

FATORES PREDITIVOS E MORBILIDADES ASSOCIADAS À PERSISTÊNCIA DE CANAL ARTERIAL EM RECÉM-NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO E IDADE GESTACIONAL DE 27 - 31 SEMANAS

PREDICTIVE FACTORS AND MORBIDITIES ASSOCIATED WITH PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS WITH GESTATIONAL AGE 27 - 31 WEEKS

Marcos Sanches¹, Eulália Viveiros¹, Célia Neves¹, Marta Alves², Daniel Virella²

1. Maternidade Alfredo da Costa, Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE

2. Centro de Investigação do Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE

Acta Pediatr Port 2015;46:4-11

ABSTRACT

Introduction: Haemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA) is a common condition in very low birth weight (VLBW) infants. The aim of this study was to identify risk factors and morbidities associated with HSPDA in VLBW infants with gestational age 27-31 weeks.

Methods: Infants with a gestational age of 27-31 weeks and a birth weight <1500g admitted to a neonatal intensive care unit between 2010 and 2012 were identified, and a case-cohort study of cases with an echographic diagnosis of HSPDA and a systematic sample of infants without the diagnosis (control group) was performed. Predictive models for the incidence of HSPDA and its contribution to major neonatal morbidity were explored by logistic regression.

Results: Over the three years studied, the incidence of HSPDA was 15.1% (95% CI 11.3-19.5). Analysis of 44 infants with and 60 without HSPDA showed that the best predictors of HSPDA were the need for invasive ventilation (adjusted OR 3.65; 95% CI 1.268-10.479; $p=0.016$) and surfactant administration (adjusted OR 4.52; 95% CI 1.738-11.735; $p=0.002$). HSPDA was significant in the predictive model for periventricular leukomalacia (PVL) (adjusted OR 4.42; 95% CI 1.621-12.045; $p=0.004$).

Conclusions: These results suggest that preventive and therapeutic strategies that reduce the need for surfactant administration and invasive mechanical ventilation reduce the risk of HSPDA. HSPDA is positively associated with the occurrence of PVL.

Keywords: Patent ductus arteriosus; Morbidities; Risk factors; Great prematurity; Very low birth weight.

RESUMO

Introdução: A persistência de canal arterial hemodinamicamente significativo (PCAHS) é uma patologia frequente em recém-nascidos de muito baixo peso. O objetivo deste estudo foi identificar fatores de risco e morbilidades associadas à PCAHS no recém-nascido de muito baixo peso com idade gestacional entre 27 e 31 semanas.

Métodos: Estudaram-se os recém-nascidos (RN) com idade gestacional entre 27 e 31 semanas e peso de nascimento inferior a 1500 gramas, admitidos numa unidade de cuidados intensivos neonatais entre 2010 e 2012. Realizou-se um estudo caso-coorte, tendo-se identificado os casos com diagnóstico ecográfico de PCAHS e uma amostra sistemática de RN sem o diagnóstico de PCAHS (coorte de controlos). Foram explorados por regressão logística modelos preditivos da ocorrência de PCAHS e da sua contribuição para a principal morbilidade neonatal.

Resultados: Nos três anos em estudo, a incidência de PCAHS foi de 15,1%, (intervalo de confiança (IC) 95% 11,3 - 19,5). A análise dos 44 RN com PCAHS e dos 60 sem PCAHS identificou como melhores preditores de PCAHS a necessidade de ventilação invasiva (*odds ratio*

(OR) ajustado 3,65; IC95% 1,268 - 10,479; $p = 0,016$) e a administração de surfatante (OR ajustado 4,52; IC95% 1,738 - 11,735; $p = 0,002$); a PCAHS mostrou ser significativa no modelo preditivo de leucomalácia periventricular (LPV) (OR ajustado 4,42; IC95% 1,621 - 12,045; $p = 0,004$).

Conclusão: Os resultados obtidos sugerem que estratégias preventivas e terapêuticas que permitam a redução da necessidade de administração de surfatante e de ventilação mecânica invasiva podem reduzir o risco de PCAHS. A PCAHS está positivamente associada à incidência de LPV.

Palavras-chave: Persistência do canal arterial; Morbilidades; Fatores de risco; Grande prematuridade; Muito baixo peso ao nascer.

INTRODUÇÃO

A persistência de canal arterial (PCA) é uma alteração da adaptação ao meio extrauterino e a patologia cardíaca mais comum em recém-nascidos (RN) de grande e extrema prematuridade. Define-se pela persistência da comunicação entre a aorta e a artéria pulmonar após as

72 horas de vida, podendo condicionar *shunt* esquerdo-direito ou bidirecional.

A importância da PCA depende das suas dimensões e da magnitude do *shunt*. Diz-se que a PCA é hemodinamicamente significativa (PCAHS) se provoca hipoperfusão sistémica e repercussão cardiovascular e respiratória resultante do aumento do fluxo pulmonar, podendo contribuir para a génese ou manutenção de outras morbilidades. Tendo em conta a diversidade de patologias a que o RN pré-termo está sujeito, que resultam da sua imaturidade e da frequente necessidade de procedimentos invasivos, a tarefa de associar a PCAHS a outras morbilidades é difícil.

O objetivo principal deste estudo foi identificar fatores preditivos da existência de PCAHS, sendo objetivo secundário procurar associações entre PCAHS e outras variáveis neonatais que possam contribuir para a prevenção, diagnóstico e tratamento mais precoces da PCAHS e das morbilidades associadas em RN com idade gestacional (IG) entre 27 e 31 semanas e peso de nascimento (PN) inferior a 1500 gramas.

MÉTODOS

Estudo de coortes históricas de RN de grande prematuridade, mas não prematuridade extrema, incluindo RN com IG entre 27 e 31 semanas e PN < 1500 g, admitidos na unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN) de um hospital de apoio perinatal diferenciado entre 1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2012. Na coorte, identificaram-se todos os RN que tiveram PCAHS diagnosticada ecograficamente como grupo de interesse. Os restantes RN foram listados numericamente por ordem crescente do número de processo, sendo feita a seleção sistemática dos processos múltiplos de três, de modo a constituir-se a amostra de RN sem PCAHS (grupo controlo). Com os dois grupos, realizou-se o estudo de caso-coorte. Foram excluídos os RN com malformações congénitas *major*, doenças genéticas e/ou causadas por erros inatos do metabolismo diagnosticadas até às 40 semanas de idade pós-menstrual.

Nos dois grupos foram recolhidas variáveis pré-natais, de parto e pós-natais: restrição crescimento intrauterino (RCIU), hipertensão arterial materna, diabetes materna, tratamento materno com sulfato de magnésio, corticoides pré-natais, gemelaridade, sexo, peso ao nascimento, tipo de parto, índice de Apgar ≤ 5 ao quinto minuto, administração de surfatante, necessidade e duração de ventilação invasiva, necessidade de expansão volémica, de concentrado eritrocitário e terapêutica com corticoides. Foram igualmente recolhidos dados de

morbididades potencialmente associadas à PCAHS: displasia broncopulmonar (DBP) definida pela persistência da necessidade de oxigenoterapia às 36 semanas de idade pós-menstrual, hipotensão arterial, pneumotórax, sépsis precoce e tardia, hemorragia intraperiventricular (HIPV) segundo a definição e classificação de Volpe,¹ leucomalácia periventricular (LPV) segundo a definição e classificação de De Vries,² enterocolite necrosante (NEC) de acordo com critérios de Bell³ e retinopatia da prematuridade (ROP) definida segundo a classificação internacional da ROP.⁴

A PCAHS foi definida pelos critérios do Consenso Nacional de Neonatologia:⁵ canal arterial presente após as 72 horas de vida do RN; diâmetro mínimo > 1,5 mm; existência de hiperfluxo pulmonar com dilatação da aurícula esquerda (relação aurícula esquerda / aorta > 1,4) e/ou hipoperfusão sistémica (fluxo diastólico ausente ou retrógrado na aorta descendente e/ou índice de resistência ≥ 1 nas artérias cerebral anterior ou pericalosa). Foi apenas registado o diagnóstico de PCAHS.

A avaliação e a abordagem terapêutica da PCAHS foram realizadas de acordo com o protocolo interno da UCIN, que se baseia no Consenso de 2008 da Sociedade Ibero-Americana de Neonatologia⁶ e nos Consensos Nacionais de Neonatologia. Realizou-se ecocardiograma diagnóstico aos RN com suspeita de PCAHS e rastreio ecocardiográfico de PCA, entre as 24 e 72 horas, aos seguintes grupos: RN com IG < 28 semanas e/ou PN < 1000 g; RN com IG entre as 28 e 30 semanas sem indução maturativa ou com sépsis, ventilação invasiva, asfixia periparto (índice de Apgar ≤ 5 aos cinco minutos) e terapêutica materna com sulfato de magnésio. Após o diagnóstico de PCAHS, predominou uma abordagem terapêutica inicial conservadora, baseada na restrição hídrica individualizada (de acordo com balanço hídrico, débito urinário e progressão ponderal) e na otimização da oxigenação, ventilação e hematócrito (35 - 40%). Considerou-se evolução com sucesso a constatação do encerramento funcional do canal arterial (CA). No caso de insucesso terapêutico e na ausência de contra-indicações, os RN seriam submetidos a tratamento farmacológico com ibuprofeno endovenoso, num esquema de três doses de 24 em 24 horas (primeira dose 10 mg/kg; segunda e terceira dose 5 mg/kg). Se a monitorização ecográfica documentasse o encerramento do CA durante o tratamento, poderia equacionar-se, caso a caso, a interrupção do mesmo. Registou-se apenas a ocorrência de efeitos adversos da terapêutica quando implicaram a sua suspensão. No caso de insucesso terapêutico, a decisão seria individualizada, entre repetir novo ciclo de ibuprofeno ou realizar laqueação cirúrgica do canal arterial. Em todos os RN submetidos a um segundo ciclo de ibuprofeno, com

insucesso terapêutico, estaria preconizada a laqueação cirúrgica. A monitorização seria ecográfica e seriada, com periodicidade variável, ajustada individualmente, de acordo com a avaliação ecocardiográfica inicial, a IG e a evolução clínica. No caso de PCAHS diagnosticada após o 15º dia de vida, preconiza-se a laqueação cirúrgica “primária”.

Foi feita a análise descritiva da evolução dos casos de PCAHS. O intervalo de confiança (IC) da incidência de PCAHS foi calculado usando o *software* OpenEpi® (Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, www.OpenEpi.com, atualizado 2013.04.06). Foi explorada a associação univariável da ocorrência de PCAHS com fatores pré-natais, do parto e pós-natais. Na análise comparativa foram utilizados os testes de qui-quadrado ou exato de Fisher, conforme adequado, para dados categóricos, e o teste de Mann-Whitney para dados numéricos. Foi utilizada regressão logística multivariável (método *forward*) para explorar modelos preditivos da ocorrência de PCAHS e para avaliar a contribuição da PCAHS na ocorrência da principal morbidade neonatal, a partir das associações encontradas na análise univariável ($p < 0,250$). Foi considerado um nível de significância de alfa (α) de 0,05. A análise estatística foi realizada com o *software* SPSS 22.0 (SPSS for Windows, Rel. 22.0.1.2013. SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Dos 292 RN com IG entre 27 e 31 semanas e PN < 1500 g, identificaram-se 44 RN com PCAHS (15,1%; IC95% 11,3 -19,5); da amostra sistemática de 62 RN sem PCAHS, foram excluídos dois por malformações congénitas (tetralogia de Fallot, atresia do esófago). Na amostra final de 104 RN, 42 (40,4%) eram gémeos e 48 (46,2%) eram do sexo masculino; 82 (78,8%) RN nasceram por cesariana; o índice de Apgar (IA) foi ≤ 5 ao quinto minuto em quatro (3,8 %). Os índices de gravidade CRIB (*clinical risk index for babies*) e SNAPPE II (*score for neonatal acute physiology, perinatal extension, version II*) tiveram, respetivamente, mediana (percentil 90) de 1 (7 RN) e 15 (49 RN). A mediana da IG foi 29 semanas e o PN médio foi de 1107,5 g (mínimo 520 g, máximo 1495 g). Registaram-se seis óbitos, quatro destes na coorte de PCAHS.

O diagnóstico de PCAHS foi feito até ao quarto dia em 56,8% (25/44) dos casos; 70,5% (36/44) e 90,9% (40/44) dos RN foram diagnosticados até ao quinto e sétimo dia, respetivamente.

A abordagem terapêutica dos RN com PCAHS e os resul-

tados obtidos são apresentados na Figura 1. Verificou-se sucesso do tratamento conservador em 18 (41,9%) casos, foram medicados com ibuprofeno 22 (50%) RN e foi realizada laqueação cirúrgica em oito (18,2%), dos quais a laqueação foi “primária” em três. Um RN faleceu com canal arterial patente, sem ter sido instituída terapêutica. Dos RN medicados com ibuprofeno, 19 (86,4%) realizaram um ciclo, tendo cinco deles efetuado somente duas tomas. A mediana (percentil 10; percentil 90) do dia de vida de encerramento do canal foi de 11 (5 - 28). O tratamento com ibuprofeno teve sucesso em 77,3% dos RN tratados; em 88,9% dos tratados com um ciclo e em nenhum dos casos tratados com dois ciclos. Um RN medicado com ibuprofeno faleceu por choque séptico, ao sexto dia após terminar o ciclo completo de tratamento. Não se registaram casos de interrupção do tratamento por efeitos adversos. Não houve registo de reabertura do canal em nenhum caso. A laqueação cirúrgica “primária” realizou-se sem complicações imediatas nos três casos de diagnóstico de PCAHS mais tardio, no 18º, 28º e 30º dia de vida, tendo falecido um deles ao 14º dia de pós-operatório por falência multiorgânica secundária a NEC. Num dos quatro óbitos não foi possível apurar a causa da morte e relação temporal com o diagnóstico de PCAHS.

O resultado da análise univariável entre a ocorrência de PCAHS e as características prévias ao diagnóstico de PCAHS é apresentado na Tabela 1. Na exploração de modelos preditivos da ocorrência de PCAHS, o modelo com melhor capacidade preditiva (teste de Hosmer e Lemeshow, $p = 0,073$) identificou como melhores preditores a necessidade de ventilação invasiva (*odds ratio* (OR) 3,65; IC95% 1,268 - 10,479; $p = 0,016$) e a administração de surfatante (OR 4,52; IC95% 1,738 - 11,735; $p = 0,002$), ajustados para PN, IG, CRIB, SNAPPE II. A capacidade discriminativa do modelo dada pela área sob a curva *receiver operating characteristic* (ROC) foi 0,736 (IC95% 0,641 - 0,830) (Figura 2).

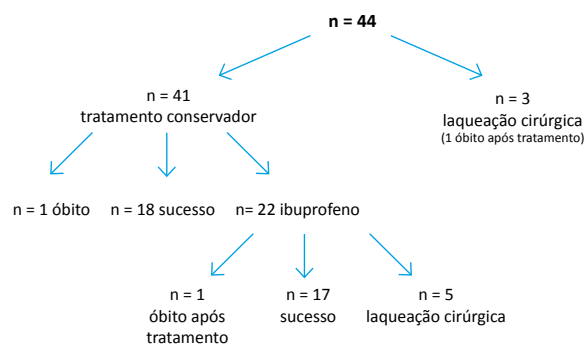


Figura 1. Abordagem terapêutica e resultados obtidos nos recém-nascidos com persistência de canal arterial hemodinamicamente significativo.

Tabela 1. Resultado da análise univariável entre a ocorrência de persistência de canal arterial hemodinamicamente significativo (PCAHS) e as características prévias ao diagnóstico de PCAHS

	PCAHS (n = 44)	Sem PCAHS (n = 60)	Valor p
Sexo masculino [nº (%)]	23 (52)	25 (38)	NS
PN (g) [mediana (P ₁₀ -P ₉₀)]	1030 (768 -1397)	1145 (800 - 1419)	0,050
IG (semanas) [mediana (P ₁₀ -P ₉₀)]	28 (27-30)	29 (27 - 30)	0,004
RCIU [nº (%)]	10 (23)	12 (20)	NS
HTA materna [nº (%)]	6 (14)	9 (15)	NS
Diabetes materna [nº (%)]	4 (9)	5 (8)	NS
Sulfato de magnésio [nº (%)]	2 (4,5)	1 (2)	NS
Corticoides pré-natais [nº (%)]	41 (93)	60 (100)	NS
Gemelaridade [nº (%)]	18 (41)	24 (40)	NS
Cesariana [nº (%)]	32 (73)	50 (83)	NS
Índice de Apgar ≤ 5 aos cinco minutos [nº (%)]	2 (5)	2 (3)	NS
CRIB score [mediana (P ₁₀ -P ₉₀)]	1 (0 - 7)	1 (0 - 7)	NS
SNAPPE II score [mediana (P ₁₀ -P ₉₀)]	18 (0 - 56)	9 (0 - 37)	0,021
Surfatante [nº (%)]	36 (82)	26 (43)	< 0,001
VI [nº (%)]	38 (86)	33 (55)	0,001
Suprimento de líquidos mL/kg/dia [mediana (P ₁₀ -P ₉₀)]	100,5 (91,3 - 114,1)	108 (94,5 - 117)	0,001
Expansão volémica [nº (%)]	23 (52)	13 (22)	0,001
Hipotensão [nº (%)]	13 (29,5)	6 (10)	0,011
Sépsis precoce [nº (%)]	2 (4,5)	2 (3)	NS

HTA, hipertensão arterial; IG, idade gestacional; nº, número de casos; NS, não significativo; PCAHS, persistência de canal arterial hemodinamicamente significativo; PN, peso ao nascimento; P₁₀, percentil 10; P₉₀, percentil 90; RCIU, restrição de crescimento intrauterino; VI, ventilação invasiva;

O resultado da análise univariável entre a ocorrência de PCAHS e a morbidade após o diagnóstico de PCAHS é apresentado na Tabela 2. Na exploração de contribuição da PCAHS em modelos preditivos de ocorrência da principal morbidade neonatal, a PCAHS foi identificada como estando associada à ocorrência de LPV, considerando na variável os quatro graus da patologia (OR 4,42; IC95% 1,621 - 12,045; p = 0,004), junto com o género masculino (OR 3,29; IC95% 1,198 - 9,030; p = 0,021), no modelo ajustado para hipotensão, expansão volémica, PN, IG, surfatante, transfusão de concentrado eritrocitário, indução maturativa pré-natal com corticosteroides e ventilação invasiva, tendo muito boa capacidade preditiva (teste de Hosmer e Lemeshow, p = 0,837). A capacidade discriminativa do modelo dada pela área sob a curva ROC foi 0,743 (IC95% 0,635 - 0,851) (Figura 3).

Não se identificou uma associação significativa entre a idade de encerramento do PCAHS e a ocorrência de LPV. A PCAHS não foi identificada como determinante significativo nos modelos preditivos da ocorrência de morte durante o internamento, de HIPV, de NEC, apesar de se associar significativamente à sua ocorrência na análise univariável.

DISCUSSÃO

A presença de canal arterial é fisiológica durante as primeiras 72 horas de vida do RN. Continua a ser ponto de discussão quais os fatores que explicam a grande variabilidade individual na persistência, dimensões e magnitude do *shunt* que podem provocar alterações hemodinâmicas. O fator preditivo mais frequentemente

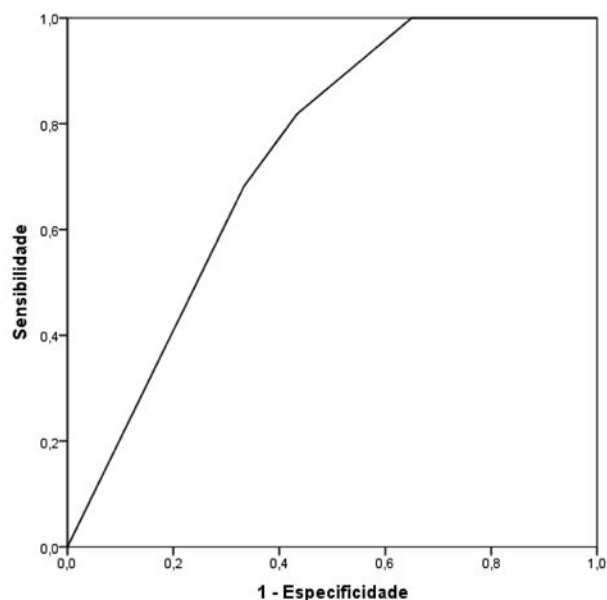


Figura 2. Capacidade discriminativa do modelo preditivo da ocorrência de persistência de canal arterial hemodinamicamente significativo (área sob a curva ROC = 0,736; IC95% 0,641 - 0,830) em recém-nascidos com idade gestacional entre 27 e 31 semanas e peso de nascimento inferior a 1500 gramas.

associado a PCAHS é a IG. Estima-se que a PCA esteja presente em 53% dos RN com menos de 34 semanas, em 60% dos RN com menos de 28 semanas e em 65% dos RN com menos de 26 semanas de gestação.^{7,8} Neste estudo, a prematuridade associou-se à PCAHS na análise univariável, não se confirmando a associação na análise multivariável, para o que podem ter contribuído a dimensão da amostra e a exclusão de RN com IG inferior a 27 semanas. A opção por analisar apenas os RN com idade gestacional entre 27 e 31 semanas permite controlar no desenho as variáveis associadas à heterogeneidade de uma amplitude gestacional maior, mas impossibilita a comparação com estudos que incluíram RN com IG < 27 semanas.

Quanto menor é a IG, menor é a resposta vasoconstritora do CA à elevada concentração de oxigénio presente após o nascimento, devido à diminuição do número de fibras musculares e à maior sensibilidade aos efeitos vasodiladores da prostaglandina E₂ e óxido nítrico.^{9,10} Ao contrário de outros estudos, não foi identificada associação com PN, gemelaridade, diabetes materna, corticoides pré-natais ou terapêutica com sulfato de magnésio.^{8,11,12} A não associação com a administração pré-natal de corticoides deve-se provavelmente a ter sido quase universal nesta amostra.

Tabela 2. Resultado da análise univariável entre a ocorrência de persistência de canal arterial hemodinamicamente significativo (PCAHS) e a morbilidade após o diagnóstico de PCAHS

	PCAHS (n = 44)	Sem PCAHS (n = 60)	Valor p
VI (dias) [mediana (P ₁₀ -P ₉₀)]	7 (1 - 29)	3 (1 - 20)	0,006
Concentrado eritrocitário [nº (%)]	18 (41)	13 (22)	0,034
Pneumotórax [nº (%)]	2 (5)	5 (8)	NS
Sépsis tardia [nº (%)]	18 (41)	19 (32)	NS
HIPV [nº (%)]	18 (41)	14 (24)	0,055
HIPV grau I [nº (%)]	4 (9)	7 (12)	
HIPV grau II [nº (%)]	8 (18)	3 (5)	NS
HIPV grau III [nº (%)]	6 (14)	4 (7)	
LPV [nº (%)]	17 (41,5)	8 (14)	0,002
NEC grau II-III [nº (%)]	6 (14)	1 (2)	0,040
Corticoides pós-natais [nº (%)]	5 (11)	1 (2)	NS
DBP [nº (%)]	8 (20)	5 (9)	NS
ROP [nº (%)]	12 (30)	9 (15,5)	NS
Óbitos [nº (%)]	4 (9)	2 (3)	NS

DBP, displasia broncopulmonar; HIPV, hemorragia intraperiventricular; LPV, leucomalácia periventricular; NEC, enterocolite necrosante; nº, número de casos; NS, não significativo; PCAHS, persistência de canal arterial hemodinamicamente significativo; P₁₀, percentil 10; P₉₀, percentil 90; ROP, retinopatia da prematuridade; VI, ventilação invasiva.

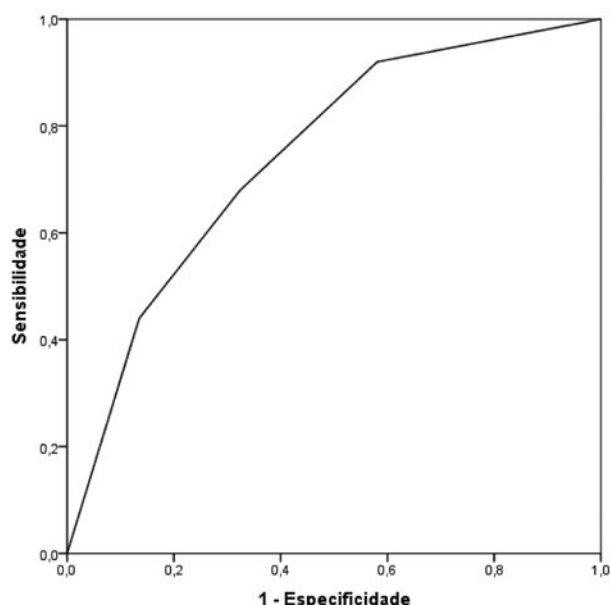


Figura 3. Capacidade discriminativa do modelo preditivo da ocorrência de leucomalácia periventricular (área sob a curva ROC = 0,743; IC95% 0,635 - 0,851) em recém-nascidos com idade gestacional entre 27 e 31 semanas e peso de nascimento inferior a 1500 gramas.

As variáveis pós-natais identificadas como potencialmente associadas ao aparecimento de PCAHS estão relacionadas com a ventilação. No entanto, a metodologia utilizada não permite estabelecer uma inferência causal entre necessidade de ventilação invasiva e PCAHS. A patologia pulmonar aguda nas primeiras horas de vida está associada a maior resistência vascular pulmonar, que promove uma constrição menos eficaz do CA na presença do oxigénio.¹³ O *shunt* esquerdo-direito produzido pela PCAHS aumenta o fluxo pulmonar que, associado à baixa pressão oncótica e ao aumento da permeabilidade capilar pulmonar, característica da prematuridade, pode resultar em edema intersticial e alveolar e numa diminuição da distensibilidade pulmonar,¹⁴ condicionando maior necessidade de apoio ventilatório e de oxigenação.

Estimou-se que a administração de surfatante está associada a um aumento de cerca de 4,5 vezes da possibilidade de aparecimento da PCAHS, ajustando ao peso, idade gestacional e indicadores de risco nas primeiras horas de vida. No entanto, neste estudo, a indiscriminação da estratégia da utilização de surfatante (profilática vs terapêutica) dificulta a atribuição de uma relação de casualidade entre esta medicação e a PCAHS. Estudos em animais demonstram que o rápido aumento da pressão parcial de oxigénio no sangue arterial (PaO_2) após a administração de surfatante provoca uma diminuição rápida na resistência vascular pulmonar e, consequen-

temente, um aumento de fluxo pelo CA.¹⁵ Este pode ser o mecanismo da associação entre surfatante e hemorragia pulmonar em RN com PCA.¹⁶

Entre as morbilidades relacionadas com a grande prematuridade, apenas se encontrou uma associação significativa da PCAHS com a LPV. A perfusão cerebral em RN prematuros está dependente da pressão arterial sistémica, devido à insuficiente autorregulação da circulação cerebral na prematuridade.¹⁷ A PCAHS associa-se à presença de fluxo diastólico retrógrado ou ausente nas artérias cerebrais anteriores,¹⁸ que pode ser causa de hipoxia, *stress* oxidativo celular e libertação de radicais livres, capazes de originar uma cascata pró-inflamatória que poderá culminar em apoptose neuronal. Neste estudo não se encontrou associação entre o aparecimento de LPV e a duração de PCAHS, o que pode dever-se à dimensão das amostras e à existência de outros cofatores na gênese da LPV, para os quais não foi possível fazer o adequado ajustamento. Outros autores concluíram que a hipoperfusão cerebral é necessária, mas não suficiente para produzir LPV, identificando a localização da afetação e grau de imaturidade neuronal como os outros pilares da teoria de hipoperfusão na fisiopatologia da LPV.¹⁹

Na amostra de casos, verificou-se que o diagnóstico de PCAHS fora feito ao quarto dia em 56,8% mas a mediana do dia de encerramento do canal foram os 11 dias de vida. É possível que a abordagem terapêutica mais precoce da PCAHS seja vantajosa. Num recente estudo prospetivo observacional verificou-se que a restrição hídrica não provoca alterações do diâmetro e da velocidade de fluxo do *shunt* da PCAHS, da pressão arterial e das necessidades de oxigénio suplementar.²⁰ Num ensaio clínico multicêntrico contra placebo para verificar a eficácia do ibuprofeno administrado às 72 horas de vida de RN com PCA, verificou-se uma maior taxa de encerramento do canal arterial e, portanto, menores taxas de retratamento médico e laqueação cirúrgica, verificando-se ainda redução da incidência da LPV.²¹ Neste estudo verificou-se maior eficácia do ibuprofeno na promoção do encerramento do canal arterial, relativamente ao tratamento conservador, sem registo de efeitos adversos que levassem a interrupção de tratamento. O estudo, no entanto, não está concebido, nem no desenho nem na dimensão, para ter potência para identificar a ocorrência dos efeitos adversos mais graves ou menos frequentes das opções terapêuticas.

O facto de não terem sido encontradas associações entre a PCAHS e outras morbilidades identificadas em outros estudos, como DBP, NEC, HPIV, ROP,²²⁻²⁵ não refuta a sua relação com PCAHS. O número reduzido de casos registados com algumas dessas morbilidades,

assim como a exclusão de RN com IG < 27 semanas podem ter impedido encontrar estas associações. Por outro lado, o protocolo de tratamento da PCAHS seguido na UCIN pode ter contribuído para a baixa incidência de algumas dessas condições. Efetivamente, o tratamento conservador (restrição hídrica, otimização de ventilação e da oxigenação), que neste estudo foi seguido em 93% dos RN com PCAHS, está associado à diminuição da incidência de DBP e HPIV.^{24,26}

A PCAHS deve ser motivo de preocupação em recém-nascidos de grande prematuridade mas com mais de 27 semanas de gestação, pela sua elevada incidência e possível associação a morbidade grave, nomeadamente à LPV. A adoção de estratégias preventivas e terapêuticas que reduzam a necessidade de administração de surfatante e de ventilação mecânica invasiva neste subgrupo de prematuros parece reduzir o risco de PCAHS. O uso quase universal da indução maturativa fetal com corticoide não permite associá-lo ao risco de PCAHS. A contínua evolução dos cuidados perinatais requer a permanente reavaliação do risco de PCAHS e da morbidade a ela associada.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CORRESPONDÊNCIA

Marcos Sanches
marcosanches16@hotmail.com

Recebido: 11/08/2014

Aceite: 08/11/2014

REFERÊNCIAS

- Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 4th Ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001:428-493.
- De Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992;49:1-6.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
- Anónimo. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-1134.
- Salazar A, Guedes A, Álvares S, Baptista MJ, Soares P, Morais S, et al. Abordagem Diagnóstica e Terapêutica da Persistência do Canal Arterial no Recém-Nascido Pré-Termo. 2010. http://www.lusoneonatologia.com/admin/ficheiros_projectos/201107201807-pda_2010.pdf. Consultado em 29 de outubro de 2013.
- Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, et al. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico e terapêutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr* 2008;69: 454-481.
- Lee HC, Silverman N, Hintz SR. Diagnosis of patent ductus arteriosus by a neonatologist with a compact, portable ultrasound machine. *J Perinatol* 2007;27:291-296.
- Hammoud MS, ElSORI HA, Hanafi EA, Shalabi AA, Fouda IA, Devarajan LV. Incidence and risk factors associated with the patency of ductus arteriosus in preterm infants with respiratory distress syndrome in Kuwait. *Saudi Med J* 2003;24:982-985.
- Clyman RI, Mauray F, Roman C, Heymann MA, Payne B. Effect of gestational age on ductus arteriosus response to circulating prostaglandin E2. *J Pediatrics* 1983;102:907-911.
- Clyman RI, Waleh N, Black SM, Riemeier RK, Mauray F, Chen YQ. Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension, and vasa vasorum. *Pediatr Res* 1998;43:633-644.
- Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballar RA, Roth P, Heymann MA, et al. Prenatal administration of bethametasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981;98:123-126.
- Del Moral T, González-Quintero VH, Claire N, Vanbuskirk S, Bancalari E. Antenatal exposure to magnesium sulfate and the incidence of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2007;27:154-157.
- Hamrick SEG, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infants. *Pediatrics* 2010;125:1020-1030. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-3506>
- Alpan G, Scheerer R, Bland R, Clyman R. Patent ductus arteriosus increases lung fluid filtration in preterm lambs. *Pediatr Res* 1991;30:616-621.
- Clyman RI, Jobe A, Heymann MA, Ikegami M, Roman C, Payne B, et al. Increased shunt through the patent ductus arteriosus after surfactant replacement therapy. *J Pediatr* 1982;100:101-107.
- Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary hemorrhage risk in infants with a clinically diagnosed patent ductus arteriosus: a retrospective cohort study. *Pediatrics* 1994;94:719-723.
- Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:153-161. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.108837>
- Martin CG, Snider AR, Katz SM, Peabody JL, Brady JP. Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1982;101:587-693.

19. Black SA, Riddle A, McClure MM. Maturation-dependent vulnerability of perinatal white matter in premature birth. *Stroke* 2007;38:724-730.
20. Buyst J, Rakza T, Pennaforte T, Johansson AB, Storme L. Hemodynamic effects of fluid restriction in preterm infants with significant patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2012;161:404-408. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.03.012>
21. Aranda JV, Clyman R, Cox B, Van Overmeire B, Wozniak P, Sosenko I, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol* 2009; 26:235-245. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1103515>
22. 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. *Pediatrics* 1999;104:1345-1350.
23. Dollberg S, Lusky A., Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:184-188.
24. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75:183-186.
25. Saldeño YP, Favareto V, Mirpuri J. Prolonged persistent patent ductus arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants. *J Perinatol* 2012;32:953-958. <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2012.31>
26. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, *et al.* Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2005;147:786-790.