

U.PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

CANAL ARTERIAL PATENTE: TRATAMENTO PERCUTÂNEO



TIAGO JOSÉ GUEDES GRANJA DA SILVA

Orientador

HENRIQUE JOSÉ CYRNE DE CASTRO MACHADO CARVALHO

Co-orientador

JORGE MANUEL SANTOS DE MAGALHÃES ANTUNES MOREIRA

2011/2012

TIAGO JOSÉ GUEDES GRANJA DA SILVA

CANAL ARTERIAL PATENTE: TRATAMENTO PERCUTÂNEO

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar

Ano lectivo 2011/2012

Orientador: Henrique José Cyrne de Castro
Machado Carvalho

Categoria: Assistente Hospitalar Graduado de
Cardiologia e Professor Auxiliar, Regente da
Unidade Curricular de Medicina I do ICBAS/CHP

Co-orientador: Jorge Manuel Santos de
Magalhães Antunes Moreira

Categoria: Assistente Hospitalar Graduado de
Cardiologia Pediátrica, Hospital de São João,
Porto.

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar, Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228,
4050-313 Porto

ÍNDICE

RESUMO.....	4
ABSTRACT	5
OBJECTIVO	6
INTRODUÇÃO.....	7
Patência e Encerramento Fisiológicos.....	7
Canal Arterial Patente - Anatomia	8
Epidemiologia.....	9
Manifestações Clínicas e Complicações	10
Diagnóstico	11
DESENVOLVIMENTO	12
Tratamento.....	12
Tratamento Farmacológico	14
Tratamento Cirúrgico	15
Tratamento Percutâneo	16
COILS.....	17
COILS DE GIANTURCO.....	17
COILS DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA.....	19
NIT-OCCLUD COIL	20
DISPOSITIVOS AMPLATZER.....	22
AMPLATZER DUCT OCCLUDER	22
AMPLATZER DUCT OCCLUDER II.....	26
AMPLATZER DUCT OCCLUDER II ADDITIONAL SIZES	29
OUTROS DISPOSITIVOS.....	32
CONCLUSÃO	33
ANEXO	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC/AHA: *American College of Cardiology/American Heart Association*

ADO: Amplatzer Duct Occluder

ADOII: Amplatzer Duct Occluder II

ADOIIAS: Amplatzer Duct Occluder II Additional Sizes

CA: Canal Arterial

CAP: Canal Arterial Patente

COX: Ciclooxygenase

DBP: Displasia Broncopulmonar

ESC: *European Society of Cardiology*

ETE: Ecocardiografia Transesofágica

ETT: Ecocardiografia Transtorácica

FDA: *U.S. Food and Drug Administration*

HTP: Hipertensão Pulmonar

IC: Insuficiência Cardíaca

NEC: Enterocolite Necrotizante

NOC: Nit-Occlud *coil*

PAP: Pressão Arterial Pulmonar

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

RN: Recém-nascidos

TC: Tomografia Computorizada

RESUMO

O canal arterial, essencial na circulação fetal, encerra geralmente após o nascimento, originando o *ligamentum arteriosum*. A sua patência é considerada anormal, constituindo uma das cardiopatias congénitas mais comuns, sobretudo em recém-nascidos prematuros. O canal arterial patente pode apresentar diferentes morfologias e dimensões, o que tem implicações terapêuticas importantes. Do ponto de vista clínico, pode ser assintomático ou associar-se a complicações e comorbilidades significativas, estando indicado o seu encerramento.

Actualmente, o tratamento farmacológico com ibuprofeno ou indometacina está recomendado em recém-nascidos prematuros. A cirurgia constitui uma opção nos casos refractários ao tratamento médico. As *guidelines* actuais são consensuais na recomendação de encerrar o canal arterial por via percutânea nos restantes grupos etários, estando a cirurgia reservada nas situações em que a anatomia ductal impede a intervenção endovascular. De facto, a via percutânea tem evoluído nos últimos anos e assumiu-se como tratamento de eleição na generalidades dos casos. Ao longo do tempo vários dispositivos foram utilizados com o objectivo de obter encerramento ductal completo. A morfologia ductal variada implica, efectivamente, a existência de uma ampla gama de dispositivos percutâneos, que possam ser implantados no maior número possível de doentes. Recentemente, a abordagem endovascular procura generalizar-se a doentes cada vez mais jovens, incluindo recém-nascidos prematuros.

O encerramento do canal arterial patente está indicado em todos os casos, com a excepção dos ductos "silenciosos". A eficácia e segurança que as técnicas de intervenção percutânea têm revelado tornam esta alternativa terapêutica o método de eleição.

Palavras-chave: Canal arterial patente, cardiopatia congénita, recém-nascidos, recém-nascidos prematuros, tratamento percutâneo, dispositivos percutâneos, *coils*, dispositivos Amplatzer.

ABSTRACT

The ductus arteriosus, essential in the fetal circulation, usually closes after birth, leading to the *ligamentum arteriosum*. Its patency is considered abnormal, constituting one of the most common congenital heart diseases, particularly in premature newborns. Patent ductus arteriosus can exhibit different morphologies and dimensions, which have important therapeutic implications. From a clinical point of view, it may be asymptomatic or associated with significant complications and comorbidities, and therefore the closure is indicated.

Currently, the pharmacological treatment with ibuprofen or indomethacin is recommended in premature infants. Surgery is an option in cases refractory to the medical treatment. The recent guidelines agree on the recommendation to close the ductus arteriosus percutaneously in the other age groups, with surgery reserved for conditions in which the ductal anatomy precludes the endovascular intervention. In fact, the percutaneous approach has evolved in recent years and it was assumed as the treatment of choice in general. Over the time, multiple devices have been used in order to obtain complete ductus closure. Indeed, the varying ductal morphology justifies the existence of a wide variety of percutaneous devices, which can be implanted into the largest number of patients possible. Recently, the endovascular approach has been expanded to increasingly younger patients, including premature infants.

Patent ductus arteriosus closure is indicated in all cases, with the exception of the "silent" ducts. The efficacy and safety of the percutaneous interventions make this option the first line approach.

Keywords: Patent ductus arteriosus, congenital heart disease, newborns, premature newborns, percutaneous closure, percutaneous devices, coils, Amplatzer devices.

OBJECTIVO

A abordagem endovascular é o procedimento de eleição para o encerramento do canal arterial patente na generalidade dos doentes.

Com esta dissertação revêem-se as indicações para tratamento percutâneo do canal arterial, os dispositivos mais utilizados, a sua eficácia, segurança e aplicabilidade clínica, bem como as complicações associadas. Faz-se também uma breve referência às restantes modalidades terapêuticas disponíveis.

Como complemento, apresenta-se, em anexo, um caso clínico de encerramento percutâneo de um canal arterial patente realizado no serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de São João.

INTRODUÇÃO

O canal arterial (CA) é um vaso localizado entre a bifurcação da artéria pulmonar e a aorta torácica, imediatamente após a origem da artéria subclávia esquerda. Essencial à circulação fetal, encerra normalmente pouco tempo após o nascimento.

In utero, 60-65% do débito cardíaco provém do ventrículo direito, mas somente 7-8% do sangue passa pelos pulmões, sendo a maior parte desviado da circulação pulmonar de elevada resistência pelo CA (1). Efectivamente, a elevada pressão arterial pulmonar (PAP), associada a pressão aórtica reduzida devido à circulação umbilico-placentária de baixa resistência, determina o *shunt* direito-esquerdo. Após o parto, com o início da respiração, os alvéolos expandem-se e a tensão de oxigénio aumenta; ocorre vasodilatação pulmonar e queda na resistência vascular pulmonar (2). Com a eliminação placentária, a resistência vascular sistémica aumenta, invertendo-se a direcção do fluxo no CA.

Patência e Encerramento Fisiológicos

Os principais factores responsáveis pela patência do CA fetal são a baixa tensão de oxigénio (3) e os elevados níveis de prostaglandinas, principalmente PGE₂ (4).

Após o nascimento, a tensão de oxigénio aumenta e os níveis de prostaglandinas diminuem, por eliminação da fonte placentária e aumento do metabolismo pela PG desidrogenase (5). O CA começa a encerrar e, em 90% dos recém-nascidos (RN) de termo saudáveis, está funcionalmente ocluído 72h após o parto (6). Inicialmente, o encerramento funcional resulta da vasoconstrição induzida pelos elevados níveis de oxigénio, que inibem os canais de potássio dependentes da voltagem e promovem a entrada de cálcio via canais de cálcio tipo L nas células musculares lisas ductais (7); este processo de contracção ductal parece não ocorrer em prematuros por imaturidade dos canais iónicos (7, 8).

A constrição ductal provoca hipóxia da camada muscular interna e a isquemia resultante leva à formação de mediadores inflamatórios e factores de crescimento, que promovem remodelamento ductal e formação do *ligamentum arteriosum* (9). Este processo envolve várias alterações histológicas, inicia-se na extremidade pulmonar em direcção à aórtica (10) e está completo ao fim de 2-3 semanas após o parto. Em prematuros, o processo de constrição frequentemente não ocorre; quando ocorre, não se desenvolve geralmente o nível de isquemia necessário ao remodelamento, sendo a reabertura frequente (9).

Recentemente, Echtler et al. (11) verificaram que as plaquetas são importantes para o encerramento ductal, considerando a trombocitopenia um factor preditivo independente para a falência do encerramento do CA em prematuros.

O encerramento funcional do CA depende portanto da maturidade gestacional.

Canal Arterial Patente - Anatomia

A configuração e o tamanho ductal são importantes determinantes da resistência ao fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, do grau de *shunt*, e têm implicações relativamente à intervenção percutânea. A classificação angiográfica de Krichenko et al. (12) demonstra a grande variabilidade morfológica do CAP, classificando-o em cinco tipos (tabela 1 e figura 1):

Tabela 1: Canal arterial patente - tipos morfológicos e frequência respectiva.

TIPO	DESCRIÇÃO	FREQUÊNCIA (12)
A	Cónico, com ampola aórtica bem definida e constrição na extremidade pulmonar	64,5%
B	Largo, de comprimento muito curto (<i>window-like</i>)	17,7%
C	Tubular, sem qualquer constrição	7,5%
D	Complexo, com múltiplas constrições	3,7%
E	Alongado, com a constrição a partir do bordo anterior da traqueia	6,3%

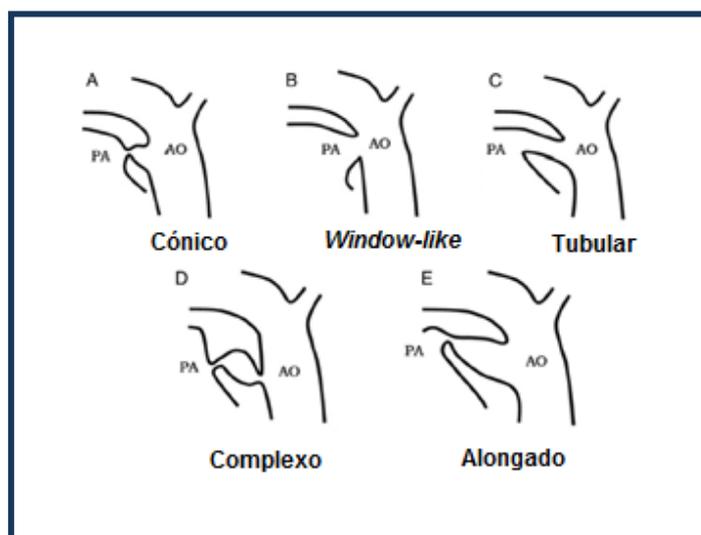


Figura 1: Configuração do canal arterial patente segundo a classificação de Krichenko et al. (12)

Adaptado de Schneider DJ. *The Patent Ductus Arteriosus in Term Infants, Children, and Adults. Seminars in Perinatology. 2012;36:146-153.*

Esta classificação é habitualmente empregue na selecção do dispositivo percutâneo que mais se adequa à anatomia ductal. A maioria dos ductos tem configuração cónica, com a extremidade aórtica mais larga que a pulmonar.

O CAP pode ser pequeno, moderado ou grande, existindo ainda ductos "silenciosos", que ocorrem em doentes assintomáticos sem sopro contínuo típico audível à auscultação, sendo uma descoberta incidental em ecocardiografia.

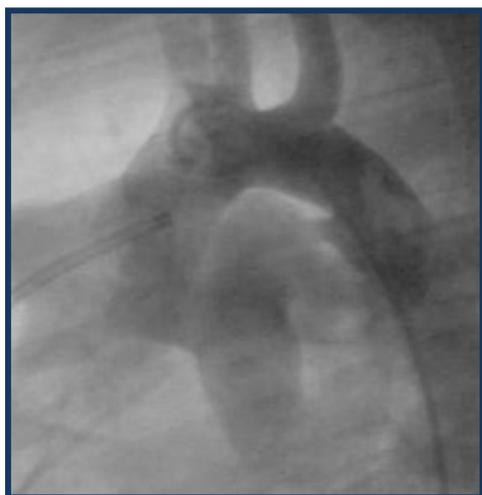


Figura 2: Canal arterial de tipo A. (Cortesia do Dr. Jorge Moreira, com permissão)



Figura 3: Canal arterial de tipo D. (Cortesia do Dr. Jorge Moreira, com permissão)

Epidemiologia

Em RN de termo, estima-se que CAP isolado ocorra em 1 por cada 2000 nascimentos, representando 5-10% de todas as cardiopatias congénitas (13). Nos últimos anos, a sua incidência tem aumentado em virtude das maiores taxas de sobrevivência de RN cada vez mais prematuros e devido à descoberta incidental dos ductos "silenciosos" (14). De facto, no prematuro é a anomalia cardiovascular mais frequente, embora um número importante de crianças apresente encerramento ductal espontâneo alguns dias após o nascimento sem necessidade de tratamento médico (15). É cerca de duas vezes mais comum no sexo feminino, e parece existir risco de recorrência entre 1-5% em irmãos de indivíduos afectados (16, 17).

Embora a maioria sejam esporádicos, está documentada a associação a determinados defeitos genéticos, como trissomia 21 ou síndrome de Char (16, 17).

A infecção por rubéola durante a gravidez associa-se também a uma incidência aumentada (18).

A prevalência é maior em locais de altitude elevada (19) em virtude da hipóxia e hipertensão pulmonar (HTP), que atrasam o encerramento fisiológico e anatómico (20). De facto, entre os 4500-5000m, a prevalência de CAP é 30 vezes maior que ao nível do mar, e os ductos tendem a ser maiores (21).

Manifestações Clínicas e Complicações

Ductos pequenos não costumam dar sintomas, apresentando como única alteração ao exame físico um sopro contínuo na região infraclavicular esquerda; em RN, podem ocasionar taquipneia e/ou atraso do crescimento; grandes *shunts* podem cursar com insuficiência cardíaca (IC). Apesar de muitos doentes serem assintomáticos durante a infância, a maioria dos que apresentam *shunts* moderados desenvolvem IC na idade adulta, por vezes associada a fibrilhação auricular (17). Na ausência de diagnóstico atempado, doentes com *shunts* significativos crónicos podem desenvolver síndrome de Eisenmenger.

A história natural do CAP varia desde doentes assintomáticos que, além de um risco aumentado de endarterite, têm um prognóstico normal, até doentes com complicações. De facto, apesar do CAP ser uma causa relativamente comum de HTP de causa desconhecida em adolescentes e adultos (22), em muitos doentes parece existir uma doença vascular primária que determina a HTP (23).

Existe também um risco aumentado de endarterite e, previamente aos antibióticos, era a principal causa de morte em doentes com CAP, sendo o risco desta complicação aproximadamente 0,45% por ano (24). Com a introdução dos antibióticos e do tratamento cirúrgico, o risco diminuiu acentuadamente sendo, actualmente, um evento raro (25). Segundo as *guidelines* actuais, endarterite constitui indicação para encerramento ductal (26), a profilaxia antibiótica está recomendada durante os primeiros 6 meses após a reparação com dispositivo, e na presença de defeito residual persistente após intervenção (26, 27).

O aneurisma do CA é uma complicação rara (27). Pode sofrer ruptura espontânea, comprimir estruturas adjacentes ou associar-se a tromboembolismo (17). Na sua presença, o CAP deve ser corrigido cirurgicamente (26, 27).

Em prematuros, embora exista uma associação entre CAP e várias comorbilidades, como displasia broncopulmonar (DBP) (28), hemorragia intraventricular (29) ou enterocolite necrotizante (NEC) (30), o papel causal do *shunt* esquerdo-direito não se encontra totalmente estabelecido. Em termos de mortalidade, um estudo retrospectivo

com RN com $\leq 1500\text{g}$ e ≤ 29 semanas de gestação demonstrou uma taxa 8 vezes maior no grupo com CAP, sendo que a mortalidade parece correlacionar-se com a gravidade do *shunt* ductal (31).

Diagnóstico

O diagnóstico de CAP é geralmente sugerido pelas manifestações clínicas e confirmado por ecocardiografia transtorácica (ETT) com Doppler, que permite caracterizar o ducto, avaliar o grau de *shunt* e estimar a PAP (26, 27). Todavia, por vezes pode ser difícil visualiza-lo em doentes mais velhos, tendo a ecocardiografia transesofágica (ETE) demonstrado ser sensível na sua identificação em adolescentes e adultos (32). Assim, na suspeita de patência ductal em adultos, a ETT deve ser realizada como exame inicial e, no caso de não ser confirmativa, pode estar indicada ETE (32).

Na generalidade dos casos, angiografia diagnóstica não é necessária em doentes com CAP com elementos clínicos e ecocardiográficos típicos (26, 27). Porém, avaliação angiográfica detalhada é essencial antes do encerramento percutâneo. Avaliação hemodinâmica antes da intervenção percutânea é particularmente importante em adultos, para avaliar a resistência vascular pulmonar e o grau de *shunt*, sendo que naqueles que apresentam HTP, a resposta a agentes vasodilatadores e a avaliação hemodinâmica durante um teste de oclusão temporária com balão podem fornecer importantes informações relativamente à utilidade do encerramento (17).

Nos últimos anos, foi demonstrada a utilidade da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância magnética nuclear (RMN) na avaliação do CAP (33). A RMN assumiu-se como um método não-invasivo complementar à ecocardiografia na avaliação de cardiopatias congénitas, tendo-se demonstrado útil na avaliação do grau de *shunt* esquerdo-direito (34). A TC é também útil na avaliação de cardiopatias congénitas complexas em RN e crianças (35) e na avaliação do grau de calcificação ductal em adultos. Não sendo realizadas por rotina, TC e RMN podem ser úteis em doentes seleccionados.

DESENVOLVIMENTO

Tratamento

Perante um doente com CAP existem fundamentalmente duas abordagens: *follow-up* regular ou encerramento ductal. Os factores que determinam a escolha entre conduta expectante ou interventiva são essencialmente o grau de *shunt*, o seu impacto clínico, a idade e tamanho do doente e uma ponderação equilibrada entre benefícios e riscos.

O encerramento do CAP está claramente indicado para crianças ou adultos sintomáticos.

Na tabela 2 apresentam-se as recomendações para encerramento ductal da *European Society of Cardiology* (ESC) (27), cujas orientações são, na generalidade, semelhantes às da *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) (26).

Um episódio prévio de endarterite constitui também indicação para encerramento ductal (26).

Relativamente a CA pequenos, embora se recomende um *follow-up* a cada 3-5 anos (26), é razoável encerrar estes canais por via percutânea (26, 27). Relativamente aos ductos "silenciosos", a ESC considera que o encerramento deve ser evitado (III-C) (27).

Tabela 2: Canal arterial patente: Indicações para intervenção. Adaptado de Baumgartner et al. *ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010)* The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC). *European Heart Journal*. 2010;31:2915-2957.

Indications	Class ^a	Level ^b
PDA should be closed in patients with signs of LV volume overload	I	C
PDA should be closed in patients with PAH but PAP <2/3 of systemic pressure or PVR <2/3 of SVR	I	C
Device closure is the method of choice where technically suitable	I	C
PDA closure should be considered in patients with PAH and PAP >2/3 of systemic pressure or PVR >2/3 of SVR but still net L-R shunt (Qp:Qs >1.5) or when testing (preferably with nitric oxide) or treatment demonstrates pulmonary vascular reactivity	IIa	C
Device closure should be considered in small PDAs with continuous murmur (normal LV and PAP)	IIa	C
PDA closure should be avoided in silent duct (very small, no murmur)	III	C
PDA closure must be avoided in PDA Eisenmenger and patients with exercise-induced lower limb desaturation	III	C

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

L-R shunt = left-to-right shunt; LV = left ventricle; PAH = pulmonary arterial hypertension; PAP = pulmonary artery pressure; PDA = patent ductus arteriosus; PVR = pulmonary vascular resistance; Qp:Qs = pulmonary to systemic flow ratio; SVR = systemic vascular resistance.

Contudo, uma vez que a abordagem percutânea é segura e eficaz, o encerramento rotineiro de todos os CA em crianças e adultos, de modo a reduzir o risco de endarterite e outras complicações, pode ser vantajoso. Existe, portanto, controvérsia relativamente à abordagem dos ductos "silenciosos".

Em adultos, encerramento ductal pode ser realizado cirurgicamente ou por via percutânea; nestes doentes, calcificação ductal, bem como a presença de comorbilidades como doença coronária ou renal, aumentam o risco cirúrgico. A abordagem endovascular assume-se como método de eleição, dado os seus elevados índices de eficácia e segurança (26, 27). As *guidelines* recomendam reparação cirúrgica quando a anatomia ductal (canal demasiado largo *window-like*, aneurisma ou endarterite) não permite a abordagem percutânea (26, 27).

As modalidades terapêuticas actualmente disponíveis para encerrar o CAP são o tratamento farmacológico, cirúrgico e percutâneo.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Em 1976, Heymann et al. (36) e Friedman et al. (37) demonstraram pela primeira vez o efeito dos inibidores da ciclooxigenase (COX) sobre o encerramento do CAP em prematuros. Os inibidores não-selectivos da COX actualmente aprovados pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento farmacológico do CAP são a indometacina e o ibuprofeno. São igualmente eficazes no encerramento ductal, com taxas de encerramento primário entre 60-80% (38). Contudo, a eficácia depende da idade gestacional e do peso: são menos efectivos em prematuros com <1000g (39) e muito menos eficazes, senão mesmo ineficazes, em RN de termo (40).

As taxas de encerramento ductal, espontâneo ou em resposta a fármacos, são menores em RN muito prematuros (15, 38). Efectivamente, o tratamento é menos eficaz e os índices de reabertura ductal maiores quanto maior for o grau de imaturidade (41). Koch et al. (15) observaram encerramento ductal espontâneo em mais de 30% de RN prematuros de extremo baixo peso, e que este se relaciona com o grau de maturidade, como a idade gestacional estimada, pelo que muitos prematuros podem ser expostos desnecessariamente ao tratamento farmacológico.

Duas meta-análises (42, 43) que comparam a indometacina com o ibuprofeno demonstraram eficácia semelhante no encerramento ductal, com o ibuprofeno a associar-se a menor risco de insuficiência renal transitória e menos efeitos vasoconstritores adversos. Ambos podem causar *kernicterus*, principalmente o ibuprofeno (44).

Em geral, a selecção do fármaco é determinada por preferências individuais, institucionais e económicas, embora na presença de disfunção renal o ibuprofeno seja preferível.

Em 1939, Gross e Hubard (45) publicaram o primeiro caso bem sucedido de ligação cirúrgica de um CAP. A cirurgia é considerada segura e efectiva, com taxas de encerramento completo entre 94-100% à custa de uma mortalidade de até 2% (46, 47). Contudo, várias complicações como hemorragia, pneumotórax ou lesão do nervo laríngeo recorrente podem ocorrer (17).

Em prematuros, a cirurgia está indicada quando o tratamento farmacológico com inibidores da COX falha ou está contra-indicado. Nos outros grupos etários, está indicada quando a anatomia ductal não permite a abordagem percutânea (26, 27). Em doentes com um CA muito largo, em que a artéria pulmonar principal e a aorta torácica descendente parecem um *continuum* arterial, a ligação cirúrgica pode não ser tecnicamente possível, recomendando-se o encerramento com *patch* em *bypass* cardiopulmonar (48).

A morbilidade, custo e duração da hospitalização são menores com procedimentos menos invasivos como a toracotomia transaxilar *muscle-sparing* (49) e a cirurgia torácica video-assistida (50), com resultados sobreponíveis aos da toracotomia, inclusive em prematuros de muito baixo peso (51).

Em prematuros, quando o CA não encerra após tratamento farmacológico, a decisão entre realizar precocemente ou protelar a cirurgia nem sempre é fácil. Jhaveri et al. (52) compararam um grupo de RN prematuros sujeitos a ligação cirúrgica precoce do CA com um grupo de crianças cujo encerramento apenas foi realizado no caso de compromisso hemodinâmico. Embora não seja um ensaio controlado randomizado, verificaram que a abordagem conservadora associa-se a uma redução de 28% na taxa de ligação cirúrgica e taxas mais baixas de NEC, não tendo encontrado diferença significativa nas taxas de DBP, retinopatia da prematuridade, lesão neurológica, sépsis ou mortalidade entre os dois grupos.

Para estabelecer orientações mais precisas acerca da melhor conduta em RN prematuros, surge a necessidade de mais ensaios controlados randomizados que avaliem os riscos e benefícios inerentes às diferentes modalidades terapêuticas disponíveis.

O encerramento percutâneo do CAP, descrito pela primeira vez em 1967 por Porstmann et al. (53), foi o primeiro defeito cardíaco congénito a ser eficazmente tratado por via endovascular, assumindo-se como uma alternativa à toracotomia (54). Desde então, foram desenvolvidos vários métodos e dispositivos.

Em 1979, Rashkind e Cuaso (55) publicaram o resultado de um *umbrella-type device* utilizado no encerramento ductal numa criança de 3,5kg. O Rashkind® PDA Occlusion Systems (U.S.C.I., Inc., Billerica, MA), assim como a técnica de implantação, foram aperfeiçoados e considerados adequados para utilização em doentes a partir dos 6kg (56), assumindo-se como alternativa à cirurgia. No entanto, apresentava importantes complicações, sobretudo risco de embolização e *shunt* residual (56), além de ser difícil de manusear, necessitar de catéteres de elevado perfil e ser dispendioso (57). Como tal, só a partir de 1992, com a utilização de *coils* de Gianturco® (Cook Cardiology, Bloomington, IN) por Cambier et al. (58) e, mais tarde, por Moore et al. (59) no encerramento percutâneo do CAP, é que esta modalidade terapêutica se generalizou e se assumiu definitivamente como tratamento de eleição fora do período neonatal.

Nos últimos anos foram desenvolvidos vários dispositivos que se mostraram efectivos no encerramento ductal. Efectivamente, a variedade morfológica descrita por Krichenko et al. (12) implica a existência de dispositivos diferentes. Actualmente, os mais utilizados são *coils* e dispositivos de tipo Amplatzer, os primeiros sobretudo em canais pequenos e moderados, e os últimos em canais de maiores dimensões (60).

COILS

COILS DE GIANTURCO

Os *coils*, ou espirais, são dispositivos utilizados no encerramento de canais pequenos a moderados, sendo considerados eficazes, baratos e fáceis de implantar (61).

Os *coils* de Gianturco (figura 4), desenvolvidos nos anos 70 para a oclusão de outras estruturas vasculares, apesar de amplamente usados no seu encerramento desde o início da década de 90 (58, 59), não estão aprovados pela FDA para este fim. Contudo, a sua eficácia e segurança no tratamento de canais pequenos e moderados foi documentada por vários autores (62-65).



Figura 4: Coil de Gianturco® (Cook Cardiology, Bloomington, IN).

Têm uma configuração helicoidal, sendo constituídos por um fio de aço inoxidável com múltiplas fibras de Dacron que promovem trombogenicidade. Cada *coil* tem três dimensões: diâmetro do fio de aço inoxidável (0,035"; 0,038"; 0,052"), diâmetro entre os enrolamentos (2-20mm) e comprimento total do *coil* (2-15cm). A medição angiográfica do menor diâmetro ductal durante a sístole (até 30% maior que na diástole), bem como das restantes dimensões ductais, é crucial para seleccionar o *coil* mais apropriado.

Para ductos pequenos a moderados, *coils* de 0,038" são os mais utilizados, enquanto que para ductos maiores *coils* de 0,052" são mais vantajosos (61, 66). De facto, no encerramento de canais com diâmetro $\geq 3,5$ mm, comparativamente aos *coils* com 0,038", aqueles com 0,052" tendem a reduzir a taxa de embolização e o número de *coils* necessários para a oclusão (67). No encerramento de ductos mais pequenos, *coils* com 0,038" são preferíveis aos de 0,035" porque são mais facilmente visualizados à fluoroscopia, mais fáceis de manusear e o seu maior diâmetro facilita a oclusão completa (68).

O diâmetro entre os enrolamentos deve ser pelo menos duas vezes maior que o menor diâmetro ductal para reduzir o risco de embolização, e o comprimento deve ser suficiente para formar pelo menos três ou quatro ansas (preferencialmente quatro) ao longo do canal, sem que haja protrusão significativa na aorta ou artéria pulmonar (61, 66). Embora possam ser colocados por via venosa ou arterial através de um catéter de 4-5Fr, geralmente é utilizada a via retrógrada, através da artéria femoral, particularmente em ductos pequenos (66). O dispositivo começa a ser exteriorizado do

catéter de modo a que 3/4 de uma ansa fiquem na artéria pulmonar principal e o restante na ampola aórtica. O catéter e o fio-guia são então retirados até que a ansa do *coil* atinja a orifício pulmonar do CA.

Após colocação, repete-se a angiografia para avaliar se existe ou não *shunt* residual e, caso exista e seja significativo, poderá estar indicada a colocação de outro *coil*, que deve ter um diâmetro 1-2mm inferior ao primeiro para ficar colocado no seu interior (66).

Relativamente às complicações, os *coils* associam-se principalmente a *shunt* residual, embolização, distúrbios do fluxo pulmonar e aórtico e hemólise (64). O *shunt* residual ocorre principalmente em canais do tipo C (60), colocando o doente em risco de endarterite e podendo requerer a implantação de outro dispositivo; no entanto, Shim et al. (69) demonstraram que a maioria dos *shunts* residuais presentes imediatamente após a implantação resolvem espontaneamente ao longo de semanas a meses, sendo que quanto menor for o diâmetro ductal, maior é a taxa de encerramento completo imediato com um único *coil*. A taxa documentada de embolização é variável, entre cerca de 2-9% em algumas séries (60, 65).

Para reduzir a embolização e promover um posicionamento mais adequado dos *coils* foram desenvolvidas várias técnicas: técnica de entrega com balão de oclusão de fluxo (70); técnica assistida por *snare* (71) e técnica assistida por *forceps* (72). Além disso, pode-se reduzir o tamanho da ponta do catéter para aumentar a tensão entre o *coil* e o catéter (73), ou libertar simultaneamente vários *coils* para que se entrelacem mutuamente, o que aumenta a sua estabilidade posicional, sobretudo em ductos com >3mm de diâmetro (74).

Segundo Brunetti et al. (65), *coils* de Gianturco são eficazes e seguros no encerramento de ductos <3mm, com taxa de encerramento ductal imediato de 96,9%, associando-se a um tempo de fluoroscopia reduzido. Estes resultados são consistentes com outros previamente publicados, que documentam elevadas taxas de encerramento com *coils* (62-64). Todavia, os resultados desfavoráveis tendem a aumentar à medida que o tamanho ductal aumenta, sendo também mais elevados em ductus tubulares (64). Segundo Ghasemi et al. (60), as taxas de encerramento com *coils* de Gianturco, imediatamente (65%) e após 6 meses (84%) foram inferiores às documentadas na literatura, em parte por terem sido menos agressivos na colocação de múltiplos *coils* perante a evidência de *shunt* residual aquando do procedimento.

Os *coils* de Gianturco têm a vantagem de serem baratos comparativamente ao tratamento cirúrgico (75) e outros dispositivos (65), o que pode justificar a colocação de múltiplos *coils* no encerramento de canais maiores, prática corrente em países com menos recursos económicos.

COILS DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA

A introdução de *coils* de libertação controlada, como o Flipper® *coil* (Cook Cardiology, Bloomington, IN) (figura 5), permitiu obviar alguns problemas associados aos *coils* de Gianturco. Tratam-se de dispositivos com a particularidade do fio de entrega estar conectado à extremidade distal do *coil*, o que permite o seu reposicionamento e libertação somente após obtenção da posição desejada. Com um diâmetro entre os enrolamentos de 3-8mm, e um comprimento de 3 a 12cm, podem ter 3-5 ansas dentro do CA. Todavia, contêm



Figura 5: Flipper® Detachable Embolization *coil* (Cook Cardiology, Bloomington, IN).

menos fibras de Dacron, pelo que são menos trombogénicos e firmes, recomendando-se a utilização de um *coil* cujo diâmetro seja 2,5-3 vezes maior que o menor diâmetro ductal (66).

Inicialmente, foram documentadas taxas de oclusão completa de 66% imediatamente após a implantação, e de 91% após 6 meses (76); segundo Grifka (66) estas taxas de encerramento inferiores às obtidas com *coils* de Gianturco seriam atribuíveis às suas características menos susceptíveis de causar encerramento completo. Contudo, Ghasemi et al. (60) obtiveram taxas de oclusão imediata semelhantes com *coils* de Gianturco (65%) e Flipper *coils* (68%), e taxas de encerramento completo aos 6 meses também similares (84% e 87%, respectivamente), considerando a trombogenicidade clínica de ambos sobreponível. Estes autores documentaram uma taxa de embolização de 2,5% com *coils* de libertação controlada. Brunetti et al. (65) aplicaram Flipper *coils* em 18 doentes com ductos $\leq 3\text{mm}$ e documentaram uma taxa de encerramento imediato de 100%, na ausência de complicações. Em 2001 foram publicados os resultados de um estudo retrospectivo que envolveu 30 centros europeus, em que se aplicaram *coils* a 1258 doentes com um diâmetro mínimo ductal de 2mm (0,2-6,2mm), sendo que em mais de 80% dos casos se utilizaram *coils* de libertação controlada. Neste estudo, em que na maioria das intervenções se usou um único *coil*, a taxa de resultados desfavoráveis (como embolização ou *shunt* residual) foi de 10%, sendo a embolização a principal complicação (3,8%). A taxa de

encerramento completo, um ano depois, foi de 95% (64). Recentemente, Saliba et al. (77) documentaram uma taxa de encerramento ductal de 74% 24h após o procedimento, e de 91% e 100% ao fim de 1 e 6 meses, respectivamente, após a colocação de *coils* de libertação controlada em 23 doentes com ductos <2mm.

Relativamente aos *coils* de Gianturco, a principal vantagem dos *coils* de libertação controlada parece ser a menor taxa de embolização (78).

NIT-OCCLUD COIL

O Duct-Occlud® *coil* (pfm Medical, Cologne, Germany), desenvolvido em 1993, foi o primeiro dispositivo a ser especificamente concebido para a oclusão do CA. É essencialmente um *coil* de aço inoxidável sem fibras de Dacron, que pode ser aplicado por via venosa ou arterial, com catéteres de 4-5Fr.

O Nit-Occlud® *coil* (pfm Medical, Cologne, Germany) (NOC) (figura 6), usado na Europa desde 2001, é uma versão melhorada do Duct-Occlud *coil*: contém nitinol, uma rigidez que aumenta gradualmente do lado aórtico para o pulmonar e que lhe confere uma adaptação superior à anatomia ductal, e vem pré-montado num sistema de implantação flexível que permite o seu reposicionamento ou recuperação completa. Os enrolamentos compactos na porção média permitem oclusão rápida e eficiente (79).



Figura 6: Nit-Occlud® PDA (pfm Medical, Cologne, Germany).

Segundo o fabricante, o diâmetro D deve ser 3-4mm maior que o diâmetro ductal menor (D1), deve ter no máximo mais 2mm que o diâmetro da ampola aórtica (D2), e o comprimento (Lc) não deve ultrapassar o do CA (L3) (figuras 7 e 8). Está principalmente recomendado para CA com menos de 4-5mm de menor diâmetro.

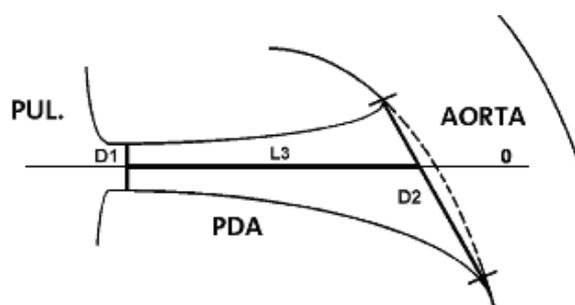


Figura 7: Dimensões do canal arterial patente que determinam a escolha do dispositivo mais adequado.
D1. Diâmetro menor
D2. Diâmetro da ampola aórtica
L3. Comprimento
(Nit-Occlud® PDA: Instructions for Use - pfm Medical, Cologne, Germany).

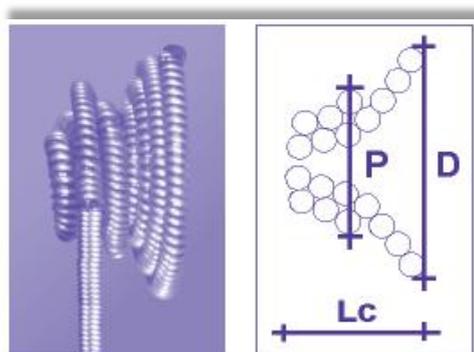


Figura 8: Dimensões do dispositivo.
D. Diâmetro distal
P. Diâmetro proximal
Lc. Comprimento
(Nit-Occlud® PDA: Instructions for Use - pfm Medical, Cologne, Germany).

A sua forma torna o NOC adequado para o encerramento da maioria dos ductos cónicos, sendo considerado uma boa alternativa aos outros *coils* no encerramento de ductos pequenos a moderados (60).

Celiker *et al.* (79) aplicaram-no a 26 doentes com um diâmetro ductal menor médio de $2,8 \pm 0,8$ mm (1,2-4,2mm), em que a maioria dos canais eram cónicos. A oclusão completa foi observada em 71% e 93% dos doentes ao fim de 24h e 6 meses, respectivamente, embora no último caso o seguimento só tenha incluído 15 doentes; embora a taxa de *shunt* residual imediato tenha sido elevada, diminuiu consideravelmente ao longo do tempo, não se registando a ocorrência de complicações como embolização ou hemólise.

Ghasemi *et al.* (60) compararam diferentes dispositivos no encerramento do CA e verificaram que, embora *shunt* residual imediato tenha sido maior nos doentes intervencionados com NOC, aos 6 meses o grupo NOC apresentava a mais baixa taxa de *shunt* residual (2,3%). Além disso documentaram uma baixa taxa de embolização (2%). Os autores consideram o NOC adequado para todos os tipos ductais e, como são implantados com catéteres de menor perfil (4-5Fr), acreditam que possa ser usado no encerramento de canais maiores (diâmetro menor de até 5mm) em crianças com <6 meses e <6kg, nas quais os dispositivos tipo Amplatzer são mais susceptíveis de causar complicações. Estes dados são consistentes com os de outros autores, como Gamboa *et al.* (80), que previamente documentaram a versatilidade do NOC no encerramento dos diferentes tipos ductais.

DISPOSITIVOS AMPLATZER

AMPLATZER DUCT OCCLUDER

O Amplatzer® Duct Occluder (St. Jude Medical, St. Paul, MN) (ADO) (figura 9) é um dispositivo auto-expansível constituído por uma malha de nitinol e um disco de retenção na extremidade aórtica. O disco de retenção repousa na ampola aórtica de forma a prevenir a embolização do dispositivo para as artérias pulmonares, e o corpo cilíndrico gera força radial para manter o dispositivo em posição, ocluindo o lúmen; contém tecido poliéster que induz trombose e encerra a comunicação. O

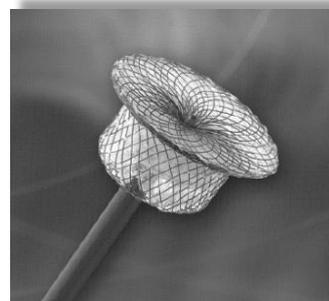


Figura 9: Amplatzer® Duct Occluder (St. Jude Medical, St. Paul, MN).

O corpo cilíndrico é ligeiramente afunilado: o diâmetro mais próximo do disco de retenção é 1-2mm maior que o da extremidade oposta, e o disco de retenção é 4-6mm maior do que o cilindro mais próximo do disco.

Na tabela 3 e na figura 10 apresentam-se algumas especificações.

Tabela 3: Especificações do dispositivo/tamanho recomendado dos catéteres (Adaptado de *Amplatzer® Duct Occluder and Delivery System: Instructions for Use - St. Jude Medical, St. Paul, MN*).

Diâmetro do dispositivo na aorta descendente (mm)	Diâmetro do dispositivo na artéria pulmonar (mm)	Diâmetro do disco de retenção (mm)	Comprimento (mm)	Tamanho recomendado do catéter (Fr)
5	4	9	5	5-6
6	4	10	7	6
8	6	12	7	6-7
10	8	16	8	6-7
12	10	18	8	7

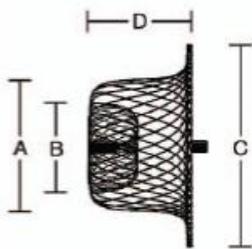


Figura 10: Dimensões do dispositivo

A. Diâmetro do dispositivo na aorta descendente

B. Diâmetro do dispositivo na artéria pulmonar

C. Diâmetro do disco de retenção

D. Comprimento

(Amplatzer® Duct Occluder and Delivery System: Instructions for Use - St. Jude Medical, St. Paul, MN).

A selecção do ADO baseia-se no menor diâmetro ductal, recomendando-se um dispositivo em que a extremidade menor seja pelo menos 2mm maior que a porção ductal mais estreita. Está contra-indicado em crianças com menos de 6 meses e de 6kg, embora já tenha sido aplicado nesse grupo de doentes (65).

Deve ser colocado por via anterógrada, pela veia femoral. Um catéter de 5-7Fr é posicionado, com a ajuda de um fio-guia, na aorta descendente e, em seguida, após a remoção do fio-guia e do dilatador, o dispositivo é introduzido até que somente o disco de retenção se exteriorize do catéter; o catéter e o dispositivo são retirados em simultâneo até que o disco de retenção contacte a ampola aórtica, sendo realizada angiografia para avaliar o posicionamento do dispositivo; por fim, retira-se novamente o catéter para que o corpo cilíndrico se expanda e encerre o canal. Antes de libertar o dispositivo, realiza-se nova angiografia para verificar se este se encontra na posição correcta. Caso a posição seja subóptima, pode ser reposicionado ou substituído por outro mais apropriado. Deve ser dado particular ênfase à avaliação do fluxo na artéria pulmonar esquerda e aorta torácica descendente proximal, para identificar obstrução residual.

Desde que começou a ser utilizado, foram demonstrados elevados índices de eficácia e segurança. Masura et al. (81) colocaram ADO em 24 doentes com um diâmetro mínimo ductal de $3,7\pm 1,5$ mm, em que a maioria dos doentes tinham canais tipo A. Referem taxas de encerramento completo em todos os doentes tratados 24h após o procedimento e ao fim de 1 e 3 meses, na ausência de complicações. Resultados semelhantes foram obtidos por outros autores, como Thanopoulos et al. (82).

Em 2000, Faella e Hijazi (83) publicaram os resultados da implantação de ADO em mais de 300 doentes com evidência clínica e/ou angiográfica de CAP; em média, o menor diâmetro ductal era de 3,8mm (0,6-10,6mm), e o comprimento era de 6,7mm (1-28mm). 232 doentes tinham ductos tipo A, 49 tipo C, 19 tipo E, e os outros tipos ductais distribuíam-se pelos restantes doentes. Os autores documentaram uma taxa de encerramento completo de 76% 24h após a implantação, tendo observado complicações em apenas 15 doentes; embolização do dispositivo ocorreu num doente, uma criança com trissomia 21 e HTP com um ducto de 3,8mm, cuja situação clínica se deteriorou e teve um desfecho fatal por falência renal e sépsis. Nos restantes doentes ocorreram sobretudo complicações *minor*. Aos 6 meses, foram reavaliados 114 doentes, com uma taxa de encerramento completo de 94,6% na ausência de complicações, pelos que os autores consideram este dispositivo seguro e eficaz. Registo semelhante foi obtido por Bilkis et al. (84), que aplicaram ADO a 205 crianças e adultos com diâmetro ductal médio de 4,5mm, tendo relatado elevada eficácia e segurança, imediatamente e após 12 meses de *follow-up*.

O estudo que validou definitivamente o ADO foi o *Multicenter USA Amplatzer Patent Ductus Arteriosus Occlusion Device Trial: Initial and One-Year Results* (85), um ensaio multicêntrico em que se avaliou a aplicação do ADO em mais de 400 doentes de peso >5kg intervencionados entre 1999-2002 com evidência angiográfica ou ecocardiográfica de CAP. Em 45 o dispositivo não foi implantado pelo CA ser demasiado pequeno ou devido a elevada resistência pulmonar, pelo que a amostra final tinha 439 doentes. O menor diâmetro ductal tinha, em média, 2,6mm (0,9-11,2mm), sendo >4mm em 76 doentes; o comprimento ductal médio era de 7mm (1,5-35mm). ADO foi implantado com sucesso em 99% dos doentes, com um tempo médio de fluoroscopia baixo (7,1min), e com evidência angiográfica imediata de encerramento em 76% dos doentes. Taxas de oclusão completa de 89% e 99,7% foram documentadas 24h e 1 ano após o procedimento, respectivamente, embora o *follow-up* a 12 meses tenha sido realizado em apenas 370 dos doentes intervencionados. Os autores compararam a intervenção entre doentes com ductos >4mm e menores que esse diâmetro, não tendo observado diferenças nas taxas de encerramento, ocorrência de complicações nem no tempo de fluoroscopia, concluindo que o ADO se adapta eficazmente a diferentes tipos ductais, incluindo os de maiores dimensões, antes difíceis de abordar por via percutânea. A taxa de complicações foi baixa (dois casos de oclusão parcial da artéria pulmonar esquerda), e não ocorreram casos de obstrução aórtica significativa. Este estudo demonstrou a aplicabilidade clínica e o perfil de segurança e eficácia do ADO, características essenciais para que

ocorresse a sua aprovação pela FDA. Posteriormente, outros autores como Wang et al. (86) apresentaram os resultados da sua experiência com este dispositivo, tendo encontrado resultados sobreponíveis. Mais recentemente, outros autores continuam a documentar elevadas taxas de encerramento completo: 96% 24h após a implantação, e 98% ao fim de 1 e 6 meses de *follow-up*, quando aplicado a ductos >2mm (77).

Brunetti et al. (65) publicaram um grande estudo prospectivo multi-institucional em que avaliaram o encerramento percutâneo do CAP com diferentes dispositivos. Dos 359 participantes, em 161 foram usados *coils* de Gianturco, em 18 Flipper *coils*, e em 174 ADO. A maioria dos ductos tinha diâmetro ≤ 3 mm, com apenas 64 doentes a terem um ducto >3mm. *Coils* de Gianturco foram usados quase exclusivamente em ductos ≤ 3 mm, enquanto que os ADO foram usados em ductos de todos os tamanhos. Naqueles com ≤ 3 mm, *coils* de Gianturco foram implantados em 160 doentes, e ADO foram usados em 117 e, embora o tempo de fluoroscopia tenha sido significativamente menor no grupo intervencionado com *coils*, não se encontrou uma diferença significativa nas taxas de encerramento e de complicações. Como resultado, nestes ductos, os *coils* parecem ser vantajosos, devido também ao preço mais baixo. Além disso, ADO foi aplicado com sucesso e segurança a 18 crianças com menos de 6kg. Segundo este estudo, para encerrar canais >3mm, o ADO é o dispositivo mais adequado. Este trabalho é concordante com o de Arora et al. (87), que ao analisarem a implantação de diferentes dispositivos em 500 doentes com CAP, recomendaram a utilização de ADO em ductos ≥ 3 mm e de *coils* nos canais com diâmetro <3mm.

Relativamente às complicações, está descrito principalmente embolização, estenose da artéria pulmonar esquerda, protrusão na aorta e hemólise (61). Embora raras, podem ser graves, e necessitar de cirurgia para remover um dispositivo embolizado (88). Além disso, está descrita obstrução da artéria pulmonar esquerda, sobretudo em crianças pequenas (89). Segundo Polat et al. (90), hipoperfusão pulmonar esquerda 6 meses após a colocação de ADO ocorreu 36% de 47 doentes intervencionados, sobretudo em crianças sintomáticas de baixo peso com canais curtos. A protrusão aórtica do disco de retenção ocorre principalmente em crianças pequenas e doentes com ampola pequena ou ausente (84, 89). Efectivamente, o CA faz um ângulo agudo com a aorta, pelo que em determinados doentes, o disco de retenção perpendicular do ADO faz protrusão na aorta descendente. Tudo isto levou ao desenvolvimento do Amplatzer® Angled PDA Occluder (St. Jude Medical, St. Paul, MN) (figura 11), uma modificação do dispositivo *standard* em que o disco aórtico está angulado a 32° relativamente ao corpo cilíndrico e é côncavo em direcção à aorta, para se adaptar melhor à anatomia ductal, reduzindo a probabilidade de protrusão. Após demonstração

da sua eficácia em modelos animais (91), Masura et al. (92) realizaram o primeiro ensaio em humanos, tendo implantado com sucesso 9 doentes com diâmetro ductal mínimo $\geq 2\text{mm}$. Contudo, o dispositivo não se mostrou apropriado ao encerramento de canais pequenos ($\leq 1\text{mm}$) nem à oclusão de ductos moderados a grandes em crianças pequenas, além de ser mais difícil de implantar do que o dispositivo *standard* (92). Estudos adicionais são necessários para documentar a sua utilidade clínica.

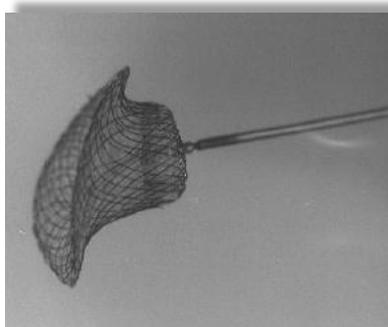


Figura 11: Amplatzer® Angled PDA Occluder (St. Jude Medical, St. Paul, MN).

AMPLATZER DUCT OCCLUDER II

Apesar do ADO apresentar altas taxas de oclusão numa ampla variedade de ductos e em vários grupos etários, apresenta algumas limitações: não se adapta adequadamente a ductos tubulares longos e angulados, pode fazer protrusão na aorta e requer um catéter de 5-7Fr, apenas podendo ser aplicado por via venosa.

O Amplatzer® Duct Occluder II (St. Jude Medical, St. Paul, MN) (ADOII) (figura 12) corresponde a uma nova geração de dispositivos desenvolvida para ultrapassar alguns dos inconvenientes do ADO, disponível para utilização na Europa desde 2008. É um dispositivo auto-expansível de nitinol com dois discos simétricos e uma cintura de conexão articulada. A cintura central adapta-se ao ducto e os discos repousam nas extremidades aórtica e pulmonar, adaptando-se a diferentes ângulos de inserção ductal pela capacidade de rodar em torno da porção central, o que possibilita seis planos de oclusão.



Figura 12: Amplatzer® Duct Occluder II (St. Jude Medical, St. Paul, MN).

O diâmetro da cintura central (E) varia entre 3-6mm e, para cada diâmetro, estão disponíveis dois comprimentos (F) (4-6mm); cada disco (G) é 6mm maior que o diâmetro da cintura central (figura 13).

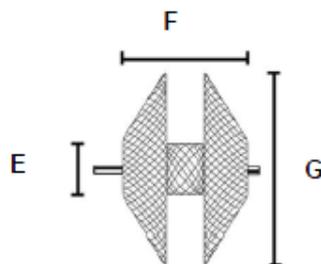


Figura 13: Dimensões do dispositivo
E - Diâmetro da cintura central
F - Comprimento
G - Diâmetro dos discos
(Amplatzer® Duct Occluder II: Instructions for Use - St. Jude Medical, St. Paul, MN).

A ausência de tecido de poliéster na porção central torna-o mais flexível, permitindo a utilização de um catéter de menor perfil (4-5Fr) (93). Como tal, pode ser implantado em crianças mais pequenas (94), apesar de não estar indicado em doentes com <6 meses e <6kg, bem como em doentes com canais de comprimento >12mm ou <3mm (*window-like*) e um diâmetro >5,5mm. Contrariamente ao ADO, pode ser implantado por via venosa ou arterial em virtude ao seu *design* simétrico. A cintura deve ficar justaposta à parede ductal, e os discos não devem fazer protrusão na aorta nem na artéria pulmonar, apresentando tensão equilibrada.

Os ductos tipo C são difíceis de abordar por via percutânea (12). Na ausência de constrição nas extremidades aórtica ou pulmonar, não há ponto de ancoragem para a colocação de *coils*, e o comprimento reduzido do ADO limita a sua utilização pelo risco de embolização (95). De facto, independentemente do dispositivo utilizado, são difíceis de abordar e estão associados a maior taxa de complicações (60). O ADOII demonstrou poder ser utilizado com eficácia e segurança numa ampla variedade de ductos, incluindo os tubulares (94, 95); efectivamente, pode alongar-se e, assim, adaptar-se à anatomia dos ductos longos, à custa de uma diminuição do diâmetro da cintura central, o que pode ser ultrapassado utilizando-se um dispositivo maior do que seria de esperar com base no diâmetro ductal (95). A flexibilidade do ADOII, associado ao aumento de 20-30% do CA durante a sístole, permite a utilização segura de um dispositivo sobredimensionado num ducto tubular longo (96). Contudo, esta

flexibilidade pode ser uma desvantagem em crianças pequenas com ductos longos: o dispositivo pode fazer protrusão no lúmen aórtico quando implantado por via arterial, uma vez que a posição do disco aórtico, neste caso o último a expandir, não é tão bem controlada quanto a do disco pulmonar. Como resultado, em determinados casos a via venosa parece ser vantajosa (96).

Gruenstein e Bass (97) aplicaram o ADOII a modelos caninos e os resultados demonstraram eficácia e segurança. Forsey et al. (94) avaliaram o dispositivo em 27 doentes e obtiveram excelentes resultados numa ampla variedade de ductos, principalmente tubulares. Em 2010, Thanopoulos et al. (98) publicaram os resultados da sua experiência com ADOII em 65 crianças com um diâmetro ductal menor médio de $3,6 \pm 1,3$ mm (0,5-5,5mm), em que 37 tinham ductos tipo A, 10 ductos tipo E, 7 tipo C, 6 tipo D e 5 tipo B. Foi implantado com sucesso em 62 doentes, incluindo 22 crianças de 2-10 meses com ductos largos (3,5-5mm na extremidade pulmonar). Encerramento angiográfico completo foi observado em 95% dos doentes e, 1 mês após a intervenção, os autores documentaram uma taxa de oclusão de 98% à custa de uma baixa taxa de complicações (3 casos de estenose ligeira da artéria pulmonar esquerda). Contudo, consideram existir um risco aumentado de obstrução aórtica e/ou pulmonar em crianças pequenas (≤ 6 kg) com ductos >4 mm e ampola ductal ausente ou reduzida, recomendando a utilização de dispositivos com discos de retenção menores. Estas indicações estão, na generalidade, de acordo com as recomendações do fabricante de não utilizar o ADOII em crianças com menos de 6kg, menos de 6 meses e com ductos com diâmetro $>5,5$ mm.

Recentemente, Venczelova et al. (93) publicaram a experiência do seu laboratório de hemodinâmica no encerramento do CAP. Intervencionaram 96 doentes (ADO em 44 e ADOII em 52), com comprimento e diâmetro ductal médios semelhantes. Em ambos os grupos o dispositivo foi implantado com sucesso, na ausência de embolização; contudo, em duas crianças do grupo ADOII, foi necessário substituir o dispositivo por um ADO devido a protrusão significativa na aorta descendente; segundo os autores, isto ocorreu no início da sua experiência com o novo dispositivo e deveu-se à utilização de um ADOII sobredimensionado após medição incorrecta do diâmetro ductal. A taxa de encerramento angiográfica imediata foi ligeiramente superior no grupo ADOII (78,85% vs. 61,36%), embora a diferença não seja estatisticamente significativa; ao fim de 24h, 1 e 6 meses de *follow-up*, as taxas de encerramento ductal são similares em ambos os grupos, com encerramento completo documentado na grande maioria dos doentes re-examinados. Ao analisarem os resultados, verificaram que o ADOII é útil no encerramento de diferentes tipos ductais, incluindo os tubulares

longos sem ampola aórtica, embora em CA tipo B e tubulares curtos em crianças pequenas com um diâmetro da aorta descendente <8mm preferam o ADO. Além disso, recomendam a via venosa em doentes com <15kg para minimizar o risco de protrusão aórtica.

As principais vantagens do ADOII em relação ao ADO são a presença de dois discos que rodam em torno da cintura central, permitindo a sua adaptação a diferentes ângulos de inserção ductal, facilitando a oclusão completa e reduzindo o risco de obstrução; capacidade de se adaptar a uma grande variedade de ductos, incluindo os tubulares; implantação com catéteres de menor perfil, permitindo a sua utilização em crianças mais pequenas e canais de menores dimensões (93).

AMPLATZER DUCT OCCLUDER II ADDITIONAL SIZES

Nos últimos anos, a abordagem endovascular generalizou-se como tratamento de eleição da maioria dos CA. Contudo, a aplicação da generalidade dos dispositivos não está recomendada em crianças com <6kg e <6 meses, e determinados tipos ductais constituem um desafio técnico, associando-se a menor sucesso e potencialmente mais complicações.

Efectivamente, apesar do ADO poder ser implantado com segurança a adolescentes e adultos (85, 89), a maioria dos autores concorda com a recomendação do fabricante de não o aplicar a crianças com <6kg. Apesar de complicações arteriais locais relacionadas com o catéter e obstrução aórtica ocorrerem em alguns doentes, a aplicação destes dispositivos em crianças pequenas sintomáticas, incluindo aquelas com um peso inferior ao recomendado, está documentado, com taxas de sucesso elevadas. Assim, segundo alguns autores, em centros experientes, o encerramento percutâneo do CAP em crianças sintomáticas com menos de 1 ano, ou com peso ≤ 10 kg, pode ser realizado de forma segura e eficaz (99, 100). Abadir et al. (101) avaliaram a utilização do ADO em 58 crianças sintomáticas com ≤ 6 kg intervencionadas em 9 centros franceses, para avaliar a sua eficácia e segurança nesta população. O diâmetro mínimo ductal tinha, na angiografia, 3,7mm. 27 doentes tinham ductos tipo A, 17 tipo C, com os outros tipos ductais a distribuírem-se pelos restantes doentes. Foi reportada uma taxa de sucesso de 89,7%, com uma taxa de oclusão de 100% 12 meses após o procedimento. A aplicação do dispositivo neste grupo de doentes associa-se, sobretudo, a risco aumentado de complicações arteriais locais, bem como obstrução aórtica. Os autores consideraram como factores preditivos de insucesso ductos tipo C, diâmetro ductal $\geq 3,7$ mm e uma relação diâmetro ductal menor por quilograma de peso corporal $>0,91$. Assim, segundo os autores, em

crianças com CAP sintomático com ≤ 6 kg, principalmente se estes factores estiverem presentes, a cirurgia deve ser considerada a primeira-linha de tratamento, apesar da abordagem percutânea poder ser realizada em doentes adequadamente seleccionados.

Apesar das limitações, o encerramento percutâneo como alternativa à cirurgia em RN prematuros refratários ao tratamento médico tem sido alvo de interesse crescente. Em 2007, Roberts et al. (102) publicaram uma série de ductos abordados por via endovascular em prematuros; após implantação de *coils* e de um ADO, concluíram que em crianças com $< 2,5$ kg este tratamento é tecnicamente possível, podendo vir a ser uma alternativa segura à cirurgia. Estes dados conduziram à miniaturização do ADOII para que possa ser aplicado em doentes com artérias pulmonar esquerda e aorta menores, tendo surgido um novo dispositivo - Amplatzer® Duct Occluder II Additional Sizes (St. Jude Medical, St. Paul, MN) (ADOIIAS) (figura 14).



Figura 14: Amplatzer® Duct Occluder II Additional Sizes (St. Jude Medical, St. Paul, MN).

É semelhante ao ADOII, com a diferença dos discos (A) terem apenas mais 1mm que o diâmetro da cintura central para minimizar as interações com os vasos adjacentes. Estão disponíveis três diâmetros (B) (3, 4, 5mm) e 2, 4 e 6mm de comprimento (C), podendo ser implantado com catéteres 4Fr (figura 15).

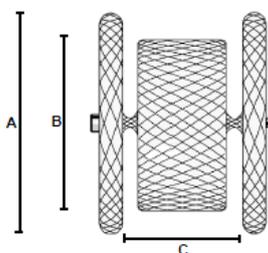


Figura 15: Dimensões do dispositivo
A - Diâmetro dos discos
B - Diâmetro da cintura central
C - Comprimento
(Amplatzer® Duct Occluder II Additional Sizes: Instructions for Use - St. Jude Medical, St. Paul, MN).

Apesar do fabricante considerar idade <6 meses e peso <6kg contra-indicações à sua utilização (além de estar contra-indicado em ductos com comprimento >8mm ou <3mm e um diâmetro >4mm), no início de 2011, Bass e Wilson (103) reportaram os resultados da aplicação deste dispositivo a modelos animais cujas características ductais mimetizavam aquelas dos RN prematuros humanos. Dos 8 animais intervencionados, com um peso compreendido entre 2300-2500g, 6 tinham ductos tipo C e 2 tipo E, com um diâmetro ductal entre 1,5-2,4mm e um comprimento de 3,9-8mm. Documentaram encerramento ductal completo e persistente, na ausência de obstrução aórtica ou pulmonar, considerando o ADOIIAS promissor em RN prematuros e crianças pequenas com ductos de dimensões reduzidas. Além disso, parece possível implantar o dispositivo apenas com recurso a ecocardiografia, levantando-se a hipótese deste procedimento poder ser realizado na cabeceira do doente. A primeira descrição da aplicação do ADOIIAS em crianças foi feita recentemente por Agnoletti et al. (104); 7 crianças com idade média de 1,5 anos e peso médio de 11,5kg foram implantadas. O menor diâmetro ductal variava entre 0,99-2,26mm, com um comprimento ductal entre 3-5,86mm, em ductos dos tipos A, C e D. Todos foram intervencionados com sucesso, na ausência de obstrução aórtica ou pulmonar; *shunt* residual imediato foi observado em apenas um doente. Com 2 meses de *follow-up*, foi documentado encerramento completo em todos os doentes, na ausência de obstrução vascular. Os autores consideram o ADOIIAS seguro e eficaz em crianças pequenas com ductos pequenos e moderados, referindo como principais vantagens a ausência de protrusão, capacidade de encerrar o CA sem exercer tensão significativa sobre os vasos adjacentes e o grau de eficácia em abolir o *shunt*.

O ADOIIAS pode, portanto, ser uma alternativa preferível aos *coils* e ADO *standard* no encerramento de ductos de dimensão mais reduzida, em crianças pequenas.

Apesar de promissor, a experiência com este dispositivo é ainda muito limitada, sendo necessários estudos com mais doentes e maior *follow-up*.

OUTROS DISPOSITIVOS

O CAP, além de mais prevalente, tende a ser maior em regiões de altitude elevada (19), sendo que nestes doentes, cujo diâmetro ductal é $>4\text{mm}$ num elevado número de casos, a cirurgia é frequentemente o tratamento mais adequado (21). Como nenhum dos dispositivos anteriores se mostrou perfeitamente adequado a estes doentes, foi desenvolvido o Nit-Occlud® PDA-R (*reverse*) (pfm Medical, Cologne, Germany) (figura 16A): semelhante ao ADO, é bastante flexível, adaptando-se à forma ductal individual, incluindo ductos de grande dimensão, o disco de retenção tem uma configuração reversa que melhora o posicionamento do dispositivo e minimiza o risco de embolização. É considerado seguro, eficaz e capaz de encerrar canais de grande dimensão. Recentemente, vários autores (21, 105, 106) documentaram encerramento completo em mais de 90% dos doentes intervencionados, na ausência de complicações importantes, considerando-o eficaz em doentes com $>10\text{kg}$ e com ductos entre 2-8mm de menor diâmetro (106). Apesar dos excelentes resultados, são necessários estudos adicionais para avaliar o seu verdadeiro valor em doentes que vivem muitos metros acima do nível do mar.

Ao longo dos anos foram desenvolvidos outros dispositivos, como o Sideris® Buttoned Device (Custom Medical Devices, Athens, Greece) (107) ou Gianturco-Grifka® Occlusion Device (Cook Cardiology, Bloomington, IN) (108), para encerramento ductal que, apesar de promissores, demonstraram não ser eficazes ou estar associados a complicações importantes, pelo que não entraram na prática clínica corrente.

Além disso, na literatura estão descritos casos de CA encerrados com dispositivos concebidos para a oclusão de outras estruturas vasculares, como o Amplatzer® Vascular Plug I, II (109) e IV (110) (St Jude Medical, St. Paul, MN). Em casos pontuais podem ser úteis, constituindo indicações *off-label*.

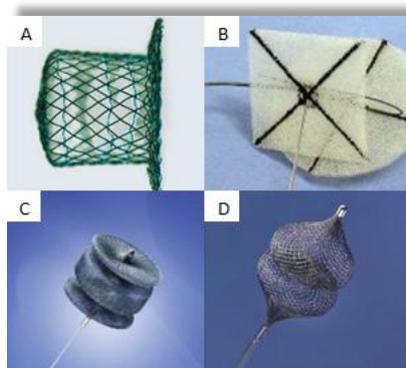


Figura 16: **A.** Nit-Occlud® PDA-R (pfm Medical, Cologne, Germany).
B. Sideris® Buttoned Device (Custom Medical Devices, Athens, Greece).
C. Amplatzer® Vascular Plug II (St. Jude Medical, St. Paul, MN).
D. Amplatzer® Vascular Plug IV (St. Jude Medical, St. Paul, MN).

CONCLUSÃO

O CAP é uma cardiopatia congénita comum, de gravidade variável.

Em RN prematuros com *shunt* significativo, embora uma elevada percentagem apresente encerramento espontâneo, o tratamento farmacológico assume-se como primeira linha, estando a cirurgia reservada aos casos refratários ou com contra-indicação.

Fora do período neonatal, incluindo adolescentes e adultos, a intervenção percutânea é o procedimento de eleição. Apesar das *guidelines* serem, em geral, precisas relativamente às indicações, a abordagem dos ductos "silenciosos" permanece controversa.

A variedade morfológica ductal implica a existência de diferentes dispositivos, estando os *coils* indicados para canais pequenos, e os dispositivos Amplatzer para canais de maior dimensão. Assim, para ductos com um diâmetro menor que 2-3mm recomenda-se a colocação de *coils*, preferencialmente com libertação controlada para reduzir o risco de embolização, enquanto que para ductos >3mm o ADO deve ser usado. O NOC demonstrou poder ser uma alternativa aos outros *coils* na maioria dos tipos ductais, especialmente os cónicos, podendo ser utilizado em ductos até 4-5mm de diâmetro. O ADOII demonstrou ser especialmente útil no encerramento de ductos tipo C, antes difíceis de abordar por via percutânea. ADOIIAS está a emergir como uma alternativa segura e eficaz de tratamento em crianças mais pequenas, incluindo RN prematuros, dado que se associa a menor risco de protrusão vascular que o ADOII. De facto, o avanço tecnológico levou ao desenvolvimento de dispositivos com um perfil cada vez menor, que permitem abordar ductos de dimensões reduzidas em crianças pequenas. A abordagem percutânea está a começar a generalizar-se a populações pediátricas cada vez mais jovens. Com efeito, a maioria dos doentes submetidos a encerramento percutâneo do CA tem alta hospitalar nas 24h pós-implantação.

Actualmente, a cardiologia de intervenção dispõe de um vasto leque de dispositivos que podem ser implantados com sucesso na maioria dos doentes, reduzindo a morbilidade e mortalidade associadas à cirurgia. Contudo, apesar dos inúmeros dispositivos disponíveis, cada doente com CA é único, pelo que as indicações relativamente ao uso de determinado dispositivo devem ser entendidas como orientações gerais e não como indicações absolutas.

ANEXO

CASO CLÍNICO

CASO CLÍNICO

Criança do sexo feminino com 11 meses de idade, de fenótipo normal, submetida a encerramento percutâneo de canal arterial patente, no serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de São João.

Antecedentes familiares e pessoais:

- Pais jovens e saudáveis;
- Gestação: 39 semanas, sem intercorrências;
- Parto de termo por cesariana, no dia 3 de Outubro de 2008, no Hospital Geral de Santo António:
 - Sem complicações;
 - Apgar 9/10;
 - Peso: 3000g;
 - Comprimento: 49cm.
- Plano Nacional de Vacinação actualizado.
- Introdução de diversificação alimentar por volta dos 6 meses de idade.

Nos primeiros dias de vida, por suspeita de ALTE [(*Acute Life-Threatening Event*) (episódio de hipotonia e palidez)], foi internada na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos e Neonatais. É detectado um sopro cardíaco, realizando-se ecocardiografia transtorácica (ETT) que demonstrou persistência do canal arterial. A criança foi orientada para a consulta de Cardiologia Pediátrica do Hospital de São João, sendo avaliada pela primeira vez aos 2 meses de idade, confirmando-se persistência do canal arterial, com um diâmetro mínimo estimado por ETT de 4/5mm.

Durante o seguimento, apresenta-se visivelmente emagrecida, com um ganho ponderal insatisfatório [4030g (P₅₋₁₀), 5700g (P₁₀), 6150g (P₁₀) e 6580g (P₁₀) aos 2, 5, 6 e 7 meses, respectivamente], infecções respiratórias frequentes e sinais de dificuldade respiratória, com taquipneia e tiragem subcostal permanentes. Na auscultação cardíaca mantém-se um sopro contínuo, em maquinaria, de predomínio na área infraclavicular esquerda e, na auscultação pulmonar, detectam-se sibilos dispersos bilateralmente. Sem organomegalias abdominais. A doente apresenta pulsos arteriais "saltões".

É programado cateterismo cardíaco para encerramento percutâneo do canal arterial quando atingir um peso aproximado de 7-8kg, pela provável necessidade de implantação de um dispositivo Amplatzer® (St. Jude Medical, St. Paul, MN).

Após consentimento informado assinado pelo pai, foi realizado cateterismo cardíaco no dia 29 de Setembro de 2009. A criança apresentava um peso corporal de 7800g (P₅₋₁₀) e 70cm de comprimento (P₁₀₋₂₅).

Na angiografia identificou-se um canal arterial de tipo E com 4mm de diâmetro mínimo, com *shunt* esquerdo-direito significativo, e objectivou-se uma pressão arterial pulmonar (PAP) de 54/37mmHg (PAP média de 46mmHg).

Implantação de um dispositivo Amplatzer® Duct Occluder (St. Jude Medical, St. Paul, MN), de 10x8mm, por via transvenosa femoral direita. O dispositivo foi implantado com sucesso, sem evidência angiográfica de *shunt* residual imediato, não se detectando gradiente na aorta descendente nem nos ramos arteriais pulmonares após a implantação. Não foram documentadas complicações associadas ao procedimento. Alta hospitalar 24h após a implantação.



Figura 1: Canal arterial patente antes da implantação do dispositivo percutâneo.
(Cortesia do Dr. Jorge Moreira, com permissão)

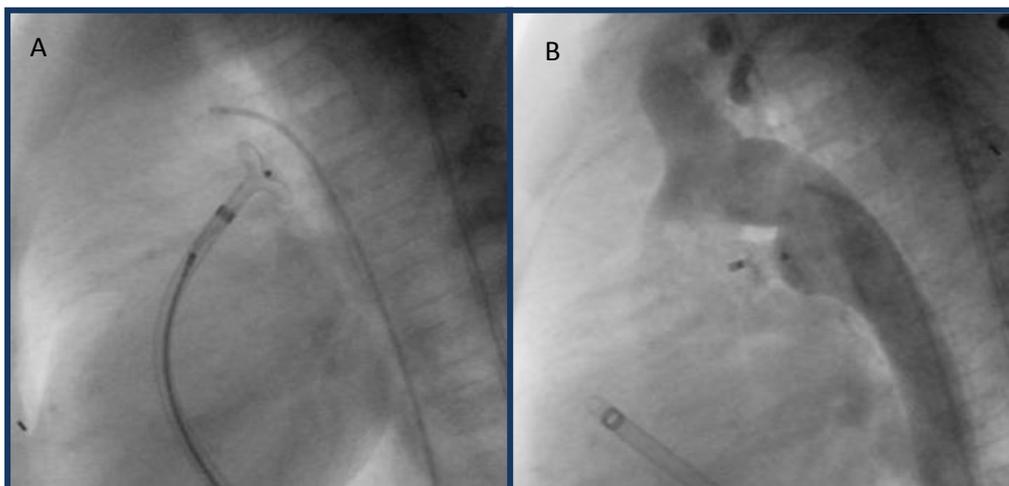


Figura 2: **A.** Expansão parcial do disco de retenção na ampola ductal, com dispositivo ainda inserido no sistema de libertação. **B.** Posição definitiva do dispositivo com oclusão completa do canal arterial. (Cortesia do Dr. Jorge Moreira, com permissão)

Follow-up ao mês 1 e 6 após o procedimento revela criança assintomática, com excelente estado geral e sem sinais de dificuldade respiratória. Ocorreu recuperação da curva ponderal, apresentando-se aos 6 meses de *follow-up* no P₂₅ de peso corporal (10150g). A auscultação cardíaca e pulmonar apresenta-se normal. Na ETT não se detecta *shunt* residual, existe um fluxo sanguíneo laminar nas artérias pulmonares esquerda e direita e na aorta descendente, e não se observa dilatação das câmaras cardíacas. A função ventricular é normal, não existindo sinais directos nem indirectos de hipertensão pulmonar.

A última revisão clínica, aos 12 meses pós-implantação, revela criança activa e assintomática, com bom estado geral, com um peso de 11580g (P₂₅₋₅₀) e 84cm de comprimento (P₂₅₋₅₀). Sem sinais de dificuldade respiratória, ao exame físico não se detectam sopros e os pulsos arteriais apresentam características normais. No ETT não se detecta *shunt* residual, e observa-se dispositivo bem posicionado, sem aceleração de fluxo na aorta torácica descendente nem nos ramos pulmonares.

Nova reavaliação clínica e ecocardiográfica programada para Setembro de 2012.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rudolph AM. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circulation Research*. 1985;57:811-821.
2. Rudolph AM. The Changes in the Circulation After Birth: Their Importance in Congenital Heart Disease. *Circulation*. 1970;41:343-359.
3. Heymann MA, Rudolph AM. Control of the ductus arteriosus. *Physiological Reviews*. 1975;55:62-78.
4. Clyman RI, Mauray F, Roman C, Rudolph AM. PGE₂ is a more potent vasodilator of the lamb ductus arteriosus than is either PGI₂ or 6 keto PGF₁alpha. *Prostaglandins*. 1978;16:259-264.
5. Coggins KG, Latour A, Nguyen MS, Audoly L, Coffman TM, Koller BH. Metabolism of PGE₂ by prostaglandin dehydrogenase is essential for remodeling the ductus arteriosus. *Nature Medicine*. 2002;8:91-92.
6. Bokenkamp R, DeRuiter MC, van Munsteren C, Gittenberger-de Groot AC. Insights into the Pathogenesis and Genetic Background of Patency of the Ductus Arteriosus. *Neonatology*. 2010;98:6-17.
7. Thébaud B, Michelakis ED, Wu XC, Moudgil R, Kuzyk M, Dyck JRB, et al. Oxygen-Sensitive Kv Channel Gene Transfer Confers Oxygen Responsiveness to Preterm Rabbit and Remodeled Human Ductus Arteriosus: Implications for Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Circulation*. 2004;110:1372-1379.
8. Thébaud B, Wu XC, Kajimoto H, Bonnet S, Hashimoto K, Michelakis ED, et al. Developmental Absence of the O₂ Sensitivity of L-Type Calcium Channels in Preterm Ductus Arteriosus Smooth Muscle Cells Impairs O₂ Constriction Contributing to Patent Ductus Arteriosus. *Pediatric Research*. 2008;63:176-181.
9. Clyman RI, Chan CY, Mauray F, Chen YK, Cox W, Seidner SR, et al. Permanent Anatomic Closure of the Ductus Arteriosus in Newborn Baboons: The Roles of Postnatal Constriction, Hypoxia and Gestation. *Pediatric Research*. 1999;45:19-29.
10. Gittenberger-de Groot AC, Strengers JL, Mentink M, Poelmann RE, Patterson DF. Histologic studies on normal and persistent ductus arteriosus in the dog. *Journal of the American College of Cardiology*. 1985;6:394-404.
11. Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nature Medicine*. 2010;16:75-82.
12. Krichenko A, Benson LN, Burrows P, Moes CA, McLaughlin P, Freedom RM. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *The American Journal of*

- Cardiology. 1989;63:877-880.
13. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital Heart Disease in 56,109 Births Incidence and Natural History. *Circulation*. 1971;43:323-332.
 14. Cassidy HD, Cassidy LA, Blackshear JL. Incidental Discovery of a Patent Ductus Arteriosus in Adults. *Journal of the American Board of Family Medicine*. 2009;22:214-218.
 15. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Neonates at a Birth Weight of 1000 Grams or Less. *Pediatrics*. 2006;117:1113-1121.
 16. Forsey JT, Elmasry OA, Martin RP. Patent arterial duct. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2009;10:4-17.
 17. Schneider DJ. The Patent Ductus Arteriosus in Term Infants, Children, and Adults. *Seminars in Perinatology*. 2012;36:146-153.
 18. Oster ME, Riehle-Colarusso T, Correa A. An Update on Cardiovascular Malformations in Congenital Rubella Syndrome. *Birth Defects Research (Part A)*. 2010;88:1-8.
 19. Penalzoza D, Arias-Stella J. The Heart and Pulmonary Circulation at High Altitude. Healthy Highlanders and Chronic Mountain Sickness. *Circulation*. 2007;115:1132-1146.
 20. Penalzoza D, Sime F, Ruiz L. Pulmonary Hemodynamics in Children Living at High Altitudes. *High Altitude Medicine & Biology*. 2008;9:199-207.
 21. Heath A, Lang N, Levi DS, Granja M, Villanueva J, Navarro J, et al. Transcatheter Closure of Large Patent Ductus Arteriosus at High Altitude with a Novel Nitinol Device. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2012;79:399-407.
 22. Chen WJ, Chen JJ, Lin SC, Hwang JJ, Lien WP. Detection of Cardiovascular Shunts by Transesophageal Echocardiography in Patients With Pulmonary Hypertension of Unexplained Cause. *Chest*. 1995;107:8-13.
 23. Bessinger FJ, Blieden LC, Edwards JE. Hypertensive pulmonary vascular disease associated with patent ductus arteriosus. Primary or secondary? *Circulation*. 1975;52:157-161.
 24. Campbell M. Natural History of Persistent Ductus Arteriosus. *British Heart Journal*. 1968;30:4-13.
 25. Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-year Incidence of Infective Endocarditis After Surgery for Congenital Heart Defect. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*. 1998;279:599-603.

26. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:e143-263.
27. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2010;31:2915-2957.
28. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk Factors for Chronic Lung Disease in the Surfactant Era: a North Carolina Population-based Study of Very Low Birth Weight Infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics*. 1999;104:1345-1350.
29. Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of Patent Ductus Arteriosus and Subsequent Therapy With Indomethacin on Cerebral Oxygenation in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2008;121:142-147.
30. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, et al. A Randomized, Controlled Trial of Very Early Prophylactic Ligation of the Ductus Arteriosus in Babies Who Weighed 1000 g or Less at Birth. *The New England Journal of Medicine*. 1989;320:1511-1516.
31. 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-e144.
32. Shyu KG, Lai LP, Lin SC, Chang H, Chen JJ. Diagnostic Accuracy of Transesophageal Echocardiography for Detecting Patent Ductus Arteriosus in Adolescents and Adults. *Chest*. 1995;108:1201-1205.
33. Didier D, Ratib O, Beghetti M, Oberhaensli I, Friedli B. Morphologic and Functional Evaluation of Congenital Heart Disease by Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1999;10:639-655.
34. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Yeh BM, Higgins CB. Cardiovascular Shunts: MR Imaging Evaluation. *RadioGraphics*. 2003;23:S181-S194.
35. Kawano T, Ishii M, Takagi J, Maeno Y, Eto G, Sugahara Y, et al. Three-

- Dimensional Helical Computed Tomographic Angiography in Neonates and Infants With Complex Congenital Heart Disease. *American Heart Journal*. 2000;139:654-660.
36. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the Ductus Arteriosus in Premature Infants by Inhibition of Prostaglandin Synthesis. *The New England Journal of Medicine*. 1976;295:530-533.
 37. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic Closure of Patent Ductus Arteriosus in the Premature Infant. *The New England Journal of Medicine*. 1976;295:526-529.
 38. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343:674-681.
 39. Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2005;10:177-184.
 40. McCarthy JS, Zies LG, Gelband H. Age-dependent closure of the patent ductus arteriosus by indomethacin. *Pediatrics*. 1978;62:706-712.
 41. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors Determining Reopening of the Ductus Arteriosus After Successful Clinical Closure With Indomethacin. *The Journal of Pediatrics*. 1995;127:466-471.
 42. Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *European Journal of Pediatrics*. 2005;164:135-140.
 43. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm and/or Low Birth Weight Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;4:CD003481.
 44. Rheinlaender C, Helfenstein D, Walch E, Berns M, Obladen M, Koehne P. Total serum bilirubin levels during cyclooxygenase inhibitor treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta paediatrica*. 2009;98:36-42.
 45. Gross RE, Hubbard JP. Surgical ligation of a patent ductus arteriosus: A report of first successful case. *The Journal of the American Medical Association*. 1939;112:729-731.
 46. Ghani SA, Hashim R. Surgical management of patent ductus arteriosus: A review of 413 cases. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*. 1989;34:33-36.
 47. Mavroudis C, Backer CL, Gevitz M. Forty-Six Years of Patent Ductus Arteriosus Division at Children's Memorial Hospital of Chicago: Standards for Comparison.

- Annals of Surgery. 1994;220:402-410.
48. Grunenfelder J, Bartram U, Van Praagh R, Bove KE, Bailey WW, Meyer RA, et al. The Large Window Ductus: A Surgical Trap. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1998;65:1790-1791.
 49. Cetta F, Deleon SY, Roughneen PT, Graham LC, Lichtenberg RC, Bell TJ, et al. Cost-Effectiveness of Transaxillary Muscle-Sparing Same-Day Operative Closure of Patent Ductus Arteriosus. *The American Journal of Cardiology*. 1997;79:1281-1282.
 50. Laborde F, Folliguet TA, Etienne PY, Carbognani D, Batisse A, Petrie J. Video-thoroscopic surgical interruption of patent ductus arteriosus. Routine experience in 332 pediatric cases. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 1997;11:1052-1055.
 51. Hines MH, Raines KH, Payne M, Covitz W, Cnota JF, Smith TE, et al. Video-Assisted Ductal Ligation in Premature Infants. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003;76:1417-1420.
 52. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early Surgical Ligation Versus a Conservative Approach for Management of Patent Ductus Arteriosus That Fails to Close after Indomethacin Treatment. *The Journal of Pediatrics*. 2010;157:381-387.
 53. Porstmann W, Wierny L, Warnke H. Closure of persistent ductus arteriosus without thoracotomy. *German Medical Monthly*. 1967;12:259-261.
 54. Wierny L, Plass R, Porstmann W. Transluminal Closure of Patent Ductus Arteriosus: Long-Term Results of 208 Cases Treated Without Thoracotomy. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 1986;9:279-285.
 55. Rashkind WJ, Cuaso CC. Transcatheter closure of a patent ductus arteriosus: successful use in a 3.5-kg infant. *Pediatric Cardiology*. 1979;1:3-7.
 56. Rashkind WJ, Mullins CE, Hellenbrand WE, Tait MA. Nonsurgical closure of patent ductus arteriosus: clinical application of the Rashkind PDA Occluder System. *Circulation*. 1987;75:583-592.
 57. Gray DT, Fyler DC, Walker AM, Weinstein MC, Chalmers TC. Clinical Outcomes and Costs of Transcatheter as Compared With Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus. The Patent Ductus Arteriosus Closure Comparative Study Group. *The New England Journal of Medicine*. 1993;329:1517-1523.
 58. Cambier PA, Kirby WC, Wortham DC, Moore JW. Percutaneous closure of the small (<2.5mm) patent ductus arteriosus using coil embolization. *The American Journal of Cardiology*. 1992;69:815-816.

59. Moore JW, George L, Kirkpatrick SE, Mathewson JW, Spicer RL, Uzark K, et al. Percutaneous closure of the small patent ductus arteriosus using occluding spring coils. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23:759-765.
60. Ghasemi A, Pandya S, Reddy SV, Turner DR, Du W, Navabi MA, et al. Trans-Catheter Closure of Patent Ductus Arteriosus - What Is the Best Device? *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010;76:687-695.
61. Moore JW, Levi DS, Moore SD, Schneider DJ, Berdjis F. Interventional Treatment of Patent Ductus Arteriosus in 2004. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2005;64:91-101.
62. Alwi M, Kang LM, Samion H, Latiff HA, Kandavel G, Zambahari R. Transcatheter Occlusion of Native Persistent Ductus Arteriosus Using Conventional Gianturco Coils. *The American Journal of Cardiology*. 1997;79:1430-1432.
63. Magee AG, Huggon IC, Seed PT, Qureshi SA, Tynan M. Transcatheter coil occlusion of the arterial duct: Results of the European Registry. *European Heart Journal*. 2001;22:1817-1821.
64. Wang JK, Liau CS, Huang JJ, Hsu KL, Lo PH, Hung JS, et al. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus Using Gianturco Coils in Adolescents and Adults. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2002;55:513-518.
65. Brunetti MA, Ringel R, Owada C, Coulson J, Jennings JM, Hoyer MH, et al. Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus: A Multiinstitutional Registry Comparing Multiple Devices. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010;76:696-702.
66. Grifka RG. Transcatheter Closure of the Patent Ductus Arteriosus. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2004;61:554-570.
67. Owada CY, Teitel DF, Moore P. Evaluation of Gianturco coils for closure of large (> or = 3.5 mm) patent ductus arteriosus. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30:1856-1862.
68. Shim D, Beekman III RH. Transcatheter Management of Patent Ductus Arteriosus. *Pediatric Cardiology*. 1998;19:67-71.
69. Shim D, Fedderly RT, Beekman III RH, Ludomirsky A, Young ML, Schork MA, et al. Follow-Up of Coil Occlusion of Patent Ductus Arteriosus. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28:207-211.
70. Berdjis F, Moore JW. Balloon Occlusion Delivery Technique for Closure of Patent Ductus Arteriosus. *American Heart Journal*. 1997;133:601-604.
71. Ing FF, Sommer RJ. The snare-assisted technique for transcatheter coil occlusion of moderate to large patent ductus arteriosus: immediate and intermediate results.

- Journal of the American College of Cardiology. 1999;33:1710-1718.
72. Hays MD, Hoyer MH, Glasow PF. New forceps delivery technique for coil occlusion of patent ductus arteriosus. *The American Journal of Cardiology*. 1996;77:209-211.
 73. Kuhn MA, Latson LA. Transcatheter Embolization Coil Closure of Patent Ductus Arteriosus-Modified Delivery for Enhanced Control During Coil Positioning. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*. 1995;36:288-290.
 74. Akagi T, Iemura M, Tananari Y, Ishii M, Yoshizawa S, Kato H. Simultaneous double or triple coil technique for closure of moderate sized (> or = 3.0 mm) patent ductus arteriosus. *Journal of Interventional Cardiology*. 2001;14:91-96.
 75. Fedderly RT, Beekman RH, Mosca RS, Bove EL, Lloyd TR. Comparison of hospital charges of patent ductus arteriosus by surgery and transcatheter coil occlusion. *The American Journal of Cardiology*. 1996;77:776-779.
 76. Uzun U, Dickinson D, Parsons J, Gibbs JL. Residual and recurrent shunts after implantation of Cook detachable duct occlusion coils. *Heart*. 1998;79:220-222.
 77. Saliba Z, El-rassi I, Helou D, Abou-Jaoudeh P, Chehab G, Daou L, et al. Development of catheter-based treatment of patent ductus arteriosus: A medium-sized centre experience. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2009;102:111-118.
 78. Galal MO, Bulbul Z, Fatani AE, Moor M, el-Oufi S, Solymar L, et al. Comparison between the safety profile and clinical results of the Cook detachable and Gianturco coils for transcatheter closure of patent ductus arteriosus in 272 patients. *Journal of Interventional Cardiology*. 2001;14:169-177.
 79. Celiker A, Aypar E, Karagoz T, Dilber E, Ceviz N. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with Nit-Occlud coils. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2005;65:569-576.
 80. Gamboa R, Mollón FP, Ríos-Méndez RE, Arroyo GM, Fogel A, Villa DM. Patent Ductus Arteriosus Closure Using a New Device: The Nit-Occlud Device. *Revista Española de Cardiología*. 2007;60:445-448.
 81. Masura J, Walsh KP, Thanopoulous B, Chan C, Bass J, Goussous Y, et al. Catheter Closure of Moderate- to Large-Sized Patent Ductus Arteriosus Using the New Amplatzer Duct Occluder: Immediate and Short-Term Results. *Journal of American College of Cardiology*. 1998;31:878-882.
 82. Thanopoulos B(D, Hakim FA, Hiari A, Goussous Y, Basta E, Zarayelyan AA, et al. Further Experience With Transcatheter Closure of the Patent Ductus Arteriosus Using the Amplatzer Duct Occluder. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35:1016-1021.

83. Faella HJ, Hijazi ZM. Closure of the Patent Ductus Arteriosus With the Amplatzer PDA Device: Immediate Results of the International Clinical Trial. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2000;51:50-54.
84. Bilkis AA, Alwi M, Hasri S, Haifa AL, Geetha K, Rehman MA, et al. The Amplatzer Duct Occluder: Experience in 209 Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37:258-261.
85. Pass RH, Hijazi Z, Hsu DT, Lewis V, Hellenbrand WE. Multicenter USA Amplatzer Patent Ductus Arteriosus Occlusion Device Trial: Initial and One-Year Results. *Journal of American College of Cardiology*. 2004;44:513-519.
86. Wang JK, Wu MH, Hwang JJ, Chiang FT, Lin MT, Lue HC. Transcatheter Closure of Moderate to Large Patent Ductus Arteriosus With the Amplatzer Duct Occluder. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2007;69:572-578.
87. Arora R, Sengupta PP, Thakur AK, Mehta V, Trehan V. Device Closure of Patent Ductus Arteriosus. *Journal of Interventional Cardiology*. 2003;16:385-391.
88. Amanullah MM, Siddiqui MT, Khan MZ, Atiq MA. Surgical Rescue of Embolized Amplatzer Devices. *Journal of Cardiac Surgery*. 2011;26:254-258.
89. Masura J, Tittel P, Gavora P, Podnar T. Long-term outcome of transcatheter patent ductus arteriosus closure using Amplatzer duct occluders. *American Heart Journal*. 2006;151:755.e7-755.e10.
90. Polat TB, Celebi A, Hacimahmutoglu S, Akdeniz C, Erdem A, Firat F. Lung Perfusion Studies After Transcatheter Closure of Persistent Ductus Arteriosus With the Amplatzer Duct Occluder. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010;76:418-424.
91. Kong H, Gu X, Bass JL, Titus J, Urness M, Kim TH, et al. Experimental Evaluation of a Modified Amplatzer Duct Occluder. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2001;53:571-576.
92. Masura J, Gavora P, Podnar T. Transcatheter Occlusion of Patent Ductus Arteriosus Using a New Angled Amplatzer Duct Occluder: Initial Clinical Experience. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2003;58:261-267.
93. Venczelova Z, Tittel P, Masura J. The new Amplatzer duct occluder II: when is its use advantageous? *Cardiology in the Young*. 2011;21:495-504.
94. Forsey J, Kenny D, Morgan G, Hayes A, Turner M, Tometzki A, et al. Early Clinical Experience With the New Amplatzer Ductal Occluder II for Closure of the Persistent Arterial Duct. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2009;74:615-623.
95. Morgan G, Tometzki AJ, Martin RP. Transcatheter Closure of Long Tubular Patent Arterial Ducts: The Amplatzer Duct Occluder II - A New and Valuable Tool.

- Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2009;73:576-580.
96. Saliba Z, El-Rassi I, Abi-Warde MT, Chehab G, Daou L, Khater D, et al. The Amplatzer Duct Occluder II: A New Device for Percutaneous Ductus Arteriosus Closure. *Journal of Interventional Cardiology*. 2009;22:496-502.
 97. Gruenstein DH, Bass JL. Experimental Evaluation of a New Articulated Amplatzer Ductal Occluder Device Without Fabric. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2009;74:482-487.
 98. Thanopoulos B, Eleftherakis N, Tzannos K, Stefanadis C, Giannopoulos A. Further Experience With Catheter Closure of Patent Ductus Arteriosus Using the New Amplatzer Duct Occluder in Children. *The American Journal of Cardiology*. 2010;105:1005-1009.
 99. Butera G, De Rosa G, Chessa M, Piazza L, Delogu A, Frigiola A, et al. Transcatheter closure of persistent ductus arteriosus with the Amplatzer duct occluder in very young symptomatic children. *Heart*. 2004;90:1467-1470.
 100. Parra-Bravo R, Cruz-Ramírez A, Rebolledo-Pineda V, Robles-Cervantes J, Chávez-Fernández A, Beirana-Palencia L, et al. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus Using the Amplatzer Duct Occluder in Infants Under 1 Year of Age. *Revista Española de Cardiología*. 2009;62:867-874.
 101. Abadir S, Boudjemline Y, Rey C, Petit J, Sassolas F, Acar P, et al. Significant persistent ductus arteriosus in infants less or equal to 6 kg: Percutaneous closure or surgery? *Archives of Cardiovascular Disease*. 2009;102:533-540.
 102. Roberts P, Adwani S, Archer N, Wilson N. Catheter closure of the arterial duct in preterm infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. 2007;92:F248-F250.
 103. Bass JL, Wilson N. Transcatheter Occlusion of the Patent Ductus Arteriosus in Infants - Experimental Testing of a New Amplatzer Device. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2011 [Epub ahead of print].
 104. Agnoletti G, Marini D, Villar AM, Bordese R, Gabbarini F. Closure of the Patent Ductus Arteriosus with the New Duct Occluder II Additional Sizes Device. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2012 doi: 10.1002/ccd.23477 [Epub ahead of print].
 105. Peirone A, Diaz J, Contreras A, Banille E, Cabrera M, Spillmann A, et al. Percutaneous Closure of the Patent Ductus Arteriosus Using the Nit-Occlud PDA-R (Reverse) Device: Initial Experience Reporting Immediate and Short-Term Results. *The Journal of Invasive Cardiology*. 2011;23:513-516.
 106. Freudenthal FP, Heath A, Villanueva J, Mendes J, Vicente X, von Alvensleben I, et al. Chronic hypobaric hypoxia, patent arterial duct and a new interventional

technique to close it. *Cardiology in the Young*. 2012;22:128-135.

107. Sideris EB, Rao PS, Zamora R. The Sideris buttoned devices for transcatheter closure of patent ductus arteriosus. *Journal of Interventional Cardiology*. 2001;14:239-246.
108. Ebeid MR, Gaymes CH, Smith JC, Braden DS, Joransen JA. Gianturco-Grifka vascular occlusion device for closure of patent ductus arteriosus. *The American Journal of Cardiology*. 2001;87:657-660.
109. Schwartz M, Glatz AC, Rome JJ, Gillespie MJ. The Amplatzer Vascular Plug and Amplatzer Vascular Plug II for Vascular Occlusion Procedures in 50 Patients With Congenital Cardiovascular Disease. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010;76:411-417.
110. Prsa M, Ewert P. Transcatheter Closure of a Patent Ductus Arteriosus in a Preterm Infant with an Amplatzer Vascular Plug IV Device. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2011;77:108-111.