

EXPERIÊNCIA DE UMA MATERNIDADE TERCIÁRIA NO FECHAMENTO DO CANAL ARTERIAL PATENTE

Patent Ductus Arteriosus closure: experience from a tertiary referral center

Diogo Remi Oliveira Faim^{a,*} , Joaquim António Maia Tiago^a ,
Rui Jorge Simões Castelo^a , Andreia Sofia Santos Francisco^a ,
Rosa Ramalho Alves^a , António Manuel Guerra Santos Pires^a 

RESUMO

Objetivo: Caracterizar o número e métodos de fechamento de canal arterial durante 16 anos numa maternidade de nível terciário.

Métodos: Estudo retrospectivo de nascidos entre 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2018 submetidos a fechamento do canal arterial por métodos farmacológico, cirúrgico e/ou percutâneo. Avaliaram-se idade gestacional, sexo, peso ao nascimento, número de fechamentos por ano e método utilizado. Aferiram-se as taxas de sucesso de método farmacológico e de mortalidade e sua associação com peso ao nascer, fármaco utilizado e insucesso do fechamento.

Resultados: Verificaram-se 47.198 recém-nascidos, 5.156 prematuros, dos quais 325 com canal arterial patente, sendo 106 com indicação para fechamento (idade gestacional mediana 27 semanas, peso <1000 g em 61%). Verificou-se diminuição do número de fechamentos ao longo dos anos, sobretudo a partir de 2010. O fechamento ocorreu em 62% após primeiro ciclo de tratamento farmacológico e em 74% após segundo. Após insucesso farmacológico, 12 realizaram ligadura cirúrgica e dois, fechamento percutâneo. Houve indicação de ligadura cirúrgica exclusiva em quatro. O ibuprofeno substituiu a indometacina em 2010. O acetaminofen foi usado em três doentes. A mortalidade nos 106 pacientes foi de 12%, associando-se ao peso ao nascer (13/65 <1000 vs. 0/41 >1000 g; $p=0,002$) e à falha do primeiro ciclo de tratamento farmacológico (13/27 com falha vs. 0/75 com sucesso; $p<0,001$).

Conclusões: Consenso nacional de 2010 para diagnóstico e tratamento do canal arterial nos prematuros levou à diminuição do número de fechamentos desse canal. O fechamento farmacológico foi o método mais utilizado, seguido da ligadura cirúrgica. Peso <1000 g e falha no primeiro ciclo de fechamento farmacológico se associaram à maior mortalidade.

Palavras-chave: Canal arterial persistente; Recém-nascido prematuro; Ibuprofeno; Acetaminofen; Neonatologia.

ABSTRACT

Objective: To characterize the number and methods of closure of Persistent Ductus Arteriosus (PDA) over a span of 16 years in a third level maternity hospital.

Methods: Retrospective study of neonates born between January 2003 and December 2018, who underwent ductus arteriosus closure by pharmacological, surgical and/or transcatheter methods. Gestational age, birth weight, number and methods of closures per year were evaluated. The success rate of the pharmacologic method was calculated, as well as the mortality rate. The association between mortality and birthweight, treatment used and treatment failure was explored.

Results: There were 47,198 births, 5,156 were preterm, 325 presented PDA and 106 were eligible for closure (median gestational age — 27 weeks, birthweight <1000 g — 61%). Frequency of PDA closure decreased during the study period, especially starting in 2010. Success rate with pharmacologic treatment was 62% after the first cycle and 74% after the second. After drug failure, 12 underwent surgical ligation and two underwent transcatheter closure. Exclusive surgical ligation was indicated in four infants. Ibuprofen replaced indomethacin in 2010, and acetaminophen was used in three infants. Among the 106 infants, hospital mortality was 12% and it was associated with birthweight <1000 g (13/65 <1000 vs. 0/41 >1000 g; $p=0.002$) and with failure in the first pharmacologic treatment cycle (13/27 with failure, vs. 0/75 without failure; $p<0.001$).

Conclusions: The national consensus published in 2010 for the diagnosis and treatment of PDA in preterm infants led to a decrease in the indication for closure. Pharmacological closure was the method of choice, followed by surgical ligation. Birthweight <1000 g and first cycle of pharmacologic treatment failure were associated with higher mortality.

Keywords: Ductus arteriosus, patent; Infant, premature; Ibuprofen; Acetaminophen; Neonatology.

*Autor correspondente. E-mail: diogofaim92@gmail.com (D.R.O. Faim).

^aUniversitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Recebido em 23 de janeiro de 2020; aprovado em 24 de maio de 2020; disponível on-line em 23 de novembro de 2020.

INTRODUÇÃO

O canal arterial (CA) é uma comunicação existente entre as artérias aorta e pulmonar. Durante o período fetal, permite a passagem de sangue oxigenado proveniente da placenta materna e a circulação sistêmica, condicionado pela elevada resistência vascular pulmonar existente durante esse período.¹ Após o nascimento, o aumento da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂) e a diminuição das prostaglandinas (PG) circulantes induzem uma constrição da parede média do CA.² Nos recém-nascidos (RN) de termo, o CA oclui habitualmente até 48h após o nascimento. O não fechamento do CA às 72h de vida é chamado de persistência do canal arterial (PCA).³ Nos RN prematuros a prevalência de PCA é superior e, quando hemodinamicamente significativa, está associada a maiores taxas de mortalidade e comorbidades, especialmente hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular cerebral e enterocolite necrosante,⁴ comparativamente a prematuros sem PCA ou com PCA não hemodinamicamente significativa. No sétimo dia de vida, 87% dos RN com 24 semanas de idade gestacional (IG) e 64% dos RN com 27 a 28 semanas de IG mantêm o canal aberto.⁵ Existem alguns fatores de risco documentados para PCA, tais como o aporte excessivo de fluidos intravenosos na primeira semana de vida, a ruptura prolongada de membranas, a seps e a administração de furosemida.¹ A abordagem e o tratamento da PCA têm evoluído nos últimos anos, existindo métodos de fechamento farmacológicos,⁶⁻⁸ cirúrgicos⁹ e percutâneos.¹⁰⁻¹²

O objetivo primário deste trabalho foi avaliar a modificação do número e dos métodos de fechamento de CA em RN prematuros ao longo dos anos, na Unidade de Apoio Perinatal Diferenciado (UAPD) de uma maternidade nível três, durante um período de 16 anos. Como objetivos secundários, destacam-se caracterizar essa amostra de prematuros, aferir as taxas de sucesso de fechamento com indometacina e ibuprofeno e avaliar associações com a mortalidade hospitalar.

MÉTODO

Foram incluídos todos os RN prematuros nascidos numa maternidade com UAPD entre 01 de janeiro de 2003 e 31 de dezembro de 2018. Uma unidade desse tipo está habilitada a receber e tratar todos os RN de risco, independentemente da IG, assim como realizar todos os tratamentos e procedimentos, com exceção de cirurgia neonatal e subespecialidades que envolvam alta tecnologia. Dos nascidos na unidade, foram excluídos todos os que não apresentavam PCA. Entre os que exibiam o quadro, eliminaram-se os que não apresentavam canal arterial hemodinamicamente significativo, assim como os que portavam outras doenças cardíacas congênicas concomitantes ou síndromes genéticas associadas. Todos os doentes com PCA

hemodinamicamente significativo (PCA-HS) foram submetidos à tentativa de fechamento do canal por método farmacológico, ligadura cirúrgica ou via percutânea. Os fechamentos de CA por ligadura cirúrgica foram realizados na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) do mesmo centro hospitalar. Esses RN também foram incluídos no estudo.

O diagnóstico de PCA-HS foi realizado pelo cardiologista pediátrico, por meio de ecocardiografia transtorácica. Antes de 2010, esse diagnóstico foi baseado na existência de PCA e evidência subjetiva de dilatação de cavidades cardíacas esquerdas na ecocardiografia transtorácica. Após 2010, foram considerados os critérios do consenso nacional para abordagem diagnóstica e terapêutica da PCA no RN pré-termo,¹³ nomeadamente: diâmetro mínimo do CA >1,4 mm/kg de peso, fluxo esquerdo-direito não restritivo no CA, relação átrio esquerdo/aorta >1,4, fluxo diastólico ausente ou retrógrado na aorta descendente.

Foram incluídos os fechamentos farmacológicos por ligadura cirúrgica e os por via percutânea. Os farmacológicos utilizaram a indometacina, o ibuprofeno ou o acetaminofen. O esquema usado para a indometacina foi de três doses de 0,2 mg/kg/dose intravenosa (iv) a cada 12h. Para o ibuprofeno, uma dose de 10 mg/kg iv seguida de duas doses de 5 mg/kg iv com intervalos de 24h. Para o acetaminofen, o esquema aplicado foi de 15 mg/kg/dose de seis em seis horas, durante três dias. A ligadura cirúrgica foi aventada quando houve ausência de resposta ao tratamento farmacológico. Foi considerada como primeira opção quando houve necessidade de outras cirurgias concomitantes ou quando existiram contraindicações ao tratamento farmacológico, tais como oligúria, insuficiência renal aguda, trombocitopenia, hemorragia ativa ou enterocolite necrosante. O fechamento percutâneo foi considerado quando se verificaram ausência de resposta ao tratamento farmacológico, contraindicação cirúrgica e peso superior a 1 kg. Os RN com PCA não hemodinamicamente significativo, excluídos deste estudo, foram tratados com uma abordagem conservadora, tal como o recurso à restrição hídrica.

Todos os RN foram avaliados por ecocardiografia transtorácica pelo cardiologista pediátrico após o término do tratamento escolhido. Depois da tentativa de tratamento farmacológico, os RN que mantiveram critérios para PCA-HS foram submetidos a nova tentativa de encerramento, conforme indicações e decisão médica multidisciplinar. Os RN que mantiveram PCA não hemodinamicamente significativo foram abordados com vigilância e restrição hídrica.

Para caracterizar a população, coletaram-se dados como idade gestacional, sexo, peso ao nascimento e mortalidade. Calcularam-se as taxas de sucesso de encerramento farmacológico após cada ciclo de tratamento farmacológico, individualmente para indometacina e ibuprofeno. Foram pesquisadas associações entre mortalidade e peso ao nascimento maior ou menor

do que 1000 g, entre mortalidade e tipo de fármaco utilizado e entre mortalidade e encerramento por ligadura cirúrgica.

A análise estatística foi efetuada com recurso ao programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) (IBM®, SPSS® Statistics Inc., Chicago), versão 25.0. Para testar a normalidade da amostra foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas por meio de média e desvio padrão e as variáveis contínuas sem distribuição normal foram descritas com mediana e amplitude interquartil (AIQ). Para verificar associações entre a mortalidade e as diversas variáveis, foram usados os testes do qui-quadrado e de Fisher para a comparação entre variáveis nominais. Resultados foram considerados estatisticamente significativos se $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante o período de estudo nasceram 47.198 RN na maternidade, dos quais 5.156 (11%) foram prematuros. A relação entre o número de nascimentos totais e de RN prematuros nessa maternidade, por ano, está demonstrada no Gráfico 1. Foram internados na UAPD da maternidade 4.341 RN, entre eles, 2.767 (64%) prematuros. Foram diagnosticados na UAPD 325 RN com PCA, dos quais 106 (33%) foram considerados hemodinamicamente significantes, com indicação para fechamento. No Gráfico 2 está representado o número de RN submetidos ao fechamento de CA, independentemente do método, por ano. Dos RN com CA tratados, 52% eram do sexo masculino. Todos os RN eram prematuros, sendo a mediana da IG de 27 semanas (AIQ 26:29). A Tabela 1 mostra os pacientes

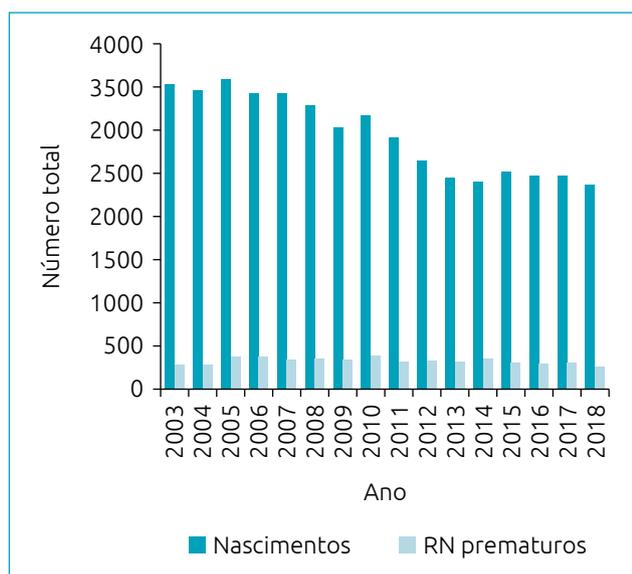


Figura 1 Número total de nascimentos e de recém-nascidos prematuros, por ano, de 2003 a 2018, na maternidade.

agrupados em intervalo de idades gestacionais. Os RN com menos de 28 semanas de IG e com CA tratado corresponderam a 24% dos RN internados na UAPD com essa IG. Dos RN com IG entre 28 e 32 semanas, em 4% se tentou fechar o CA, enquanto no grupo com 33 a 37 semanas de IG apenas em 0,1% foi feita essa tentativa. A mediana do peso ao nascimento foi de 940 g (AIQ 750:1500) e 61% tinham menos de 1000 g.

Dos 106 RN com CA tratado, em 88 foi tentada uma abordagem exclusivamente farmacológica, em 12 foi realizada ligadura cirúrgica após a abordagem farmacológica inicial, em quatro o fechamento foi exclusivamente por ligadura cirúrgica e, em dois, o fechamento foi percutâneo após tentativa de encerramento farmacológico. Na Tabela 2 estão representados os modos de fechamento realizados, por ano. Entre os 102 RN em que se tentou o tratamento farmacológico, a indometacina foi usada em 62, o ibuprofeno em 38 e o acetaminofen em três (um doente fez um primeiro ciclo com acetaminofen e um

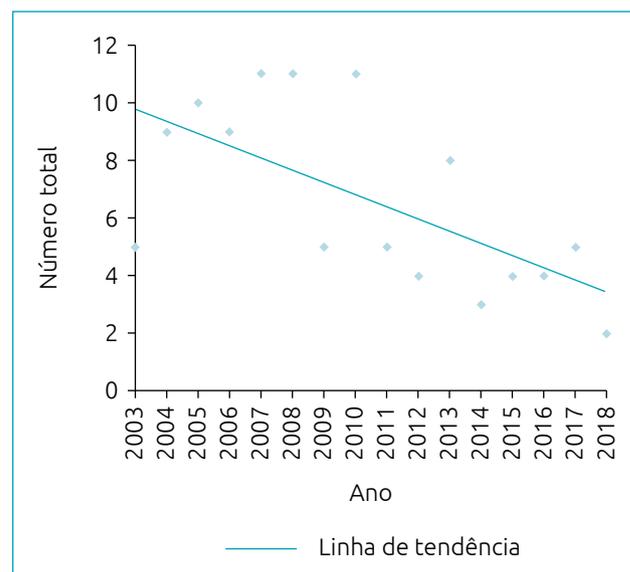


Figura 2 Número de recém-nascidos com encerramento farmacológico e/ou cirúrgico e/ou percutâneo do canal arterial, por ano, de 2003 a 2018.

Tabela 1 Relação entre o número total de recém-nascidos admitidos na Unidade de Apoio Perinatal Diferenciado e o número de recém-nascidos com persistência de canal arterial hemodinamicamente significante, por idade gestacional.

Idade gestacional (semanas)	Total (n)	Com encerramento de PCA [n (% relativa)]
<28	249	61 (24)
[28–32]	1.077	43 (4)
[33–36]	1.441	2 (0,1)

n: valor absoluto; PCA: persistência do canal arterial.

segundo ciclo com ibuprofeno). Na Tabela 3 está ilustrado o uso de cada fármaco ao longo dos anos.

A taxa de fechamento após o primeiro ciclo de terapêutica farmacológica foi de 62%. Dos restantes 38, 26% faleceram antes de tentar novo encerramento, 66% repetiram um segundo ciclo e 8% prosseguiram para a ligadura cirúrgica. A taxa de fechamento após o segundo ciclo farmacológico foi de 48%. As taxas de fechamento após o primeiro ciclo com a indometacina e com o ibuprofeno foram de 67 e 59%, respetivamente. No total, conseguiu-se fechar o canal em 74% dos doentes ao fim de um ou dois ciclos de terapêutica exclusivamente farmacológica. Dos três doentes em que foi realizado o tratamento com acetaminofen, um fechou ao fim de dois ciclos, um manteve o CA aberto ao fim do primeiro ciclo e foi submetido a segundo ciclo com ibuprofeno, e o terceiro faleceu ao fim de um ciclo.

O óbito ocorreu em 13 (12%) RN, 11 deles no período neonatal. A mediana do dia de morte foi de 12 (AIQ 6:19). Verificou-se associação entre mortalidade e peso ao nascimento menor que 1000 g (13/65 <1000 vs. 0/41 1000 g; $p=0,002$) e entre mortalidade e falência do primeiro ciclo de fechamento farmacológico (13/39 com falência do primeiro ciclo de fechamento farmacológico, vs. 0/63 com sucesso do primeiro ciclo de fechamento farmacológico; $p<0,001$). Não se observou relação entre mortalidade e uso de indometacina (9/62 com indometacina vs. 4/40 sem indometacina; $p=0,504$), ibuprofeno (3/38 com ibuprofeno

Tabela 3 Fármacos usados no encerramento do canal arterial, por ano.

Ano	Indometacina	Ibuprofeno	Paracetamol	Total
2003	5	0	0	5
2004	9	0	0	9
2005	10	0	0	10
2006	9	0	0	9
2007	11	0	0	11
2008	11	0	0	11
2009	5	0	0	5
2010	2	9	0	11
2011	0	5	0	5
2012	0	3	0	3
2013	0	7	0	7
2014	0	2	0	2
2015	0	3	0	3
2016	0	4	0	4
2017	0	4	2	6
2018	0	1	1	2
Total	62 (61%)	38 (37%)	3 (3%)	103 (100%)

Tabela 2 Número de recém-nascidos submetidos a encerramento de canal arterial, por ano e por tipo de encerramento.

Ano	Farmacológico apenas	Farmacológico e cirúrgico	Farmacológico e percutâneo	Cirúrgico apenas	Total
2003	3	2	0	0	5
2004	8	1	0	0	9
2005	10	0	0	0	10
2006	8	1	0	0	9
2007	10	1	0	0	11
2008	10	1	0	0	11
2009	3	2	0	0	5
2010	9	2	0	0	11
2011	4	0	1	0	5
2012	1	1	1	1	4
2013	7	0	0	1	8
2014	2	0	0	1	3
2015	2	1	0	1	4
2016	4	0	0	0	4
2017	5	0	0	0	5
2018	2	0	0	0	2
Total	88 (83%)	12 (11%)	2 (2%)	4 (4%)	106 (100%)

vs. 10/64 sem ibuprofeno; $p=0,362$), paracetamol (1/3 com paracetamol vs. 12/99 sem paracetamol; $p=0,339$) ou ligação cirúrgica (0/16 com ligação cirúrgica vs. 13/90 sem ligação cirúrgica; $p=0,139$). Entre as causas de morte neonatal, contabilizaram-se cinco com hemorragia intraventricular cerebral, três com hemorragia pulmonar e três com seps e falência de múltiplos órgãos.

DISCUSSÃO

O tratamento da PCA nos RN prematuros tem sido tema de debate e controvérsia desde há muitas décadas.¹⁴ Se, por um lado, a PCA-HS tem sido associada a comorbidades graves,^{3,4} também os métodos de fechamento, independentemente do modo, não são isentos de riscos.^{12,15,16} Nem sempre existe consenso quanto ao que confere melhor prognóstico para os RN, se esperar ou fechar o CA. Sathanandam et al.,¹⁷ por meio de um estudo de inquéritos, concluiu que os médicos cardiologistas pediátricos são mais a favor dos benefícios do fechamento do CA do que os neonatologistas. Com o maior conhecimento da fisiopatologia do CA, abordagens mais conservadoras têm emergido.¹⁸ Se não for feita qualquer tentativa de encerramento, a média do dia de fechamento do CA num RN com menos de 26 semanas de IG é de 71 dias, diminuindo para 13 dias se a IG for entre 26 e 28 semanas.¹⁹ No decorrer dos 16 anos do estudo, 106 doentes foram considerados como tendo PCA-HS, sendo indicado o fechamento. No entanto, 67% dos fechamentos ocorreram nos primeiros oito anos. Tal como demonstrado no Gráfico 2, verifica-se diminuição do número de fechamentos de CA ao longo dos anos. Essa tendência não é apenas explicada pela diminuição do número de nascimentos, conforme ilustrado no Gráfico 1, visto o número de nascimentos de RN prematuros ter-se mantido estável, o que também é demonstrado no gráfico. Sendo a PCA-HS uma entidade que afeta RN prematuros, implicitamente, essa tendência é decorrente da conduta médica e não da diminuição da natalidade. Tal abordagem mais conservadora verifica-se essencialmente a partir de 2010, ou seja, na segunda metade dos anos deste estudo. Em 2010, foi aprovado o consenso nacional para abordagem diagnóstica e terapêutica da PCA no RN pré-termo,¹³ que, em 2012, passou a constituir uma norma da Direção-Geral de Saúde (DGS).²⁰ O fato de apenas 33% dos CA terem sido tratados após 2010 mostra que essas diretrizes tiveram impacto direto nas decisões médicas. A exigência dos critérios de diagnóstico e as indicações precisas para a terapêutica levaram ao menor número de diagnósticos de PCA-HS, resultando em menor número de canais arteriais tratados.

Tal como demonstrado na Tabela 2, o fechamento farmacológico foi a primeira escolha na maioria dos casos. Em quatro casos se recorreu diretamente à ligadura cirúrgica por haver contraindicação à terapêutica com ibuprofeno, como a

trombocitopenia ($n=2$), ou serem os pacientes sujeitos a outra cirurgia concomitante ($n=2$). Evitar o método cirúrgico como primeira opção tem por base as várias complicações descritas, tais como paralisia das cordas vocais e hipotensão pós-operatória,¹ paralisia do diafragma,²¹ perturbação do neurodesenvolvimento,²² pneumomediastino e quilotórax.⁹

Apesar de aparentemente mais inócua, a terapêutica farmacológica não é isenta de riscos. Em consequência, tem havido esforços no sentido de encontrar o fármaco que, para além de eficaz, seja o mais seguro. Os resultados apresentados na Tabela 3 revelam que a indometacina foi o medicamento de eleição até o ano de 2010. A partir desse ano, e coincidindo com a publicação do consenso nacional, esse fármaco foi substituído pelo ibuprofeno. Apesar da eficácia semelhante entre essas duas medicações,⁶ a indometacina tem sido associada à maior incidência de reações adversas graves, tais como insuficiência renal aguda e crônica,²³ hipercalcemia, lesões cerebrais e enterocolite necrosante.²⁴ Após seis anos de uso exclusivo de ibuprofeno, em 2017, no contexto de necessidade de analgesia em RN com PCA-HS, surgiu o primeiro uso de acetaminofen nessa patologia, tendo-se considerado benéfico usar apenas um fármaco para ambas as finalidades. Vários estudos têm mostrado que esse fármaco tem eficácia semelhante à do ibuprofeno,^{6,7,15,25-27} mas com menor incidência de insuficiência renal aguda, oligúria,¹⁵ disfunção plaquetar,⁶ hemorragia gastrointestinal, hiperbilirrubinemia²⁷ e enterocolite necrosante.⁷ Oncel et al.⁸ reportou ainda não existirem diferenças no prognóstico neurológico aos 18 e aos 24 meses. Nesse estudo, utilizou-se apenas esse fármaco em três doentes, sendo precoce tirar ilações. A taxa de sucesso após a terapêutica farmacológica foi de 62% depois do primeiro ciclo terapêutico, subindo para 74% depois do segundo. Os resultados após o primeiro ciclo ficam aquém do descrito na literatura.^{1,7} Uma possível explicação é o fato de, neste estudo, a reabertura do canal arterial após encerramento farmacológico ter sido considerada como insucesso do tratamento inicial e não como recidiva após um encerramento de sucesso. Apesar de a taxa de fechamento com a indometacina (67%) ter sido ligeiramente superior àquela com o ibuprofeno (59%), essa diferença não foi significante, uma vez que mais doentes fizeram uso de indometacina do que de ibuprofeno.

Uma terceira abordagem possível, que contorna as reações adversas aos fármacos e as complicações cirúrgicas, é o fechamento percutâneo do CA. Trata-se de um método de fechamento já muito utilizado em crianças mais velhas, considerado mesmo como primeira linha acima dos 6 kg.¹² Em 2011, Bentham et al.¹⁰ relataram uma nova técnica de encerramento ecoguiado em RN com muito baixo peso ao nascimento. Em consequência, esse método de encerramento é cada vez mais uma opção válida para RN prematuros, com taxas de sucesso reportadas superiores a 80%.^{11,28} Apesar de possíveis complicações, como

embolização do dispositivo, tamponamento cardíaco e coarctação da aorta iatrogênica,⁹ os RN com fechamento percutâneo têm menor comprometimento cardiorrespiratório e melhora mais rápida da função respiratória, comparados aos RN com encerramento cirúrgico.¹⁶ Na UAPD em questão, foi usado o método percutâneo para encerramento do CA em dois RN, ambos após dois ciclos com ibuprofeno sem sucesso, sendo usado de forma bem-sucedida o dispositivo *Amplatzer Duct Occluder II AS*.

A mortalidade foi de 13 (12%) RN, 11 (85%) no período neonatal. Esses óbitos ocorreram exclusivamente em doentes com menos de 1000 g de peso ao nascimento (13/65 <1000 vs. 0/41 >1000 g; p=0,002) e exclusivamente em doentes em que houve falha do primeiro ciclo de fechamento do CA (13/39 com falha do primeiro ciclo de fechamento farmacológico vs. 0/63 com sucesso do primeiro ciclo de fechamento farmacológico, p<0,001). O fato de a taxa de sucesso ter melhorado de 62 para 74% do primeiro para o segundo ciclo mostra que vale a pena a tentativa de um segundo ciclo, no entanto, não ter fechado à primeira tentativa parece ser indicador de mau prognóstico. Entre as mortes neonatais, oito ocorreram após patologia associada à PCA-HS no RN prematuro: hemorragia cerebral (n=5) e hemorragia pulmonar (n=3). Apesar de serem patologias com maior prevalência em pacientes com PCA-HS, elas não ocorrem exclusivamente associadas à PCA-HS nessas idades gestacionais. É importante ressaltar que doentes com extremo baixo peso ao nascimento apresentam muitas comorbidades²⁹ e taxas de mortalidade superiores³⁰ às de RN mais maduros. A existência da PCA-HS é mais um contribuinte, nesses doentes, para a sua instabilidade, sendo difícil atribuir a causa de morte exclusivamente a um fator. Não foi requerida necrópsia pelos pais em nenhum dos casos, conseqüentemente, não se pode considerar a PCA-HS como causa de morte exclusiva nesses doentes, nem a morte como reação adversa ao tratamento para encerramento.

Este trabalho apresenta as limitações inerentes ao fato de ser um estudo retrospectivo. Em uma pesquisa com duração de seis anos podem ter ficado doentes omissos por erros de codificação ou perda de informação. A possível transferência de pacientes

para outros centros hospitalares, por diversos motivos, também levaria a que esses doentes fossem contabilizados nos nascimentos da maternidade, mas não no diagnóstico de PCA-HS. A subjetividade do diagnóstico de PCA-HS antes de 2010 poderia ser fonte importante de vieses, assim como o diagnóstico não ser feito sempre pelo mesmo cardiologista pediátrico, nem a capacidade de imagem do ecógrafo utilizado no início do estudo ser a mesma que a do ecógrafo mais recente. Finalmente, embora os fechamentos farmacológicos tenham ocorrido segundo os esquemas de maior consenso na literatura, existem outros esquemas relatados, que poderiam ter dado outros resultados.

Apesar das limitações, o presente estudo demonstra a importância e o impacto de uma norma nacional de abordagem de canal arterial em RN, permitindo menos condutas invasivas numa população de risco elevado, por meio da clarificação de critérios de diagnóstico e terapêutica. Verifica-se tendência para a diminuição de fechamentos de canal arterial nos RN prematuros. Essa redução foi mais marcada a partir de 2010, o que coincidiu com a publicação do consenso nacional, posteriormente convertido em norma da DGS. O fármaco com mais experiência ainda é a indometacina, mas esta foi substituída no mesmo ano pelo ibuprofeno, com eficácia semelhante. O pouco uso do acetaminofen ainda não permite tirar conclusões sobre esse fármaco, mas globalmente os estudos são promissores. Apesar de ainda haver preferência pela ligadura cirúrgica quando há contraindicações ou insucesso do tratamento farmacológico, já foram dados os primeiros passos na abordagem percutânea do CA em RN com muito baixo peso ao nascimento, com êxito. A PCA é mais uma comorbidade entre muitas a que os doentes com muito baixo peso ao nascimento estão sujeitos, e que exige uma relação próxima entre a cardiologia pediátrica e a neonatologia.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Gillam-Krakauer M, Reese J. Diagnosis and management of patent ductus arteriosus. *Neoreviews*. 2018;19:e394-402. <https://doi.org/10.1542/neo.19-7-e394>
- Hermes-DeSantis E, Clyman R. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol*. 2006;26 (Suppl 1):S14-8. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211465>
- Benitz WE, Fetus CO. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics*. 2016;137:e20153730. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3730>
- Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, Mcnamara PJ, Hjortdal VE, Høst B, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:F505-10. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303816>
- Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol*. 2012;36:123-9. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.022>

6. El-Mashad AE, El-Mahdy H, Amrousy D El, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2017;176:233-40. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2830-7>
7. Karabulut B, Paytoncu S. Efficacy and safety of oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants. *Pediatr Drugs*. 2019;21:113-21. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00331-z>
8. Oncel MY, Eras Z, Erdeve O, Oguz SS, Uras N, Canpolat FE. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants treated with oral paracetamol versus ibuprofen for patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol*. 2017;34:1185-9. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601564>
9. Pamukcu O, Tuncay A, Narin N, Baykan A, Korkmaz L, Argun M, et al. Patent Ductus Arteriosus closure in preterms less than 2kg: surgery versus transcatheter. *Int J Cardiol*. 2018;250:110-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.020>
10. Bentham J, Meur S, Hudsmith L, Archer N, Wilson N. Echocardiographically guided catheter closure of arterial ducts in small preterm infants on the neonatal intensive care unit. catheterization and cardiovascular interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77:409-15. <https://doi.org/10.1002/ccd.22637>
11. Zahn EM, Peck D, Phillips A, Nevin P, Basaker K, Simmons C, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in extremely premature newborns. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2429-37. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.09.019>
12. Almeida-Jones M, Tang NY, Reddy A, Zahn E. Overview of transcatheter patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Congenit Heart Dis*. 2019;14:60-4. <https://doi.org/10.1111/chd.12712>
13. Salazar A, Guedes A, Álvares S, Baptista M, Soares P, Morais S, et al. Consenso nacional abordagem diagnóstica e terapêutica da persistência do canal arterial no recém-nascido pré-termo. Portugal: Consensos Nacionais; 2010.
14. Carapuço C, Mota C. Patent ductus arteriosus in preterm infant: review of diagnosis and management. *Nascer Crescer*. 2014;23:201-6.
15. Yang B, Gao X, Ren Y, Wang Y, Zhang Q. Oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized controlled trial. *Exp Ther Med*. 2016;12:2531-6. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3676>
16. Teixeira LS, Shivananda SP, Stephens D, van Arsdell G, McNamara PJ. Postoperative cardiorespiratory instability following ligation of the preterm ductus arteriosus is related to early need for intervention. *J Perinatol*. 2008;28:803-10. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.101>
17. Sathanandam S, Whiting S, Cunningham J, Zurakowski D, Apalodimas L, Waller B, et al. Practice variation in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants in the United States: survey results among cardiologists and neonatologists. *Congenit Heart Dis*. 2019;14:6-14. <https://doi.org/10.1111/chd.12729>
18. Sung S, Chang Y, Kim J, Choi J, Ahn S, Soon W. Natural evolution of ductus arteriosus with noninterventional conservative management in extremely preterm infants born at 23-28 weeks of gestation. *PLoS ONE*. 2019;14:e0212256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212256>
19. Semberova J, Sirc J, Miletin J, Kucera J, Berka I, Sebkova S, et al. Spontaneous closure of patent ductus arteriosus in infants \leq 1500 g. *Pediatrics*. 2017;140:e20164258. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-4258>
20. Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde. Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos. Tratamento médico e cirúrgico do canal arterial no pré-termo. 2012; Norma nº 021/2012 de 26/12/2012. Lisboa: Direção-Geral da Saúde.
21. Hsu KH, Chiang MC, Lien R, Chu JJ, Chang YS, Chu SM, et al. Diaphragmatic paralysis among very low birth weight infants following ligation for patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr*. 2012;171:1639-44. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1787-4>
22. Noori S. Pros and cons of patent ductus arteriosus ligation : hemodynamic changes and other. *Semin Perinatol*. 2012;36:139-45. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.024>
23. Fanos V, Marcialis MA, Bassareo PP, Antonucci R, Zaffanello M, Dessì A, et al. Renal safety of Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) in the pharmacologic treatment of patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24 (Suppl 1):50-2. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.607593>
24. Bardanzellu F, Neroni P, Dessì A, Fanos V. Paracetamol in patent ductus arteriosus treatment: efficacious and safe? *Biomed Res Int*. 2017;2017:1438038. <https://doi.org/10.1155/2017/1438038>
25. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD010061. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010061.pub3>
26. Al-lawama M, Alammori I, Abdelghani T, Badran E. Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *J Int Med Res*. 2018;46:811-8. <https://doi.org/10.1177/0300060517722698>
27. Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2013;8:e77888. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077888>
28. Baspınar O, Sahin D, Sulu A, Irdem A, Gokaslan G, Sivasli E, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in under 6 kg and premature infants. *J Interv Cardiol*. 2015;28:180-9. <https://doi.org/10.1111/joic.12196>
29. Kelly M. The medically complex premature infant in primary care. *J Pediatr Heal Care*. 2006;20:367-73. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2006.01.003>
30. Kaneko M, Yamashita R, Kai K, Yamada N, Sameshima H, Ikenoue T. Perinatal morbidity and mortality for extremely low-birthweight infants: a population-based study of regionalized maternal and neonatal transport. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41:1056-66. <https://doi.org/10.1111/jog.12686>