

# CONSTRIÇÃO DUCTAL FETAL

Carolina Weiss Barbisan  
Stefano Busato  
Paulo Zielinsky

## UNITERMOS

HIPERTENSÃO PULMONAR/prevenção e controle; RECÉM-NASCIDO.

## KEYWORDS

*HYPERTENSION, PULMONARY/prevention & control; INFANT, NEWBORN.*

## SUMÁRIO

A constrição do ducto arterioso fetal é uma condição que pode comprometer o bem estar fetal e neonatal, representado pela hipertensão pulmonar persistente do neonato. Seu diagnóstico é através da ecocardiografia-Doppler fetal e a correção de suas causas são fundamentais para uma gestação fisiológica.

## SUMMARY

*The constriction of the fetal ductus arteriosus is a condition that can compromise fetal and neonatal well-being, represented by persistent pulmonary hypertension of the newborn. Its diagnosis by fetal Doppler echocardiography and the correction of underlying causes are fundamental to physiological pregnancy.*

## DUCTO ARTERIOSO

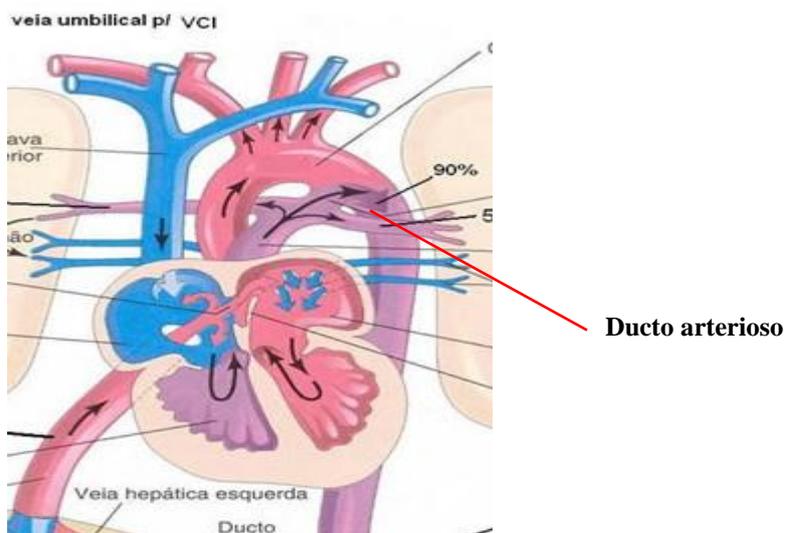
O ducto arterioso é uma estrutura predominantemente muscular que se origina a partir da porção distal do sexto arco aórtico esquerdo, exercendo uma função primordial na circulação fetal. Sua camada muscular possui orientação circunferencial, principalmente a porção mais externa, o que facilita e torna efetiva sua constrição.<sup>1</sup>

No plano aórtico-pulmonar, cerca de 80% do sangue ejetado pelo ventrículo direito na artéria pulmonar passa pelo ducto arterioso, dirigindo-se assim para a aorta descendente (75ml/min) e conseqüentemente misturando-se com o sangue proveniente do ventrículo esquerdo. Devido à alta resistência pulmonar, somente 20% do débito ventricular direito (15ml/min) é recebido

pelos pulmões. Cerca de 40-50% do sangue da aorta descendente passa pelas artérias umbilicais e retorna à placenta para ser efetuada a hematose. O restante do sangue vai suprir as vísceras e a metade inferior do corpo. (Figura 1)

Durante o período neonatal imediato, com a cessação da circulação placentária e diminuição da resistência vascular pulmonar ocorre um fechamento gradual do ducto arterioso, processo que se completa em 10 a 15 horas após o nascimento. O fechamento funcional do ducto arterioso é iniciado a partir de um mecanismo induzido pela maior concentração de oxigênio no sangue. Esse mecanismo, embora mediado por prostaglandinas e endotelinas, é intrínseco às células musculares lisas. Caracteriza-se por ser um evento potencialmente reversível em 8 a 72 horas após o nascimento, secundário à constrição muscular. Seguindo-se a esse evento, há um remodelamento da parede vascular, com formação neointimal causada por proliferação e migração das células musculares lisas da camada média para o subendotélio. Este parece ser o evento final de um processo que se inicia no segundo trimestre de gestação, a partir do acúmulo de glicosaminoglicanos na região subendotelial. Após esse período, ocorre a oclusão permanente caracterizada pela formação do ligamento arterioso.

O aparecimento de sinais de constrição ductal ainda no período fetal pode ser um achado meramente ecocardiográfico sem repercussão relevante no bem estar fetal, entretanto, quando grave, pode ser responsável por casos de insuficiência cardíaca, hidropsia severa, hipertensão pulmonar neonatal e até mesmo morte intra-uterina.<sup>2</sup>



**Figura 1 - Diagrama do coração fetal**

## FATORES CONSTRITORES E RELAXANTES

Por possuir uma camada muscular predominante, seu tônus sofre influência multifatorial. Os fatores relaxantes incluem as prostaglandinas, o óxido nítrico e a bradicinina. Os fatores constritores do ducto arterioso são o oxigênio, a bradicinina em doses altas e o sistema nervoso simpático e parassimpático.<sup>3</sup> A resposta vasoconstritora é dose-dependente a vários neurotransmissores, como a acetilcolina, a histamina, a serotonina e as catecolaminas. Além disso, com o aumento da idade gestacional, o ducto arterioso torna-se menos sensível aos efeitos dilatadores e mais sensível aos fatores constritores.

A produção de PG deve-se à presença de duas enzimas que atuam em estados diferenciados, a ciclooxigenase-1 (COX-1), que é constitutivamente expressa, e a ciclooxigenase-2 (COX-2), cuja produção é induzida localmente durante processos inflamatórios. As prostaglandinas foram extensamente estudadas e são comprovadamente potentes dilatadores do ducto arterioso.

Em relação às substâncias constritoras sobre o ducto arterioso, a indometacina, um inibidor das ciclooxigenases usado para tratamento de trabalho de parto prematuro (TPP), é uma das mais estudadas. A constrição ductal pode ocorrer nas primeiras horas após seu uso e a ação da droga pode perdurar por semanas. Portanto, a ausência de sinais de constrição ductal após 24 a 72 horas do uso de indometacina não exclui o diagnóstico. A sensibilidade ductal em relação à indometacina aumenta com o aumento da idade gestacional, ocorrendo em 5 a 10% dos fetos com menos de 27 semanas, podendo chegar em 100% acima da 34ª semana de gestação. Além da indometacina, estudos relacionam o uso de diversos anti-inflamatórios não esteróides como nimesulida,<sup>6</sup> diclofenaco, aspirina, metamizol, ibuprofeno, entre outros, como agentes potencialmente causadores de constrição do ducto arterioso. Inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, como o rofecoxib,<sup>7</sup> também têm mostrado efeito constritivo sobre o ducto arterioso de fetos de ratos e ovelhas. O sulindaco, outra droga inibidora das prostaglandinas usada no tratamento do TPP, também demonstrou efeito constritivo sobre o ducto arterioso, porém mais leve e transitório comparado à indometacina.

Os glicocorticóides também apresentam efeito sobre a patência do ducto arterioso. Entretanto, o mecanismo fisiopatológico causador da alteração no tônus ductal não parece ser o mesmo. Hassid demonstrou que ocorre aparente redução na sensibilidade do ducto arterioso à prostaglandina E<sub>2</sub> que pode ser provocada pela inibição da liberação enzimática de ácido aracdônico proveniente dos fosfolipídeos, um passo na síntese de prostaglandinas que precede a ciclooxigenase.<sup>7</sup>

Finalmente, a partir do conhecimento do efeito anti-inflamatório de várias substâncias de uso comum durante a gestação e da presença de uma

quantidade relevante de diagnósticos de constrição ductal idiopática, estudou-se o efeito de substâncias ricas em polifenóis como o chá verde, o chimarrão e o suco de uva sobre o ducto arterioso fetal. Esses estudos demonstraram associação entre o consumo excessivo dessas bebidas e o aparecimento de sinais ecocardiográficos e anátomo-patológicos de constrição ductal.<sup>4,8</sup> A interrupção da ingesta de tais alimentos é capaz de reverter a constrição prematura do ducto.<sup>5</sup>

### **ASPECTOS CLÍNICOS**

Desde o final da década de 70, especula-se que a constrição ductal fetal está relacionada com aumento da camada muscular das artérias pulmonares e consequentemente aumento da resistência vascular pulmonar no período fetal. Naquela época já se postulava um possível mecanismo patogênico da constrição do ducto arterioso no desenvolvimento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Atualmente, a partir de estudos experimentais, sabe-se que a constrição prematura do canal arterial provoca repercussões hemodinâmicas que podem estar associadas à vasoconstrição das arteríolas pulmonares e à hipertensão pulmonar, se tornando no modelo experimental de hipertensão pulmonar fetal e neonatal mais frequentemente utilizado na grande maioria dos estudos que visam aumentar o conhecimento clínico e terapêutico dessa patologia. A maior resistência no canal arterial provoca turbilhonamento do fluxo sanguíneo, evidenciado pelo aumento das velocidades sistólica e diastólica de fluxo e diminuição do índice de pulsatilidade ductal. Como consequência, ocorre dilatação do tronco da artéria pulmonar, do ventrículo e do átrio direito, além de insuficiência tricúspide e pulmonar com disfunção sistólica e diastólica do ventrículo direito. Clinicamente, o feto pode ser assintomático ou até mesmo apresentar sinais de insuficiência cardíaca, hidropisia e morte fetal.

### **DIAGNÓSTICO**

A utilização de técnicas ecocardiográficas permitiu que o diagnóstico de constrição ductal, anteriormente possível apenas em necrópsias, fosse feito ainda no período pré-natal. A aferição do fluxo pelo ducto arterioso através da técnica Doppler ecocardiográfica permitiu a monitorização dos fetos com risco de desenvolvimento de constrição prematura do canal arterial e a intervenção precoce quando necessária. (Figura 2)

Como critério diagnóstico de constrição ductal considera-se a presença, ao Doppler colorido, de fluxo turbulento no canal arterial com velocidade sistólica máxima maior que 1,4 m/s, velocidade diastólica máxima maior que 0,3 m/s e/ou índice de pulsatilidade menor que 1,9.<sup>9</sup> Nos pacientes apresentando

oclusão total do ducto arterioso, considera-se diagnóstico a ausência de fluxo transductal.

Com o aumento da pós-carga secundário à constrição ductal, o coração fetal responde, inicialmente, com crescimento proliferativo e, com o passar do tempo, a hiperplasia é substituída por apoptose e resposta hipertrófica. Estudos prévios demonstraram que as funções sistólica e diastólica do ventrículo direito se encontram alteradas nos fetos com constrição ductal evidenciadas por diminuição da relação E/A, por aumento do índice Tei e por diminuição da fração de encurtamento.<sup>9</sup>

Quanto ao comprometimento hemodinâmico, considera-se leve na evidência de regurgitação leve da valva tricúspide e/ou pulmonar, sem dilatação das cavidades; moderado na presença de regurgitação valvar tricúspide com dilatação das cavidades sem hipertrofia e/ou disfunção contrátil do ventrículo direito, e grave, na presença de regurgitação valvar tricúspide ou pulmonar importante, atresia pulmonar funcional, dilatação das cavidades associada à hipertrofia ventricular direita e/ou alteração da função contrátil do ventrículo direito. Também foi classificado como grave na presença de oclusão total do ducto arterioso, hidropisia fetal e, alternativamente, a presença de um índice de pulsatilidade menor do que 1, associado à qualquer repercussão hemodinâmica.<sup>9</sup>



**Figura 2 - Imagem ecocardiográfica demonstrando constrição do ducto arterioso fetal.**

## **TRATAMENTO**

Devido ao efeito constritivo sobre o ducto arterioso ser predominantemente dose-dependente,<sup>10</sup> é comum o desaparecimento das alterações hemodinâmicas após a suspensão das substâncias causadoras sem o desenvolvimento de disfunção cardíaca fetal ou neonatal.<sup>11</sup> Até mesmo na evidência de constrição ductal grave após o uso de drogas inibidoras das

prostaglandinas, a suspensão da medicação pode demonstrar reversão das velocidades sistólica e diastólica dentro de 24 horas com posterior melhora das alterações hemodinâmicas. Nos casos de constrição ductal por uso materno de substâncias ricas em polifenóis, a reversão completa dos sinais ecocardiográficos de constrição ocorre em média 2 semanas após a suspensão do uso de tais substâncias.<sup>5</sup> Em alguns casos mais graves, porém, pode haver a necessidade de interrupção da gestação com medidas de ressuscitação cardiopulmonar ao nascimento. Embora ainda não esteja definida a relação entre a duração do quadro pré-natal de constrição ductal e a prevalência e gravidade da hipertensão pulmonar neonatal, o ideal é que seja a menor possível. Assim, o momento da interrupção da gestação levará em conta a maturidade pulmonar fetal, a severidade das manifestações de constrição ductal e a presença, ou não, de características progressivas em sua evolução.<sup>11</sup>

No período neonatal imediato, o fechamento fisiológico do ducto associado às modificações hemodinâmicas próprias dessa fase, permitem que sejam normalizadas as alterações cardio-circulatórias secundárias ao aumento da pós-carga ventricular direita. Entretanto, como já referido, o aumento prolongado da pressão ventricular direita pode, ao ser transferido aos pulmões, causar uma vasoconstrição arteriolar pulmonar reativa com a instalação de um quadro de hipertensão arterial pulmonar que vai exigir tratamento intensivo.<sup>5</sup>

Sabendo-se que a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) sem anormalidades cardíacas estruturais ocorre em aproximadamente 1/1000 nascidos vivos, e que, dentre esses, aproximadamente 23% dos casos não têm etiologia definida, acredita-se que alguma parcela desses casos se deva à constrição do ductus arteriosus não diagnosticada no período fetal.<sup>5</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, et al. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation*. 1996 Sep 1;94(5):1068-73.
2. Luchese S, Mânica JL, Zielinsky P. Intrauterine ductus arteriosus constriction: analysis of a historic cohort of 20 cases. *Arq Bras Cardiol*. 2003 Oct;81(4):405-10, 399-404.
3. Gao Y, Raj JU. Regulation of the Pulmonary Circulation in the Fetus and Newborn. *Physiol Rev*. 2010 Oct;90(4):1291-335.
4. Zielinsky P, Manica JL, Piccoli AL Jr, et al. Fetal ductal constriction caused by maternal ingestion of green tea in late pregnancy: an experimental study. *Prenat Diagn*. 2012 Oct;32(10):921-6.
5. Zielinsky P, Piccoli AL Jr, Manica JL, et al. Reversal of fetal ductal constriction after maternal restriction of polyphenol-rich foods: an open clinical trial. *J Perinatol*. 2012 Aug;32(8):574-9.
6. Paladini D, Marasini M, Volpe P. Severe ductal constriction in the third-trimester fetus following maternal self-medication with nimesulide. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Apr;25(4):357-61.
7. Toyoshima K, Takeda A, Imamura S, et al. Constriction of the ductus arteriosus by selective inhibition of cyclooxygenase-1 and -2 in near-term and preterm fetal rats. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2006 Mar;79(1-2):34-42.
8. Momma K, Nishihara S, Ota Y. Constriction of the fetal ductus arteriosus by glucocorticoid hormones. *Pediatr Res*. 1981 Jan;15(1):19-21.

9. Huhta JC, Moise KJ, Fisher DJ, et al. Detection and quantitation of constriction of the fetal ductus arteriosus by Doppler echocardiography. *Circulation*. 1987 Feb;75(2):406-12.
10. Momma K, Hagiwara H, Konishi T. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs: study of additional 34 drugs. *Prostaglandins*. 1984 Oct;28(4):527-36.
11. Moise KJ Jr, Huhta JC, Sharif DS, et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med*. 1988 Aug 11;319(6):327-31.