$ nas últimas 8 a 12 horas;
 - (ii) Creatinina $>1,6\text{ mg/dL}$;
 - (iii) Plaquetas $<50\,000 \times 10^9/\text{L}$. Esta é uma contraindicação relativa: dependendo da etiologia da trombocitopenia, o tratamento poderá ser realizado após transfusão de concentrado plaquetário;
 - (iv) Hemorragia ativa ou alterações da coagulação;
 - (v) NEC;
 - (vi) Sepsis não controlada.
 - iv. Efeitos secundários possíveis:
 - (i) Hemorragia;
 - (ii) Oligúria/ Insuficiência renal;

- (iii) Hipertensão pulmonar;
- (iv) Hiperbilirrubinemia;
- (v) Perfuração intestinal;
- (vi) NEC.
- v. Monitorização durante o tratamento com ibuprofeno:
 - (i) Avaliação clínica contínua (para exclusão de efeitos secundários);
 - (ii) Avaliação laboratorial (hemograma, creatinina, bilirrubina);
 - (iii) Controle ecocardiográfico até confirmação do encerramento do CA.
- vi. Se a monitorização ecocardiográfica documentar o encerramento do canal arterial durante o tratamento, poderá equacionar-se, caso a caso, a interrupção do mesmo, desde que assegurada a continuação de controlo ecocardiográfico rigoroso.
- vii. Considera-se falência do tratamento médico a persistência de CA-HS, após dois ciclos completos de ibuprofeno;
- viii. A realização de um terceiro ciclo de tratamento médico poderá ser ponderada em casos excecionais.

K. Tratamento cirúrgico:

- i. Está indicado na presença de CA-HS e sintomático após falência ou quando há contra-indicação para tratamento farmacológico;
- ii. A indicação cirúrgica deve ser claramente indicada e confirmada pela Cardiologia Pediátrica;
- iii. As complicações mais frequentes incluem hemorragia, hipotensão arterial, disfunção miocárdica aguda, lesão dos nervos recorrente ou frénico, derrame pleural, pneumotórax e quilotórax;
- iv. O procedimento pode ser realizado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN).

III – AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade das direções clínicas dos hospitais.

- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- i. Percentagem de RN PT com diagnóstico de CA-HS realizado por ecocardiograma
 - (i) Numerador: Nº RN PT com diagnóstico de CA-HS realizado por ecocardiograma
 - (ii) Denominador: Nº total RN PT com diagnóstico de CA-HS
 - ii. Percentagem de RN PT de idade gestacional (IG) inferior ou igual a 28 semanas com diagnóstico de CA que efetuaram terapêutica com ibuprofeno
 - (i) Numerador: Nº RN PT de IG inferior ou igual a 28 semanas que efetuaram terapêutica com ibuprofeno
 - (ii) Denominador: Nº total RN PT com IG inferior ou igual a 28 semanas com diagnóstico de CA
 - iii. Percentagem de RN PT com IG de 28 a 30 semanas com diagnóstico de CA que efetuaram terapêutica com ibuprofeno
 - (i) Numerador: Nº RN PT com IG de 28 a 30 semanas com diagnóstico de CA que efetuaram terapêutica com ibuprofeno
 - (ii) Denominador: Nº total RN PT com IG de 28 a 30 semanas com diagnóstico de CA
 - iv. Percentagem de RN pré-termo com IG superior a 30 semanas com diagnóstico de CA que efetuaram terapêutica com ibuprofeno
 - (i) Numerador: Nº RN PT com IG superior a 30 semanas com diagnóstico de CA que efetuaram terapêutica com ibuprofeno
 - (ii) Denominador: Nº total RN PT com IG superior a 30 semanas com diagnóstico de CA
 - v. Percentagem de RN pré-termo tratados com sucesso com ibuprofeno
 - (i) Numerador: Nº RN PT tratados com sucesso com ibuprofeno
 - (ii) Denominador: Nº RN PT tratados com ibuprofeno
 - vi. Percentagem de RN PT cujo CA encerrou com a 1ª dose de ibuprofeno
 - (i) Numerador Nº RN PT cujo CA encerrou com a 1ª dose de ibuprofeno
 - (ii) Denominador Nº total de RN PT que efetuaram tratamento com ibuprofeno
 - vii. Percentagem de RN PT submetidos a laqueação cirúrgica
 - (i) Numerador: Nº RN PT que foram submetidos a cirurgia para correção CA
 - (ii) Denominador: Nº total de RN PT com diagnóstico de CA-HS

IV – FUNDAMENTAÇÃO

A. Diagnóstico de PCA

No recém-nascido pré-termo é frequente a persistência do canal arterial, com incidência de aproximadamente 30% em RN de Muito Baixo Peso. A taxa de encerramento espontâneo do CA é inversamente proporcional à IG, sendo inferior a 8% às 24 semanas e cerca de 30% às 28 semanas.

O CA associa-se a várias complicações da prematuridade incluindo hemorragia pulmonar, hemorragia peri/intraventricular, enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar e leucomalácia periventricular. O facto de cada uma destas variáveis e o próprio CA poderem independentemente resultar da própria imaturidade dificulta o estabelecimento de evidência inequívoca de relação causa-efeito. Para alguns autores o CA é considerado apenas um achado coincidente com as referidas complicações.

Em situações normais após o nascimento, não existe nenhum benefício hemodinâmico na existência de *shunts* entre a circulação pulmonar e sistémica. A importância clínica da persistência do CA dependerá das suas dimensões, da magnitude do *shunt* através do canal e da consequente repercussão cardiovascular e respiratória resultantes do hiperfluxo pulmonar, sobrecarga cardíaca e hipoperfusão sistémica.

A ecocardiografia permite a visualização direta do CA, avaliação do grau de constrição inicial, direção, velocidade e padrão de fluxo, bem como a determinação da repercussão hemodinâmica. A sua utilização sistemática tem sido fundamental para um maior conhecimento fisiopatológico da evolução e repercussão do canal arterial no recém-nascido pré-termo:

- i. Demonstração de que o *shunt* esquerdo-direito precoce pode, em alguns casos, condicionar desde as primeiras horas de circulação de transição, alterações hemodinâmicas significativas, mais graves do que nos dias seguintes, mesmo com o aumento progressivo do volume do *shunt*;
- ii. Em todas as idades gestacionais há uma grande variabilidade no grau de constrição inicial do CA, desde constrição mínima até níveis de constrição muito semelhantes aos RN de termo. Nos RN em que não ocorre a constrição inicial persiste uma comunicação de baixa resistência entre as circulações sistémica e pulmonar, com potencial para “roubo” contínuo de fluxo da circulação sistémica e hiperfluxo sanguíneo pulmonar.

Um CA com diâmetro superior a 2 mm nas primeiras 24-48 horas de vida, e sinal de ausência da constrição inicial, tem menor probabilidade de encerramento espontâneo, em particular em RN ventilados com IG inferior a 26 semanas, tendo indicação para controlo ecocardiográfico mais apertado, pelo elevado risco de se tornar hemodinamicamente significativo.

A avaliação inicial deve ser precoce e tem como objetivos avaliar o grau de constrição inicial do CA e a probabilidade de encerramento, otimizar o aporte hídrico e o tratamento de suporte e estabelecer um plano de reavaliação.

A monitorização ecográfica com periodicidade ajustada individualmente, de acordo com a idade gestacional e a avaliação inicial, permite o diagnóstico diferencial entre CA inocente (sem significado hemodinâmico) e canal arterial patológico, sendo imprescindível para o diagnóstico e tratamento precoces do canal arterial com sinais de repercussão hemodinâmica.

B. Tratamento médico

O objetivo do tratamento médico é o encerramento precoce do CA-HS, evitando as consequências da repercussão clínica, idealmente até ao 5º dia de vida, atendendo, igualmente, à maior probabilidade de resposta à terapêutica.

Não está recomendado o encerramento farmacológico profilático, tendo em conta a possibilidade de encerramento espontâneo e os efeitos secundários associados ao tratamento.

O ibuprofeno é atualmente o único fármaco disponível no nosso país para encerramento do canal arterial. Tem uma eficácia semelhante à indometacina, com provavelmente menos efeitos secundários (menor repercussão no fluxo sanguíneo cerebral, renal e gastrointestinal).

Até à data, não existem evidências clínicas suficientes, quer de segurança, quer de farmacocinética, que justifiquem a preferência pela formulação oral.

A administração endovenosa deve ter em linha de conta a incompatibilidade do fármaco com as soluções de nutrição parentérica e com certos fármacos usados frequentemente em neonatologia, como citrato de cafeína, alguns antibióticos e diuréticos.

A percentagem de encerramento após um ciclo completo de tratamento é de 70-80%. Os CA que não encerram com o primeiro ciclo têm menor probabilidade de responder ao segundo ciclo, mas este está indicado se houver persistência de CA-HS e o resultado é particularmente bom nos casos de reabertura após resposta inicial favorável ao primeiro ciclo de tratamento.

C. Encerramento cirúrgico

O encerramento cirúrgico é muito eficaz e globalmente seguro, mas existe uma preocupação crescente com alguns riscos inerentes à laqueação cirúrgica, nomeadamente efeitos hemodinâmicos agudos adversos, incluindo falência cardiovascular potencialmente grave no pós-operatório imediato, descrito nalguns casos.

A decisão cirúrgica deve basear-se sempre em critérios clínicos e ecocardiográficos: confirmação ecocardiográfica do canal arterial de grandes dimensões em pré-termo com repercussão clínica, respiratória e hemodinâmica, significativa nos casos de contra-indicação ou falência do tratamento farmacológico. É obrigatória a avaliação por cardiologista pediátrico para a decisão cirúrgica.

V – APOIO CIENTÍFICO

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.

- B. Rui Anjos (coordenação científica), Ana Leça, Helena Monteiro, Isabel Castelão (coordenação executiva), Anabela Salazar, Elisa Proença, Maria João Batista, Sílvia Álvares.
- C. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- D. Durante o período de discussão pública só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio, disponível no *site* desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.
- E. Os contributos recebidos das sociedades científicas e sociedade civil em geral, sobre o conteúdo da presente Norma, serão analisados pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas criada por Despacho n.º 12422/2011 de 20 de setembro e atualizado por Despacho n.º 7584/2012 de 1 de junho.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo	Designação
CA	Canal arterial
CA-HS	Canal arterial hemodinamicamente significativo
EV	Endovenoso
IG	Idade gestacional
IR	Índice de resistência
NEC	Enterocolite necrosante
PT	Pré-termo
RN	Recém-nascido
UCIN	Unidade de cuidados intensivos neonatais

BIBLIOGRAFIA / REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

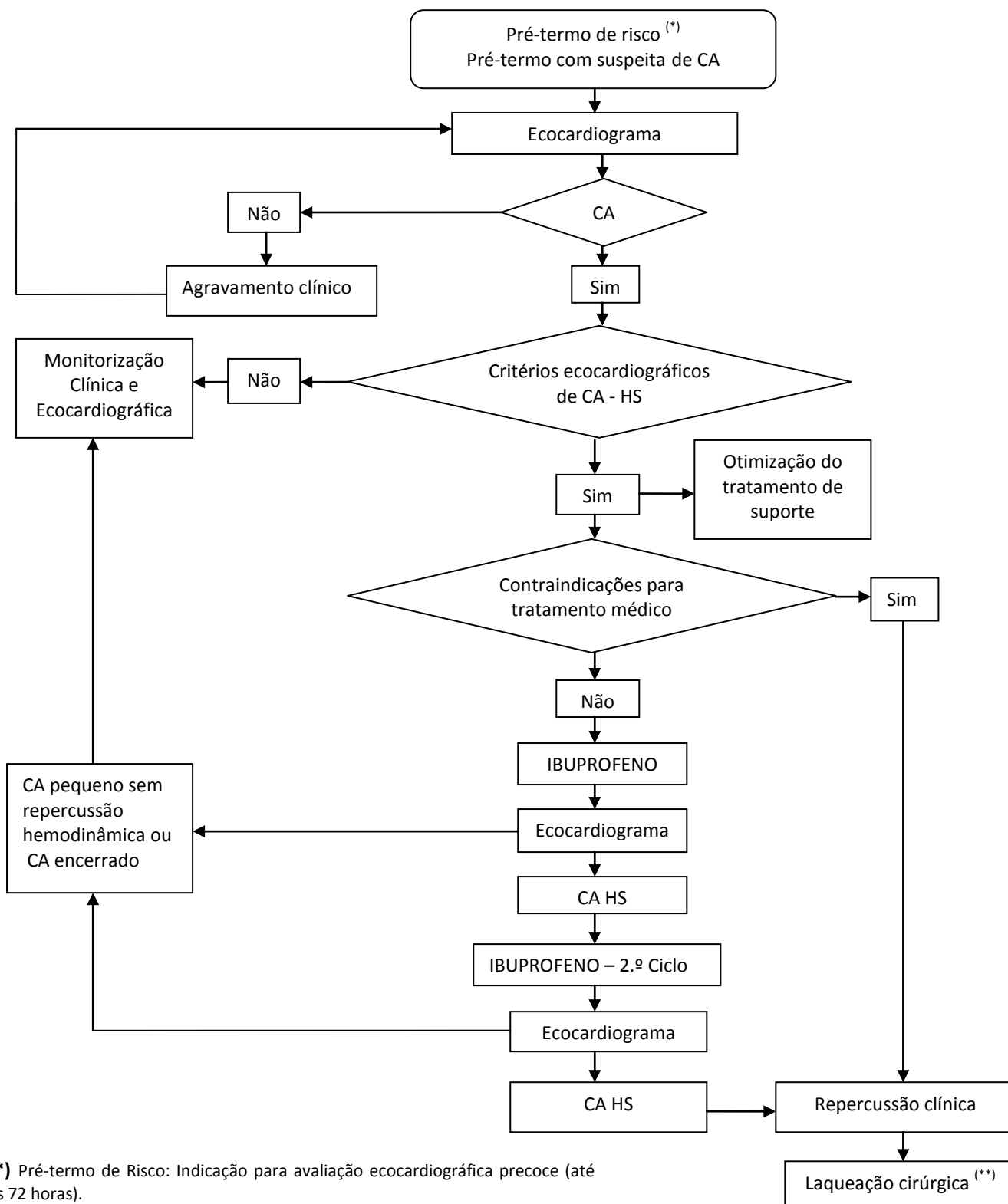
- Condò M, Evans N, Bellù R, Kluckow M. Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012; 97(1): F35-8.
- Doyle T, Kavanaugh-McHugh A, Graham T, Soslow J, Hill K. Management of patent ductus arteriosus. In Friedman J, Connolly H, Kim M (ed.) UptoDate. 2012 Jul (acesso em 29 Outubro 2012). Disponível em <http://www.uptodateonline.com>.
- European Medicines Agency. Pedia product information. Last updated 30/5/2012 (acesso em 30 Outubro 2012). Disponível em <http://www.ema.europa.eu/ema>
- Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: should we treat it?. J Ped Child Health 2012; 48: 753-58.
- Evans N, Kluckow M. Early significant ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1996; 75: F183-6.
- Gournay V. The ductus arteriosus: physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. Arch Cardiovasc Dis 2011 Nov;104(11):578-85.
- Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A; Trial of the Indomethacin Prophylaxis in Preterms.. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of the Indomethacin Prophylaxis in Preterms. J Pediatr. 2007; 150: 229-34.
- Kluckow M, Evans N. High pulmonary blood flow, the duct and pulmonary haemorrhage. J Pediatr 2000; 137:68-72.
- McNamara P, Sehgal A. Towards rational management if the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 29: 424-427.
- McNamara PJ, Stewart L, Shivananda SP, Stephens D, Sehgal A. Patent ductus arteriosus ligation is associated with impaired left ventricular systolic performance in premature infants weighing less than 1000 g. J Thoracic Cardiovasc Surg 2010; 140:150-7.
- Noori S. Treatment of the patent ductus arteriosus: When, how, and for how long. J Pediatr 2009; 155: 774-5.
- Noori S, Friedlich P, Seri I, Wong P. Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. J. Pediatr. 2007;150: 597-602.
- Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. Pediatrics 2009; 123: e138-44.
- Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; Issue 4. Art. No.: CD003481. DOI:10.1002/14651858.CD003481.pub4.
- Sehgal A, Francis J, James A, McNamara P. Patent ductus arteriosus ligation and post-operative hemodynamic instability: case report and framework for enhanced neonatal care. Ind J Ped 2010; 77: 905-7.
- Sehgal A, McNamara P. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? Eur J Pediatr 2009; 168: 907-14.
- Sociedade Portuguesa de Neonatologia. Consenso Nacional de abordagem diagnóstica e terapêutica da persistência do canal arterial no recém nascido pré termo. Maio 2010 (acesso em 29 Outubro 2012). Disponível em <http://www.spp.pt/conteudos/default.asp?ID=191>.
- Tavera M, Bassareo P, Biddau R, Montis S, Neroni P, Tumbarello R. Role of echocardiography on the evaluation of patent ductus arteriosus in newborns. J Matern Fetal Neonatal Med 2009; 22 Suppl 3:10-3.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

ANEXOS

Anexo I: Algoritmo clínico/árvore de decisão do tratamento médico e cirúrgico do canal arterial no pré-termo



(*) Pré-termo de Risco: Indicação para avaliação ecocardiográfica precoce (até às 72 horas).

(**) É obrigatória a confirmação da indicação cirúrgica por cardiologia pediátrica. Em casos particulares poderá ser realizado um 3.º ciclo de Ibuprofeno.