

PAPEL DA PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL EM PREMATUROS NO RESULTADO A LONGO PRAZO

Role of patent ductus arteriosus in preterms in long-term outcome.

Veldhuis MS, Dix LML, Breur JMPJ, de Vries WB, Koopman C, Eijsermans MJC, Swanenburg de Veye HFN, Molenschot MC, Lemmers PMA, van Bel F, Vijlbrief DC. Early Hum Dev. 2024 Mar;190:105953. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2024.105953. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38330542 **Artigo Gratis!**

Apresentação: Ana Luiza Espinoza Resende (R5 NEONATOLOGIA/HMIB/SES/DF)

Coordenação: Marta David Rocha de Moura

www.paulomargotto.com.br

Brasília, 17 de fevereiro de 2025



Consultem REPETIÇÃO DE CICLOS, 2025!





Introdução

- **Persistência do canal arterial (PCA) com repercussão hemodinâmica** afeta quase a metade dos prematuros nascidos com <28 semanas;
- Atualmente a conduta expectante em relação ao fechamento do canal é uma prática cada vez mais comum, o que pode acarretar em uma “atraso” no fechamento cirúrgico;
- Entretanto existe pouco conhecimento sobre as consequências da permeabilidade prolongada de uma PCA com repercussão sobre o desenvolvimento cerebral ;



Introdução

- O **objetivo** do estudo foi **avaliar o neurodesenvolvimento e a oxigenação cerebral** em uma coorte de prematuros extremos **com PCA com e sem repercussão hemodinâmica**;
- Uma vez que déficits mais sutis na cognição e o funcionamento motor tornam-se mais aparentes na idade escolar, foi avaliado neste estudo o neurodesenvolvimento aos **5 anos de idade** .



Desenho do estudo

- Foram incluídos no estudo bebês nascidos com menos de 28 semanas de 2008 a 2010, que realizaram ecocardiograma de rotina (n=78)
- Antes do ecocardiograma foi avaliado a saturação regional de oxigênio cerebral;
- Aos 5 anos foram avaliados resultados do neurodesenvolvimento usando a Movement Assessment Battery for Children 2ª edição holandesa para habilidades motoras e Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence 3ª edição holandesa para cognição.



Diagnóstico de PCA

- Três estudos ecocardiográficos de rotina exames foram realizados no segundo, quarto e sexto dia após nascimento;
- O diagnóstico de PCA com repercussão foi baseado no diâmetro ductal $> 1,4$ mm/kg, e pelo menos 2 dos seguintes parâmetros:
 - a) padrão de fluxo ductal crescente ou pulsátil;
 - b) fluxo final na artéria pulmonar $> 0,2$ m/s;
 - c) relação entre átrio esquerdo e raiz aórtica $> 1,4$ mm



Diagnóstico de PCA

- Quando houve fechamento ductal espontâneo durante a primeira semana ou quando o ducto patente não atendeu aos critérios durante este período, foi classificado como PCA sem repercussão;
- A decisão de tratamento foi tomada pelo neonatologista baseado nas diretrizes do hospital.
- Na época do estudo, o tratamento inicial foi indometacina (3 doses intravenosas de 0,2 mg/kg a cada 12h;
- No máximo foram ministrados 3 ciclos de tratamento quando o ducto parecia responsivo, mas ainda não estava totalmente fechado.



Diagnóstico de PCA

- Ligadura cirúrgica foi indicada quando a Indometacina foi contra indicada ou quando a intervenção farmacológica falhou;
- Foi registrado a idade pós-natal no momento do diagnóstico até o fechamento;



Resultado do neurodesenvolvimento a longo prazo

- O resultado do neurodesenvolvimento foi avaliado aos 5 anos de idade, conforme parte do cuidado padrão seguimento de follow up;
- O desempenho motor foi avaliado com o Movement Assessment Battery for Children 2ª edição holandesa por um fisioterapeuta pediátrico;
- O M-ABC(2)-NL consiste de oito itens de pontuação avaliando três domínios diferentes: manual (3 itens), mirar e pegar (2 itens) e equilíbrio (3 itens), de qual uma pontuação total do teste é calculada.



Resultado do neurodesenvolvimento a longo prazo

- Com base em pontuações percentuais (PS) da pontuação total do teste, três categorias diferentes podem ser distinguidas: função motora normal ($PS > 16$), comprometimento motor limítrofe ($6 \leq PS \leq 16$) e comprometimento motor significativo ($PS < 6$).
- A última categoria foi definida como resultado motor ruim em nosso estudo.

Table 1

Clinical characteristics of the included patients.

	NohsPDA <i>n</i> = 32	hsPDA <i>n</i> = 34	<i>p</i> value
Male gender, <i>n</i> (%)	18 (56)	23 (68)	0.34
Gestational age (weeks), mean ± SD	26.9 ± 0.8	26.4 ± 1.0	0.03
Birth weight (g), mean ± SD	955 ± 139	900 ± 203	0.10
Apgar 5 min, median [range]	8 [5–10]	8 [3–9]	0.32
Completed course of antenatal corticosteroids, <i>n</i> (%)	29 (91)	28 (82)	0.48
PLDcort, <i>n</i> (%)	5 (16)	9 (27)	0.28
Sepsis early- and late-onset, <i>n</i> (%)	10 (31)	14 (41)	0.40
Severe PIVH, <i>n</i> (%)	1 (3)	6 (18)	0.05
Inotropic support, <i>n</i> (%)	15 (47)	20 (59)	0.33
rScO ₂ (%), mean ± SD	62.8 ± 7.0	58.2 ± 7.8	0.01
PNA at diagnosis (days), median [range]	–	3 [1–10]	
Courses of indomethacin, median [range]	–	2 [0–3]	
Surgical ligation, <i>n</i> (%)	–	10 (29)	
Duration (days) of hsPDA until closure, median [range]	–	3.5 [0–9]	
PNA at closure (days), median [range]	–	8 [2–14]	

PNA, postnatal age; PLDcort, preterm lung disease needing treatment with corticosteroids; rScO₂, regional cerebral oxygen saturation; severe PIVH, periventricular-intraventricular hemorrhage grade 3 or grade 4 according to Papile.

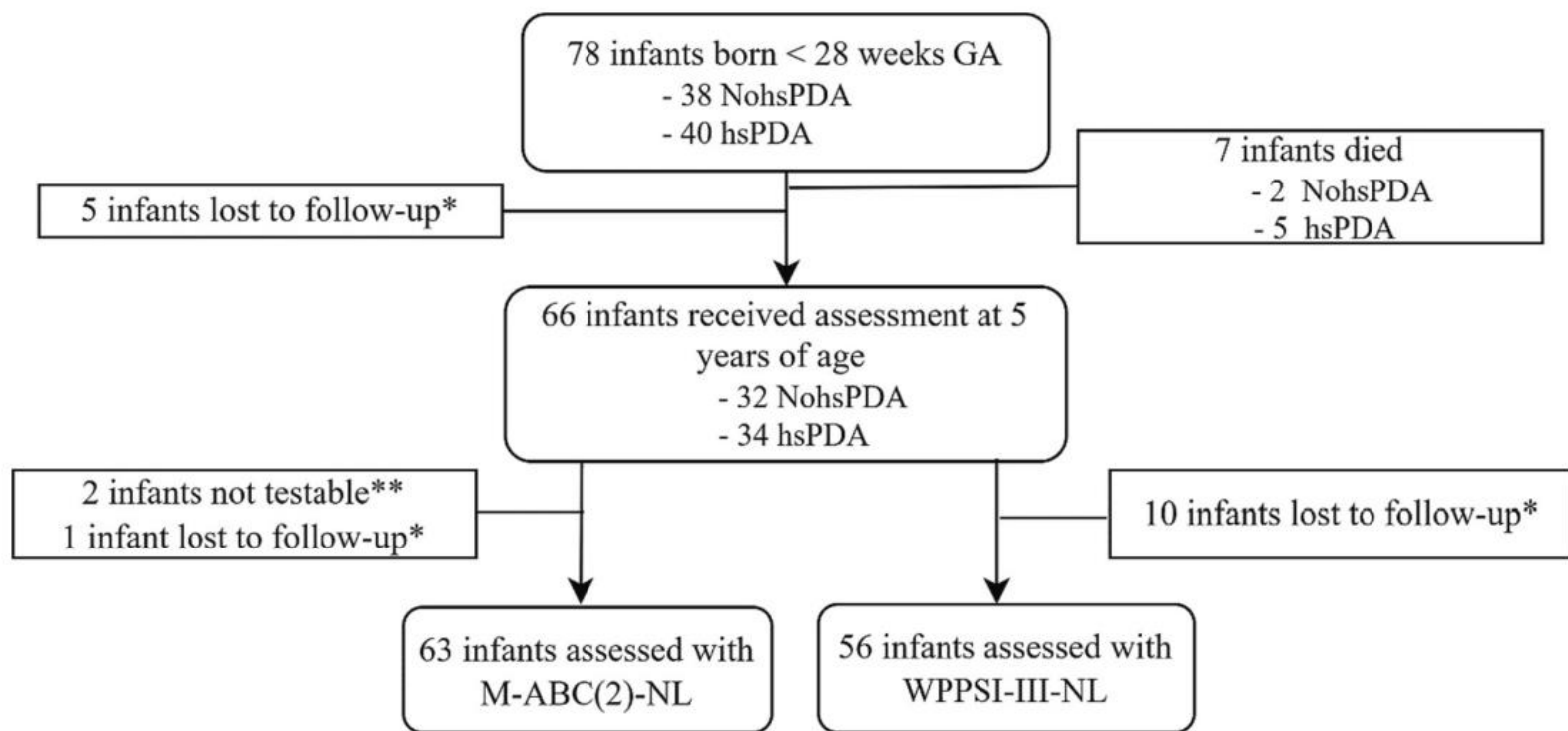


Fig. 1. Flowchart of inclusions and lost to follow-up.

*Lost to follow-up due to repeatedly no-shows, parental refusal for long-term follow-up or cognitive follow-up performed elsewhere; ** 2 infants were not testable due to behavioural problems.



Resultado do neurodesenvolvimento a longo prazo

- A cognição foi avaliada por um psicólogo utilizando a Escala de Inteligência Pré-escolar e Primária Wechsler, Terceira edição holandesa (WPPSI-III-NL)
- O WPPSI-III-NL mede 3 itens: quociente de inteligência verbal, quociente de inteligência de desempenho e quociente de velocidade de processamento (média 100; DP \pm 15).
- O resultado cognitivo foi definido como menos favorável quando o escore de QI em escala total estava abaixo de -1 DP (<85).

Table 2
Neurodevelopmental outcome at 5 years of age.

	NohsPDA	hsPDA	<i>p</i> value
2A: Motor outcome, sub-scores of M-ABC(2)-NL	<i>n</i> = 31	<i>n</i> = 32	
Age at testing (months), mean ± SD	69.9 ± 3.2	70.3 ± 2.0	0.58
Percentile Score Manual Dexterity, median [IQR]	25.0 [9.0–37.0]	9.0 [5.0–34.0]	0.15
Percentile Score Aiming and Catching, median [IQR]	37.0 [25.0–50.0]	16.0 [5.0–25.0]	0.001
Percentile Score Balance, median [IQR]	37.0 [9.0–50.0]	20.5 [2.8–46.7]	0.17
Total Percentile Score, median [IQR]	16.0 [9.0–37.0]	5.0 [2.0–25.0]	0.02
Poor Motor Outcome ^a , <i>n</i> (%)	7 (23)	17 (53)	0.01
2B: Cognitive outcome, sub-scores of WPPSI-III-NL	<i>n</i> = 27	<i>n</i> = 29	
Age at testing (months), mean ± SD	69.4 ± 5.3	71.2 ± 2.4	0.10
Verbal IQ, mean ± SD	95.7 ± 14.4	98.9 ± 13.1	0.38
Performance IQ, mean ± SD	100.9 ± 13.3	98.1 ± 12.4	0.41
Total IQ, mean ± SD	96.2 ± 13.5	97.3 ± 13.2	0.77
PSQ, mean ± SD	88.9 ± 13.8	94.0 ± 16.1	0.22
Less Favourable Cognitive Outcome ^b , <i>n</i> (%)	5 (19)	6 (20)	0.94

^a PS < 6 M-ABC(2)-NL.

^b <-1SD WPPSI-III-NL. IQ, intelligence quotient; PSQ, processing speed quotient.



Saturação cerebral de oxigênio

- A saturação regional de oxigênio cerebral foi monitorada por NIRS antes de cada exame ecocardiográfico, de acordo com o protocolo do estudo;



Resultados

- Dos 78 prematuros extremos, sete morreram (todos antes um mês de idade: quatro bebês devido a complicações respiratórias graves, um bebê com enterocolite necrosante perfurada (ECN) e dois bebês tiveram complicações neurológicas graves);
- 5 crianças perderam acompanhamento;
- Restaram 66 participantes ;
- Desses 66 bebês, 63 bebês receberam avaliação com o M-ABC
- (2)-NL e 56 crianças com o WPPSI-III-NL



Resultados

- Após a primeira semana de vida o ducto fechou espontaneamente em vinte e quatro bebês.
- A patência ductal permaneceu em oito lactentes, o que foi considerado não hemodinamicamente significativo
- Os outros 34 desenvolveram PCA com repercussão e receberam tratamento devido a clínica;
- 4 bebês receberam tratamento cirúrgico devido a contraindicação ao uso de indometacina;




Resultados

- 6 bebês receberam tratamento cirúrgico após falha do tratamento medicamentoso;
- Mediana do diagnóstico ductal foi de 3 dias e no tempo de fechamento 8 dias;
- Os bebês que desenvolveram PCA com repercussão tiveram uma IG mais baixa e ficaram mais doentes, com taxas significativamente mais altas de HPV grave.
- A saturação cerebral foi menor nos bebês com PCA com repercussão



Resultados

- Os bebês do grupo com PCA com repercussão apresentaram pontuações de desempenho motor mais pobres em comparação com o outro grupo;
-  No geral, os bebês com PCA com repercussão tiveram uma maior incidência de problemas motores.
- Não houve relevantes diferenças nas pontuações dos resultados cognitivos entre os dois grupos.



Discussão



- Bebês PT extremo com PCA com repercussão apresentaram desempenho motor abaixo do ideal aos 5 anos de idade;
- Esse desempenho motor prejudicado pode ser explicado pelo facto de este grupo ter maior gravidade e HPIV mais grave;
- O estudo mostrou forte relação negativa entre bebês com PCA com repercussão e subdomínio motor específico “mirar e pegar”.
- O estudo não mostrou nenhuma diferença na capacidade cognitiva aos 5 anos entre os dois grupos;



Discussão

- Como podemos explicar a associação entre PCA com repercussão e o sub domínio “mirar e capturar”?
- Um estudo anterior que incluíram bebês nascidos <30 semanas, submetidos a cirurgia de fechamento de canal, mostrou associação entre a duração do CA com repercussão com sub crescimento cerebelar ideal e menor resultado de desenvolvimento neurológico aos 2 anos de idade corrigida;



Discussão

- No estudo um resultado cognitivo menos favorável aos 5 anos foi associada a níveis mais baixos de saturação cerebral;
- Além disso, o grupo de bebês com PCA com repercussão mostraram ter menor saturação cerebral de oxigênio antes do fechamento ductal em comparação com bebês sem repercussão;
- No entanto, em nosso grupo de estudo isso não pareceu afetar o desempenho cognitivo geral aos 5 anos de idade;



Conclusão

- Bebês com PCA com repercussão tendem a apresentar um resultado motor prejudicado no subdomínio específico “mirar e pegar” aos 5 anos de idade;
- A patência ductal estendida pode ser um fator que contribui negativamente.
- Além disso, a menor saturação cerebral de oxigênio está associada a prejuízo do cognitivo;
- Mais pesquisas são necessárias para confirmar a segurança de uma conduta expectante em relação a persistência do canal arterial.




ESTRATÉGIA DE INTERPRETAÇÃO DO ARTIGO

- A estratégia **PICO** (“Patient, Intervention, Comparison, Outcome”) é usada para formular perguntas clínicas e analisar artigos científicos.
- Quando o **tempo** (“Time”) é considerado, chamamos de **PICOT**.
- Facilita a identificação de informações essenciais e a avaliação da relevância do estudo para a prática clínica.



1. Identificar a pergunta de pesquisa do artigo.
2. Extrair as informações principais usando PICO/PICOT.
3. Avaliar a metodologia do estudo.
4. Analisar os resultados.
5. Interpretar as conclusões.

- 
- **(P) Paciente/Problema:** Quem são os pacientes estudados? Qual é a condição clínica?
 - **(I) Intervenção:** Qual intervenção foi aplicada?
 - **(C) Comparação:** Houve um grupo de comparação? Qual foi o tratamento alternativo usado?
 - **(O) Desfecho:** Quais foram os desfechos avaliados?
 - **(T) Tempo:** Em quanto tempo os desfechos foram avaliados? *(se aplicável)*

- **P (Paciente/Problema):** Recém-nascidos prematuros extremos (<28 semanas de idade gestacional) com persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa (hsPDA).
- **I (Intervenção):** Avaliação do impacto da hsPDA no neurodesenvolvimento e na oxigenação cerebral aos 5 anos de idade.
- **C (Comparação):** Comparação entre prematuros com e sem hsPDA.
- **O (Outcome/Desfecho):** Déficits motores específicos (ex: “aiming and catching”), associação entre baixa oxigenação cerebral e desempenho neurocognitivo aos 5 anos.
- **T (Tempo):** O acompanhamento foi realizado desde o período neonatal até os 5 anos de idade.

Interpretação do artigo

- O estudo demonstrou que a presença de hsPDA está associada a menor saturação cerebral antes do fechamento ductal e a déficits motores em longo prazo, sem impacto significativo na cognição geral.
- Os achados sugerem que a **duração da patência ductal pode ser um fator determinante** nos desfechos motores, reforçando a necessidade de novos estudos sobre a segurança da conduta expectante.
- A associação entre menor saturação cerebral e menor desempenho cognitivo levanta questões sobre a relevância da oxigenação cerebral como um marcador prognóstico.

Viés de Seleção

- O estudo incluiu apenas **recém-nascidos extremamente prematuros (<28 semanas)** de um único centro (Wilhelmina Children's Hospital, na Holanda). Isso pode limitar a **generalização** dos achados para outras populações neonatais com diferentes práticas assistenciais.
- Pacientes com **anormalidades cardíacas congênitas e cromossomopatias foram excluídos**, o que pode ter removido casos mais graves, enviesando os resultados para um grupo com melhor prognóstico.

Viés de Confusão

- Alguns fatores que podem afetar o neurodesenvolvimento, como **infecções neonatais, nutrição parenteral, tempo de ventilação mecânica e qualidade da reabilitação pós-alta**, não foram completamente ajustados na análise multivariada.
- O grupo com **hsPDA teve maior taxa de hemorragia intraventricular grave (PIVH)**, o que pode ser um fator independente para pior desfecho motor. Isso levanta a dúvida: **o impacto no neurodesenvolvimento foi devido ao hsPDA ou à PIVH?**

Viés de Informação (Mensuração)

- O diagnóstico de **hsPDA** foi feito por **ecocardiografia**, mas o critério de hemodinâmica significativa pode variar entre serviços. Isso pode ter influenciado a **classificação de pacientes entre os grupos**.
- A oxigenação cerebral (**rScO2**) foi medida em momentos específicos antes da ecocardiografia, mas **variações individuais** na perfusão cerebral ao longo do tempo podem ter sido ignoradas.
- O **desfecho motor** foi avaliado aos **5 anos de idade**, mas déficits motores podem se manifestar mais claramente **após a idade escolar**.

Viés de Acompanhamento

- **Perda de seguimento:** 5 crianças foram perdidas no acompanhamento, o que pode ter gerado um viés de **sobrevivência seletiva** (casos mais graves podem ter sido excluídos da análise final).
- O número relativamente pequeno de participantes (66 crianças) **reduz o poder estatístico** e pode ter limitado a detecção de diferenças sutis nos desfechos cognitivos.

Conclusão

Apesar dos resultados sugerirem que **hsPDA pode estar associado a déficits motores específicos**, as limitações apontadas **impedem afirmar causalidade**. O estudo reforça a necessidade de **ensaios clínicos controlados multicêntricos** para avaliar o impacto do manejo do hsPDA no neurodesenvolvimento a longo prazo.

NOTA DO EDITOR DA PÁFINA NEONATAL
WWW.PAULOMARGOTTO.COM.BR DR. PAULO R.MARGOTTO.
VEJAM TAMBÉM!



Drs. Nelson Diniz, Jorge Afiune, Paulo R. Margotto, Carlos Zaconeta e Kelly Cristina S. Simplicio

EFICÁCIA DE CURSOS FARMACOLÓGICOS REPETIDOS PARA CANAL ARTERIAL PATENTE EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS

[Effectiveness of repeated pharmacological courses for patent ductus arteriosus in preterm infants.](#)

Dani C, Sassudelli G, Milocchi C, Vangi V, Pratesi S, Poggi C, Corsini I. Early Hum Dev. 2025 Jan;200:106167. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2024.106167. Epub 2024 Nov 28. PMID: 39616825

-O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia de um segundo ou terceiro curso de tratamento com ibuprofeno e/ou paracetamol em 107 bebês com idade gestacional < 29 semanas.

-Lactentes com diagnóstico ecocardiográfico de **canal arterial hemodinamicamente significativo (CAHS)** foram tratados com **ibuprofeno, paracetamol ou com ibuprofeno mais paracetamol entre 24 e 72 h de vida**. A ecocardiografia foi repetida no final de cada curso

-A **taxa de falha do primeiro, segundo e terceiro ciclos** de tratamento medicamentoso foi de **38%** (41/107), **76%** (31/41) e **92%** (24/26), respectivamente.

-Entre 24 crianças que falharam no tratamento, 8 (**31%**) tiveram fechamento ou constrição do CAHS **após >3 ciclos de medicamentos**, 15 (**57%**) receberam **fechamento cirúrgico** e 3 (**12%**) **morreram** com CAHS. *As análises de regressão logística não mostraram fatores de risco independentes para a falha do segundo e terceiro ciclos de tratamento.*

Conclusões

Para tentar explicar por que a baixa idade gestacional (22–25 e 26–28 semanas) prevê um alto risco de falha para o primeiro curso de tratamento, mas não para o subsequente, pode-se levantar a hipótese de que a **contração inadequada das células musculares lisas imaturas do ducto arterioso e/ou a falha na formação do coxim íntimo que impede um fechamento eficaz da PCA** nos bebês mais imaturos é mais relevante durante os primeiros dias de vida e não mais tarde.

Além disso, pode ser que **doses mais altas de ibuprofeno** (15 mg/kg a 20 mg/kg seguidas por duas doses de 7,5 mg/kg a 10 mg/kg em intervalos de 24 horas) sejam necessárias **além dos primeiros 3 a 5 dias após o nascimento** para atingir níveis séricos terapêuticos do medicamento e fechamento da PCA , como também sugerido nas diretrizes canadenses

Um terceiro curso com paracetamol também pode ser realizado durante o planejamento do fechamento cirúrgico ou processual da PCA, especialmente em Centros onde a taxa de falha do terceiro curso é alta

Concluindo, descobrimos que o segundo e o terceiro cursos de **ibuprofeno e/ou paracetamol** tiveram uma **taxa de sucesso no fechamento ou constrição de um CAHS de 24 e 8%, respectivamente.**

Assim, nossos resultados mostraram menor eficácia de cursos farmacológicos repetidos do que o relatado anteriormente.

Ibuprofeno em dose alta e a combinação de ibuprofeno mais paracetamol não mostraram vantagens significativas no tratamento do CAHS, embora tenham sido administrados a uma minoria de pacientes

A eficácia do segundo e terceiro cursos não foi afetada pela idade gestacional dos pacientes.

Se nossos resultados forem confirmados, **planejar o terceiro e os cursos farmacológicos adicionais em Centros onde a taxa de falha é muito alta pode prolongar a exposição de bebês muito prematuros aos efeitos adversos do CAHS**

OBRIGADO!

