Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

Data de Submissão: 11/10/2023
Data de Aprovação: 30/09/2024

ARTIGO DE REVISÃO

Revisão sistemática sobre a persistência do canal arterial no recém-nascido prematuro: uma comparação entre tratamento conservador, medicamentoso e cirúrgico

Systematic review on the persistence of the arterial pain in the premature newborn: a comparison between conservative, drug and surgical treatment

Julia Portela Franceschi[1], Livia Ribeiro de Oliveira[1], Jennyfer Caroline Reis Videira[1]

Palavras-chave:
Artéria pulmonar,
Canal arterial,
Hipertensão pulmonar,
Recém-nascido prematuro,
Terapêutica,
Tratamento conservador.

Resumo

O canal arterial é um vaso que comunica a artéria pulmonar com a aorta no feto, sendo de grande importância nesse período de vida, já que grande parte do débito ventricular combinado passa através dessa comunicação à aorta descendente e à placenta. O fechamento funcional do canal arterial no RN a termo ocorre com 12 a 15 horas de vida, e o permanente, com 5 a 7 dias, podendo chegar até o 21º dia. Já no prematuro, o canal arterial permanece aberto por mais tempo, e a frequência da persistência do canal arterial é proporcionalmente maior quanto mais imaturo for o RN. O quadro clínico varia com a idade gestacional; entretanto, é identificada a persistência sintomática do canal arterial pela presença do sopro cardíaco, taquicardia, precórdio hiperdinâmico e pelo aumento da amplitude de pulso. A terapêutica do PCA pode ser clínica ou cirúrgica, a decisão do tratamento ainda possui grande divergência. Esta pesquisa tem como objetivo comparar o tratamento conservador, medicamentoso e cirúrgico da PCA nos prematuros, em busca do melhor manejo. Trata-se de uma revisão sistemática que procura reunir resultados de outros estudos por meio da estratégia PICO, estabelecendo uma comparação entre o tratamento cirúrgico, medicamentoso e conservador da PCA, utilizando bases de dados renomadas e interpretando os resultados obtidos através da revisão.

Keywords:
Conservative treatment,
Ductus arteriosus,
Hypertension, pulmonary,
Infant, premature,
Pulmonary artery,
Therapeutics.

Abstract

The ductus arteriosus is a vessel that communicates the pulmonary artery with the aorta in the fetus, being of great importance in this period of life, since a large part of the combined ventricular output passes through this communication to the descending aorta and the placenta. Functional closure of the ductus arteriosus in full-term newborns occurs at 12 to 15 hours of life, and permanent closure occurs at 5 to 7 days, and may reach up to the 21st day. In premature infants, the ductus arteriosus remains open for a longer time, and the frequency of patent ductus arteriosus is proportionally higher the more immature the NB is. The clinical picture varies with the gestational age, however, the symptomatic persistence of the ductus arteriosus is identified by the presence of heart murmur, tachycardia, hyperdynamic precordium and by the increase in pulse amplitude. PDA therapy can be clinical or surgical, the treatment decision still has great divergence. This research aims to compare the conservative, drug and surgical treatment of PDA in premature infants, in search of the best management. This is a systematic review that seeks to gather results from other studies through the PICO strategy, establishing a comparison between surgical, drug and conservative treatment of PDA, using renowned databases and interpreting the results obtained through the review.

[1] Faculdade de Medicina de Presidente Prudente, Medicina - Presidente Prudente - São Paulo - Brasil.

Endereço para correspondência:
Livia Ribeiro de Oliveira.
Faculdade de Medicina de Presidente Prudente. Rua José Bongiovani, 700, Cidade Universitária, Pres. Prudente, SP, Brasil. CEP: 19050-920.
E-mail: liviiaaribeiro@hotmail.com

Resid Pediatr. 2025;15(4). DOI: 10.25060/residpediatr-2025.v15n4-1175

Creative Commons. Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International.

INTRODUÇÃO

O canal arterial é um largo vaso que comunica a artéria pulmonar com a aorta no feto. Estrutura vascular músculo-elástica fundamental para a vida fetal comporta-se, assim, como um conduto arterial, uma vez que desvia mais da metade do débito cardíaco para a circulação sistêmica, já que no período fetal os pulmões encontram-se com seus vasos constritos[1]. No feto, o canal se mantém aberto devido ao fluxo sanguíneo intenso e à presença de prostaglandina materna[2]. Sendo assim, já que a resistência vascular pulmonar está extremamente alta e o percentual de sangue que vai para o pulmão é muito pequeno, grande parte do débito cardíaco sistêmico ocorre por meio do canal arterial, guiado pelo ventrículo direito. Ao nascimento, ante a elevação sanguínea da pressão de oxigênio, ocorre a constrição desse canal, concomitantemente à dilatação da circulação pulmonar, estabelecendo, dessa forma, um novo padrão circulatório no recém-nascido[3].

O fechamento funcional do canal arterial ocorre em até 48 horas após o nascimento em recém-nascidos (RN) a termo e em até 72 horas em 90% dos RNs com mais de 30 semanas de idade gestacional (IG). Dois eventos contribuem para esse fechamento: a ação direta do oxigênio e a diminuição dos níveis de Prostaglandina E_2. Quando o ducto permanece aberto após 72 horas, pode-se considerar persistência do canal arterial (PCA), patologia que está relacionada a um defeito anatômico causado por uma distribuição aberrante do material elástico na lâmina interna e alteração estrutural das camadas média e subendotelial. Alguns fatores interferem no fechamento espontâneo do canal arterial, aumentando assim o risco de PCA, como: ausência de corticoide antenatal, exposição pré-natal ao sulfato de magnésio, sepse, inflamação, infecção por rubéola nas quatro primeiras semanas de gestação, uso de valproato na gestação, prematuridade, diabetes materna e administração excessiva de líquidos intravenosos nos primeiros dias de vida, isso ocorre no PCA em RN a termo. Entretanto, nos RNs pré-termo (<37 semanas) trata-se de um retardo da sua oclusão, consequente à imaturidade morfofuncional do conduto vascular, que não completou seu desenvolvimento devido ao nascimento antecipado. A frequência do PCA é maior quanto mais imaturo for o RN[4].

Enquanto a pressão arterial pulmonar é alta, não há sintomas da PCA, mas à medida que a pressão diminui, começa a haver um *shunt* esquerda-direita, aumentando o fluxo de sangue ao pulmão, causando uma sobrecarga do ventrículo esquerdo. Esse aumento da pressão vascular pulmonar pode determinar a ocorrência de um vazamento pelos capilares pulmonares, com edema pulmonar, aumento da resistência das vias aéreas e, à medida que o tempo passa, as condições do RN pioram, com seu pulmão ficando mais rígido e gerando um roubo sistêmico de sangue que pode levar à hipotensão arterial. Essa hipotensão se deve, principalmente, à queda da pressão diastólica, com diminuição de perfusão dos órgãos, principalmente em intestino e rins, com o risco aumentado de enterocolite necrosante e insuficiência renal aguda. A piora da perfusão cerebral e a alteração do fluxo sanguíneo cerebral podem predispor à leucomalácia periventricular e hemorragia intraventricular. Portanto, em caso de hipotensão refratária, deve-se considerar a presença de canal arterial hemodinamicamente significativo. O aumento do fluxo sanguíneo para os pulmões pode, ainda, levar à hemorragia com redução significativa da complacência pulmonar secundária ao dano dos capilares pulmonares em consequência ao aumento do fluxo sanguíneo aos pulmões[5]. Assim, observa-se que há várias repercussões agudas do aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e complicações graves dependentes ou concomitantes à PCA, como enterocolite necrotizante, insuficiência renal, displasia broncopulmonar e hemorragia intraventricular[6]. Ainda que não esteja na pauta do estudo, vale salientar que existem cardiopatias com circulação pulmonar dependente do canal arterial. Esse grupo de malformações fetais é representado pelas cardiopatias em que existe obstrução crítica ou completa do fluxo do ventrículo venoso para a artéria pulmonar, assim, todo o sangue que chega aos pulmões, após o nascimento, depende da permeabilidade do canal arterial[7].

Levando em consideração o diagnóstico clínico, este pode ser baseado na presença de sopro, no aumento da pressão de pulso ou no precórdio hiperativo, além da taquicardia. Esses sinais se manifestam mais tardiamente (em torno de 4 a 5 dias de vida) e são pouco sensíveis nos primeiros dias. O eletrocardiograma pode estar frequentemente normal ou com desvio do eixo para a esquerda e sobrecarga de câmaras esquerdas. O ecocardiograma é considerado padrão-ouro para confirmação de diagnóstico e avaliação das repercussões hemodinâmicas[4]. Alguns exames laboratoriais podem auxiliar na hipótese diagnóstica por demonstrarem relação das alterações destes com a PCA, incluindo acidose metabólica, piora dos gases sanguíneos, elevação da proteína C-reativa, elevações em várias substâncias bioquímicas incluindo peptídeo natriurético do tipo B, troponina T cardíaca e o segmento dos aminoácidos peptídeo natriurético tipo B terminal[8].

O manejo da PCA no prematuro é diferente do RN a termo, ademais os prematuros precisam ser classificados de acordo com a IG e peso, RN <1.000g, RN de 1.500g-1.000g e RN de 1.500g. Essa divergência ocorre devido ao canal arterial no prematuro permanecer aberto por um período mais prolongado, alterando a conduta terapêutica[4].

A terapêutica clínica da PCA se baseia, especialmente, na administração de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), agente inibidor da síntese de prostaglandinas, associado à restrição de fluídos e diuréticos. Entretanto, nas situações que a PCA é refratária ao manejo clínico, é indicada a sua ligadura cirúrgica, com o intuito de atenuar suas complicações hemodinâmicas. Apesar de essa intervenção apresentar resultados satisfatórios, ela não está livre de complicações[3]. Sabendo disso, a indicação para intervenção cirúrgica se dá na presença de deterioração respiratória ou sistêmica com sinais de repercussão hemodinâmica na ecocardiografia após

a tentativa de tratamento farmacológico e conservador. A decisão pelo tratamento cirúrgico e o momento mais apropriado para esse procedimento é objeto de muito debate e controvérsia[5]. Aquelas crianças que, mesmo realizando terapia medicamentosa, ainda possuem PCA sintomática prolongada, com repercussão hemodinâmica significativa e altas exigências de parâmetros ventilatórios e concentrações de oxigênio, a cirurgia para correção está indicada[9].

Tendo em vista a grande variação entre a escolha de tratamento da PCA, o objetivo desta revisão é comparar a indicação e eficácia do tratamento conservador, medicamentoso e cirúrgico no RN prematuro, que levem à diminuição dos vieses e aumento da sobrevida.

MÉTODOS

Revisão sistemática da literatura, por meio do PRISMA, que consiste em um *checklist* com 27 itens, com o objetivo de elaborar revisões sistemáticas e meta-análises[10].

A pergunta norteadora do estudo, baseada na estratégia PICO de elaboração de questões de pesquisa, é: qual é o melhor manejo para terapia de RN prematuro com PCA: tratamento cirúrgico, medicamentoso ou conservador? A população contempla os RN prematuros e/ou com peso menor ou igual a 1.500g com PCA. A intervenção é constituída pelo tratamento, enquanto o controle se baseia na terapia conservadora e medicamentosa. Os desfechos avaliados foram: Falha ao fechar a PCA no final do tratamento, falha ao fechar a PCA no 1º ciclo, falha ao fechar a PCA no 2º ciclo, falha ao fechar a PCA no 3º ciclo, reabertura do ducto arterial, necessidade de fechamento cirúrgico da persistência do canal arterial, duração da necessidade de oxigênio suplementar, taxa de ligadura cirúrgica, MDI (índice de desenvolvimento mental), PDI (índice de desenvolvimento motor), comprometimento do neurodesenvolvimento, paralisia cerebral moderada a grave, cegueira, surdez, perfuração intestinal, hemorragia gastrointestinal ou sangue oculto nas fezes, sangramento mucocutâneo, retinopatia da prematuridade, hemorragia intraventricular, oligúria, leucomalácia periventricular, enterocolite necrotizante, intolerância alimentar, displasia broncopulmonar, hemorragia pulmonar, hipertensão pulmonar, doença pulmonar crônica, sepse, pneumotórax creatinina maior. Óbitos nos primeiros 28 dias de vida, óbitos no primeiro ano de vida, dados respiratórios (fração inspirada de oxigênio com 24 horas de pós-operatório, dias de intubação e displasia broncopulmonar), estado nutricional (alimentação oral completa e peso corporal) e complicações pós-operatórias. Lactentes com PCA pequenos (<1.5 mm) sem sequelas clínicas, lactentes com grande PCA (>1,5 mm) com sinais ecocardiográficos de significância hemodinâmica, incluindo hipertensão pulmonar e/ou sobrecarga cardíaca e pulmonar, e sintomas clínicos associados à PCA, incluindo piora da insuficiência respiratória. Duração da hospitalização, custo, tempo de procedimento e eventos adversos (migração do oclusor, hemólise, complicações vasculares periféricas e *shunt* residual), uso de corticosteroide pós-natal, tempo para alimentação enteral completa, tempo para recuperar o peso ao nascimento. Óbito por 36 semanas de idade pós-menstrual ou displasia broncopulmonar ou enterocolite necrosante (moderada ou grave) com 36 semanas de idade pós-menstrual, melhores resultados de saúde aos 2 anos de idade corrigida incluindo sobrevida sem deficiência do neurodesenvolvimento (moderado ou grave) e sobrevida sem morbidade respiratória.

Em relação aos critérios de inclusão, foram utilizados artigos disponibilizados na íntegra de forma *online*, dentre eles, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, devido ao maior nível de evidência científica, com restrição de idioma, perante o tema: persistência do canal arterial no recém-nascido prematuro, com destaque na comparação dos tratamentos. Foram aplicados os anos de publicação, restringindo-se ao período entre 2017 e 2022. Com relação aos critérios de exclusão, determinamos estudos realizados antes do período estabelecido, relatos de casos e artigos que continham os descritores de interesse apenas ao longo do texto. Visto que o propósito é realizar um estudo atualizado e objetivo quanto aos resultados. Também foram excluídos alguns idiomas, incluindo apenas trabalhos em inglês e português.

Ademais, não fazem parte do trabalho artigos em que o desfecho primário ainda não foi concluído até o momento da publicação desta revisão.

Nas bases de dados PubMed e o *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, foram pesquisados eletronicamente os estudos desde o início do presente estudo até 1º de junho de 2022. As informações obsoletas foram atualizadas até 30 de novembro de 2022, antes da análise final dos dados. A estratégia de busca utilizada foi: “treatment” AND “patent ductus arteriosus”.

RESULTADOS

Foram encontrados 3.858 estudos na base de dados PubMed, esses artigos foram triados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão e avaliados por dois avaliadores quanto à elegibilidade, resultando em 79 artigos. A partir da leitura dos títulos e resumos, foram excluídos artigos semelhantes, deixando apenas os trabalhos mais recentes. Artigos que continham os descritores de interesse apenas ao longo do texto, não os abordando como tema principal, também foram excluídos, restando 14 obras para extração de dados (Figura 1). Foi elaborado um quadro que resume os achados e desfechos de cada artigo que contém nesta revisão, para auxiliar na escrita dos resultados aqui presentes (Quadro 1).

Estudos referentes ao tratamento conservador

Dos quatro trabalhos analisados sobre o tratamento conservador quando comparado com os demais tratamentos, duas revisões sistemáticas com meta-análise, dois ensaios clínicos randomizados.

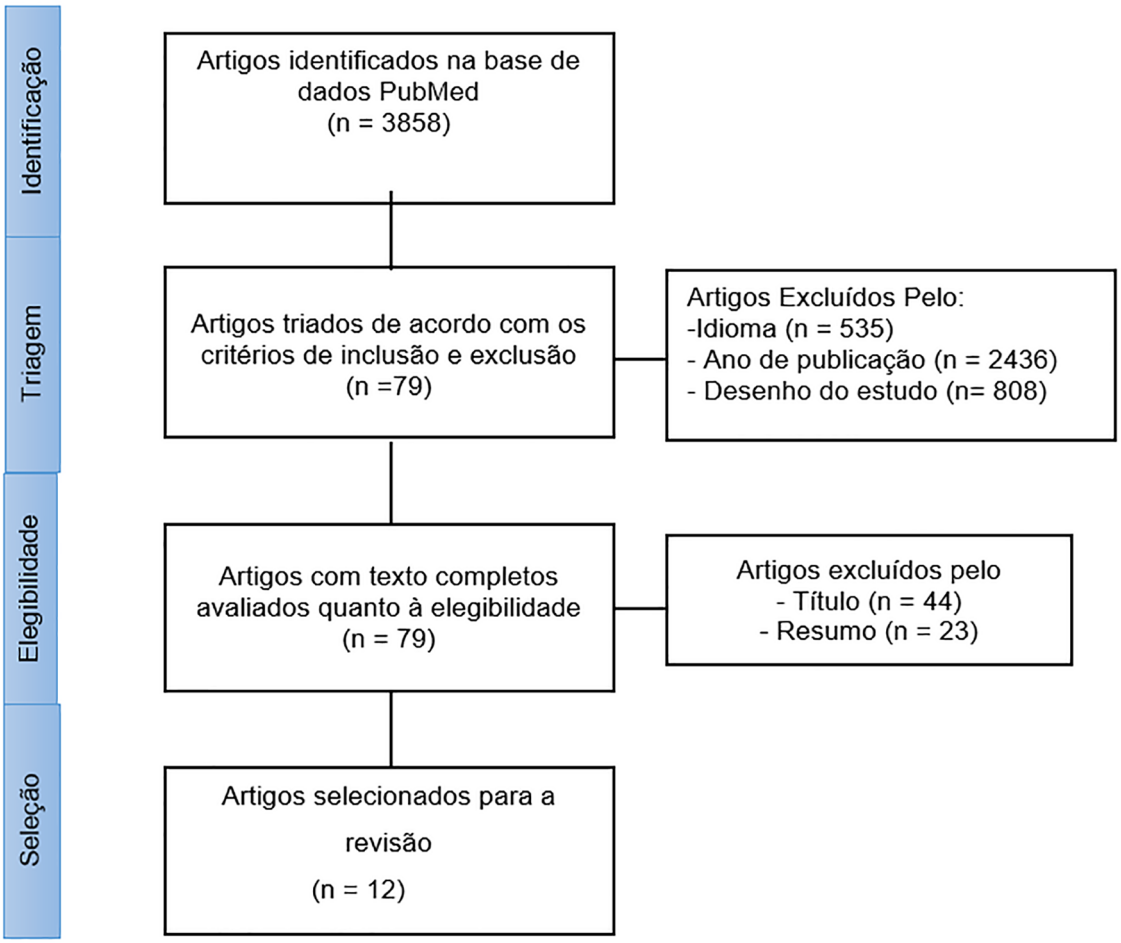


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos.

Não houve diferença significativa entre o tratamento precoce *versus* conduta expectante (nenhum tratamento iniciado nos primeiros sete dias após o nascimento) para uma doença hemodinamicamente significativa PCA para o desfecho primário de "mortalidade por todas as causas" (evidência de certeza moderada) ou outros desfechos clinicamente relevantes, como ligadura cirúrgica do PCA (evidência de qualidade muito baixa), doença pulmonar crônica doença (evidência de certeza moderada)[11]. Essa afirmação também foi observada por outro estudo, no qual não houve diferença significativa entre as chances de mortalidade, enterocolite necrosante ou hemorragia intraventricular com uso de placebo ou nenhum tratamento em comparação com qualquer uma das outras modalidades[12].

Por outro lado, na maioria dos bebês estáveis hemodinamicamente, um PCA acabara por fechar espontaneamente, portanto um tratamento aumenta potencialmente os riscos de efeitos adversos iatrogênicos, de acordo com as observações feitas no ensaio clinico randomizado "Multi-centre, randomised non-inferiority trial of early treatment versus expectant management of patent ductus arteriosus in preterm infants (the BeNeDuctus trial): statistical analysis plan"[13], esse é o motivo pelo qual o manejo expectante está ganhando interesse na literatura. Entretanto tal estudo ainda não tem resultados conclusivos que confirmem tal informação. Além das afirmações previstas perante tratamento conservador, com base nas estatísticas de classificação, observou-se que uma alta dose de ibuprofeno oral é a melhor opção farmacoterapêutica para o fechamento do PCA significativo e como base para prevenir a ligadura cirúrgica[12].

Dentre esses artigos há também resultados não finalizados e que estão em acompanhamento, entretanto espera-se que o resultado implique a redução do risco absoluto para bebês randomizados em relação ao tratamento comparado com placebo, e que traga uma diferença clinicamente importante[14].

Estudos referentes à comparação de tratamento farmacológico

Entre os estudos que comparam tratamento farmacológico, existem ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas com e sem meta-análise. As comparações feitas por esses estudos incluem paracetamol e/ou indometacina e/ou ibuprofeno.

Quadro 1. Resumo dos achados, por artigo e data de publicação.

Autores e Ano	Delineamento	Periódico de Publicação	Tratamento	Amostra	Grupo Avaliado	Desfechos avaliados
Oncel *et al.* (2017)[15]	Ensaio Clínico Randomizado	American Journal of Perinatalogy	Paracetamol oral *VS* Ibuprofeno oral *VS* ligadura cirúrgica.	80	Prematuros ≤30 semanas idade gestacional	Fechamento do canal arterial, reabertura e fechamento com segunda cura, taxa de ligadura cirúrgica, MDI (índice de desenvolvimento mental), PDI (índice de desenvolvimento motor), comprometimento do neurodesenvolvimento, paralisia cerebral moderada a grave, cegueira, surdez.
Marconi *et al.* (2019)[16]	Revisão Sistemática com Meta-análise	Elsevier Ltd.	Indometacina (oral, intravenoso ou retal) *VS* Ibuprofeno (oral, intravenoso ou retal) *VS* Paracetamol (oral intravenoso ou retal)	14.568	Prematuros (<37 semanas), a termo (≥37 semanas), baixo peso ao nascer (<2.500 g) e bebês com peso normal (≥2.500 g) com PCA diagnosticada clinicamente ou por critérios ecocardiográficos (ECO) no período neonatal (<28 dias).	Falha ao fechar a PCA no final do tratamento, falha ao fechar a pca no 1º ciclo, falha ao fechar a pca no 2º ciclo, falha ao fechar a PCA no 3º ciclo, necessidade de fechamento cirúrgico da persistência do canal arterial, óbito e ocorrência de eventos adversos selecionados (definidos como perfuração intestinal, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intraventricular, oligúria, leucomalácia periventricular, enterocolite necrotizante e displasia broncopulmonar).
Dani C *et al.* (2020)[17]	Ensaio Clínico Randomizado	European Journal of Pediatrics	Paracetamol Intravenoso *VS* Ibuprofeno Intravenoso *VS* ligadura cirúrgica.	101	Prematuros Nascidos de 25 semanas - 31 semanas e 6 Dias	Fechamento do canal arterial após o primeiro ciclo de tratamento, contrição da PCA após o primeiro ciclo de tratamento, fechamento da PCA e taxa de constrição após o segundo ciclo de tratamento, taxa de reabertura, necessidade de fechamento cirúrgico 30 dias após a inscrição.
Ohlsson *et al.* (2020)[18]	Revisão Sistemática	Cochrane	aracetamol (oral ou intravenoso) *VS* Ibuprofeno (oral ou intravenoso) *VS* Indometacina (oral ou intravenoso).	916	Prematuros <37 semanas ou Baixo peso (<2.500g) ou ECO com PCA	Falha ao fechar a PCA no 1º ciclo, comprometimento do neurodesenvolvimento, óbitos durante a internação, óbitos nos primeiros 28 dias de vida, óbitos no primeiro ano de vida, reabertura do ducto arterial, fechamento cirúrgico da PCA após falha do tratamento medicamentoso, duração de suporte ventilatório, hemorragia pulmonar, hipertensão pulmonar, duração da necessidade de oxigênio suplementar, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular (grau I até IV), leucomalácia periventricular, enterocolite necrosante, perfuração intestinal, sangramento gastrointestinal ou sangue oculto nas fezes e retinopatia da prematuridade.
Farooqui *et al.* (2018)[19]	Revisão Sistemática	Jornal of Neonatal – Perinatal Medicine	Indometacina *VS* Ibuprofeno *VS* Placebo	466	Prematuro <32 semanas e com peso abaixo de 1500g	Hemorragia pulmonar, doença pulmonar crônica, hemorragia intraventricular, intolerância alimentar e enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade, sepse e maior duração da hospitalização.

Evans *et al.* (2021)[20]	Revisão Sistemática	Cochrane	Indometacina	880	Prematuros sintomáticos <37 semanas e peso abaixo de 2500g	Falha no fechamento PCA, displasia broncopulmonar, óbitos, RNs que receberam resgate médico com tratamento, RNs que necessitam de ligadura cirúrgica, hemorragia pulmonar, sepse, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular grau I ao IV, leucomalácia periventricular, retinopatia da prematuridade, mortalidade infantil no primeiro ano de vida, uso de agentes inotrópicos, duração de ventilação assistida, duração da internação, perfuração intestinal, sangramento mucocutâneo ou gastrointestinal e creatinina maior
Oboodi *et al.* (2019)[21]	Ensaio Clínico Randomizado	Turkish Society of Cardiology	Paracetamol (intravenoso) *VS* Ibuprofeno (oral) *VS* Ibuprofeno (intravenoso ou oral) + paracetamol (oral)	224	Prematuros <37 semanas gestacionais admitidos na UTI	Taxa geral de fechamento da PCA, taxa ao fechar a PCA no 1º ciclo e taxa ao fechar a PCA no 2º ciclo.
Scerbo *et al.* (2020)[22]	Revisão Sistemática com Meta-análise	NeoReviews	Fechamento percutâneo	233	Prematuros de muito baixo peso (<1500g)	Lactentes com PCA pequenos (<1.5 mm) sem sequelas clínicas, lactentes com grande PCA (>1,5 mm) com sinais ecocardiográficos de significância hemodinâmica, incluindo hipertensão pulmonar ou sobrecarga cardíaca e pulmonar, sintomas clínicos associados à PCA, com piora da insuficiência respiratória.
Yan *et al.* (2020)[23]	Revisão Sistemática com Meta-análise	Medicine (Baltimore)	Ligadura cirúrgica	397	Prematuros <37 semanas ou <1500g com PCA diagnosticado	Óbitos, dados respiratórios (fração inspirada de oxigênio com 24 horas de pós-operatório, dias de intubação e displasia broncopulmonar), estado nutricional (alimentação oral completa e peso corporal) e complicações pós-operatórias (enterocolite necrosante, retinopatia do prematuro, insuficiência renal aguda, hemorragia intraventricular grau III ou IV e internação hospitalar).
Mitra *et al.* (2020)[11]	Revisão Sistemática com Meta-análise	Cochrane	Tratamento precoce *VS* Expectante	910	Prematuros <37 semanas ou baixo peso 2500g com PCA hemodinamicamente significativo	Óbitos durante a internação, ligadura, cirurgia da PCA ou transcateter oclusão, fármacos para PCA, doença pulmonar crônica, duração do suporte ventilatório, duração da necessidade de oxigênio suplementar, uso de corticosteroide pós-natal, tempo de internação, pneumotórax, hemorragia intraventricular grau I a IV, leucomalácia periventricular, enterocolite necrosante, perfuração intestinal espontânea, tempo para alimentação enteral completa, tempo para recuperar o peso ao nascimento, retinopatia da prematuridade, sepse, oligúria e comprometimento do neurodesenvolvimento.

Bell *et al.* (2021)[14]	Ensaio Clínico Randomizado	Open Access	Ibuprofeno Intravenoso *VS* Placebo	730	Prematuros entre 23 – 28 semanas e 6 dias com <72 horas de vida e ECO com grande PCA (>1.5mm de diâmetro)	Óbito por 36 semanas de idade pós-menstrual ou displasia broncopulmonar (moderada ou grave) com 36 semanas de idade pós-menstrual, melhores resultados de saúde aos 2 anos de idade corrigida incluindo sobrevida sem deficiência do neurodesenvolvimento (moderado ou grave) e sobrevida sem morbidade respiratória.
Mitra *et al.* (2018)[12]	Revisão Sistemática com Meta-análise	JAMA	Placebo, Indometacina (intravenoso ou oral), Ibuprofeno (intravenoso ou oral), Paracetamol (intravenoso ou oral) e ligadura cirúrgica.	4.802	Bebês prematuros com idade gestacional menor que 37 semanas ao nascimento ou bebês com baixo peso ao nascer (<2.500 g) que foram tratados com formulações intravenosas ou orais de indometacina, ibuprofeno ou paracetamol em comparação com outro medicamento, placebo ou nenhum tratamento para PCA hemodinamicamente significativa diagnosticada clínica ou ecocardiográfica durante o período neonatal (definido como <28 dias de vida).	Fechamento do canal arterial, fechamento cirúrgico, mortalidade, enterocolite necrosante e hemorragia intraventricular.

O uso do paracetamol apresenta menos efeitos colaterais renais e gastrointestinais quando comparados a outros medicamentos, apresentando, assim, maior nível de segurança[15,18]. Alguns estudos afirmam uma semelhança na eficácia de tratamento entre paracetamol e ibuprofeno para o fechamento do PCA e uma diminuição na necessidade de tratamento cirúrgico[16], também demonstram que devido a um efeito de constrição semelhante e menores efeitos colaterais, o paracetamol pode ser considerado a droga de primeira escolha para o tratamento do PCA hemodinamicamente significativo[23]. Outra forma de tratamento avaliada foi a combinação entre o paracetamol e ibuprofeno, demonstrando boa eficácia no tratamento individual de cada droga, mas uma efetividade melhor na combinação, entretanto estudos adicionais com tamanho amostral maior são recomendados para confirmar tais resultados[21].

O fechamento do canal artéria com fármacos inibidores da COX (ibuprofeno ou indometacina) é eficaz em prematuros. A indometacina reduz a incidência de PCA sintomática e reduz a duração do oxigênio suplementar, mas não influencia na redução da mortalidade[19,25]. O ibuprofeno tem uma alta taxa de fechamento de PCA somada a um risco menor de hemorragia intraventricular (HIV), mas não influencia na redução da mortalidade. Ainda assim, há uma taxa de falha no fechamento do canal após o uso dos inibidores da COX duas vezes, principalmente em RN com baixo peso[25].

Um estudo ainda comparou a eficácia das drogas no neurodesenvolvimento do RN, e não foi encontrada diferença significativa no neurodesenvolvimento dos 18 até 24 meses de vida, entre aqueles que foram tratados com paracetamol ou ibuprofeno; por outro lado, a ligadura cirúrgica foi associada a piores resultados nesse quesito[15].

Estudos referentes ao tratamento cirúrgico

O tratamento não cirúrgico com fechamento percutâneo do PCA em bebês de muito baixo peso (MBP) é considerado em um dos estudos como procedimento de escolha fora do período neonatal, existem evidências sobre a viabilidade, segurança e eficácia, entretanto não foi identificado risco-benefício a longo prazo[22].

Além da técnica percutânea, existe o método cirúrgico de fechamento transcateter sob orientação de ecocardiografia

transtorácica (ETT), apesar de não fazer parte da amostra utilizada nesta revisão sistemática, é relevante citar o estudo que avaliou tal procedimento utilizando como critério de inclusão o peso do paciente maior ou igual a 8 kg e presença de sintomas clínicos ou evidência ecocardiográfica de sobrecarga cardíaca, como aumento do ventrículo esquerdo. Esse procedimento parece seguro e produz uma taxa de sucesso do procedimento comparável à operação guiada por fluoroscopia; dito isso, pode fornecer uma estratégia alternativa, evitando a exposição à radiação e uso de agentes de contrastes, refere-se que a fluoroscopia ainda é 2% melhor que a ETT. Achados no estudo revelam que não houve óbitos, perfuração cardíaca, tamponamento pericárdico, regurgitação tricúspide, deslocamento ou deformação do oclusor, hemólise, trombose ou endocardite infecciosa em nenhum dos grupos. Em 7 casos (4 no grupo TTE e 3 no grupo fluoroscopia), houve vestígios de *shunt* residual imediatamente após o procedimento, que se resolveu após 24 horas[24].

Um outro tipo de técnica para fechamento do PCA é a ligadura cirúrgica precoce ou tardia, indicada quando o tratamento conservador ou farmacológico é contraindicado ou falho. A ligadura precoce é melhor para RNs prematuros ou MBP, pois tem um melhor estado nutricional e resultado respiratório, já a ligadura cirúrgica tardia em prematuros de muito baixo peso com PCA hemodinamicamente significativa (PCA- HS), onde o tratamento médico falhou ou tem contraindicação, continua sendo um tratamento necessário com redução da mortalidade[23].

DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados na presente revisão bibliográfica aponta para uma diferença de escolha de tratamento para PCA de acordo com o estado geral do paciente, a avaliação da hemodinâmica ativa desse canal, o peso e a IG do RN.

Pacientes que se enquadram como prematuros portadores de um PCA hemodinamicamente estável acabaram por se fechar espontaneamente, avaliou-se pelos artigos que os efeitos adversos causados pelo tratamento precoce com AINE sobressaem os benefícios encontrados com o tratamento nos primeiros 7 dias de vida.

Por outro lado, um estudo randomizado evidenciou que bebês de extremo baixo peso ao nascer, com 36 semanas de IG, têm uma menor incidência de morte por DBP quando randomizados para tratamento com ibuprofeno em comparação ao placebo.

Ao avaliar os tratamentos em RN com PCA - HS observou-se que não houve diferença significativa no tratamento precoce *versus* conduta expectante para desfechos primários de mortalidade. Entretanto recomenda uma interpretação e aplicação cautelosa visto que alguns benefícios do tratamento precoce foram observados, tais como encurtamento do tempo para alimentação enteral completa, bem como o tempo de recuperação do peso e encurtar significativamente a duração da hospitalização em comparação com a conduta expectante. Diante disso observa-se que o tratamento precoce não diminui as chances de mortalidade do RN (quando vastas), entretanto auxilia para uma recuperação mais vantajosa para ele.

A intervenção deve basear-se no resultado do ecocardiograma, com efeitos hemodinâmicos mensuráveis, levando à estabilidade clínica. Por exemplo um *shunt* medindo 3 mm em um RN assintomático de 32 semanas, deferem acentuadamente de um canal de comparável tamanho em um RN de 24 semanas com 2 dias de vida e instabilidade hemodinâmica.

Os estudos que avaliaram a aplicação do tratamento farmacológico apresentaram uma diferença entre as drogas de escolha. Os resultados recentes apoiam o uso de paracetamol IV como droga de primeira escolha para o tratamento de PCA – HS, visto que, apesar de ter uma eficácia semelhante ao ibuprofeno, apresenta menos efeitos colaterais renais e gastrointestinais quando comparados com indometacina EV ou ibuprofeno oral ou EV em RN pré-termo ou baixo peso.

Por outro lado, um estudo randomizado avaliou o uso de paracetamol e ibuprofeno associados e demonstrou ser a opção mais efetiva quando comparado com ambas as drogas em uso isolado, entretanto ainda há necessidade de mais estudos com quantidade amostral maior para confirmar tal opção de tratamento combinado.

Quando comparados em relação à falha do fechamento, o paracetamol e o ibuprofeno obtiveram semelhantes resultados. Dito isso, ambos carregam o mesmo risco de evoluir para um tratamento cirúrgico, apesar de ser a linha de escolha de tratamento que precede a cirurgia, por evitar risco e complicações pós-operatórias.

Na presença da não resolução do PCA diante do tratamento conservador/farmacológico, a decisão do tratamento cirúrgico deve ser da equipe médica. A ligadura precoce é melhor para RNs prematuros ou muito baixo peso (MBP), pois tem um melhor estado nutricional e resultado respiratório. Já a ligadura cirúrgica tardia em prematuros de MBP com PCA hemodinamicamente significativa, onde o tratamento médico falhou ou tem contraindicação, continua sendo um tratamento necessário com redução da mortalidade. Portanto, em comparação com o tratamento farmacológico, a ligadura cirúrgica reduziu significativamente a mortalidade de prematuros.

O fechamento percutâneo do ducto arterioso patente é considerado um procedimento seguro para o fechamento do PCA fora do período neonatal, pois é seguro, viável e está associado a poucos eventos adversos. Mas as complicações dos procedimentos (lesões vasculares e embolização do dispositivo) são maiores para o fechamento do dispositivo quando comparado com a ligadura cirúrgica. Já para os lactentes prematuros, quanto ao fechamento percutâneo, por mais seguro que seja, não há respostas para a eficácia.

CONCLUSÃO

Assim, podemos concluir que diante de uma PCA, o tratamento deve ser individualizado para cada caso, atentando-se à clínica do RN prematuro e o melhor manejo avaliando os riscos-benefícios. Em caso de uma estabilidade hemodinâmica, o ideal é iniciar com tratamento conservador; caso não haja melhora, pode-se realizar o tratamento farmacológico, priorizando o uso do paracetamol — devido aos baixos efeitos colaterais quando comparados com os demais. Por fim, na ausência de melhoras, opta-se pelo tratamento cirúrgico. Já em casos de instabilidade hemodinâmica grave, devem ser analisadas as indicações do tratamento cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. Miyague NI. Persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros. J Pediatr (Rio J) [Internet]. 2005; [citado 2022 Jun 5]; 81(6):429-30. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jped/a/kNFB356Fr7VZf76Y7Ngbm4f.
2. Rudolph, A. Congenital Diseases of the Heart: Clinical-Physiological Considerations. 3th ed. Chichester: Willey-Blackwell; 2009.
3. Locali RF, Matsuoka PK, Gabriel EA, Bertini Júnior A, La Rotta CA, Catani R, et al. Patent ductus arteriosus treatment in the premature newborn: clinical and surgical analisys. Arq Bras de Cardiol [Internet]. 2008; [cited 2022 Jun 5]; 90(5):316-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18516401/.
4. Ebserh. Protocolo Clínico - Condutas Médicas na Persistência do Canal Arterial [Internet]. Uberaba, Brasil; 2019. [Acesso em Ano Mês Dia]. Disponível em: https://www.gov.br/ebserh/pt- br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/hc-uftm/documentos/protocolos- clinicos/protocolo--clinico-divisao-medica-09-2019-condutas-medicas-na-persistencia- do--canal-arterial/.
5. Margotto PR, Perdigão WB, Pogue HB. Protocolo para persistência do canal arterial [Artigo de revisão]. Rev Med Saude Brasilia. 2015;4(3).
6. Georgetti FCD, Eugênio GR. Tratamento da persistência do canal arterial em recém-nascidos pré-termo com ibuprofeno por via enteral. Rev Paul Pediatr [Internet]. 2006; [citado 2022 Jun 5]; 24(2):143-8. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-438337.
7. Zielinsky P. Malformações cardíacas fetais. Diagnóstico e conduta. Arq Bras de Cardiol [Internet]. 1997; [citado 2022 Jun 5]; 69(3):209-18. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abc/a/JGQ5YKLgYvXG4YzmsGNbYFm/#.
8. Anilkumar M. Patent ductus arteriosus. Cardiol Clin [Internet]. 2013; [cited 2022 Jun 5]; 31(3):417-30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23931103/.
9. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. J Pedriatr [Internet]. 2007; [cited 2022 Jun 8]; 150(3):229-34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17307535/.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS medicine [Internet]. 2009; [cited 2022 Jun 8]; 6(7): e1000097. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19621072/
11. Mitra S, Scrivens A, Kursell AMV, Disher T. Early treatment versus expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020; [cited 2022 Jun 8]; 12(12):CD013278. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301630/.
12. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasdingam T, Veronik AA, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and metaanalysis. JAMA [Internet]. 2018; [cited 2022 Jun 8]; 319(12):1221-38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29584842/.
13. Hundscheid T, Donders R, Onland W, Kooi EMW, Vijlbrief DC, de Vries WB, et al. Multi-centre, randomised non-inferiority trial of early treatment versus expectant management of patent ductus arteriosus in preterm infants (the BeNeDuctus trial): statistical analysis plan. Trials [Internet]. 2021; [cited 2022 Jun 8]; 22(1):627. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34526095/.
14. Bell JL, Gupta S, Juszczak E, Hardy P, Linsell L. BabyOSCAR: Outcome after Selective early treatment for Closure of patent ductus ARteriosus in preterm babies - a statistical analysis plan for short-term outcomes. Trials [Internet]. 2021; [cited 2022 Jun 8]; 22(1):368. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34039414/
15. Oncel MY, Eras Z, Uras N, Canpolat FE, Erdeve O, Oguz SS. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants treated with oral paracetamol versus ibuprofen for patent ductus arteriosus. Am J Perinatol [internet]. 2017 [Acesso em 10 Junho 2022]; 34(12): 1185-1189. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28395364/
16. Marconi E, Bettiol A, Ambrósio G, Perduca V, Vannacci A, Troiani S, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus closure: a systematic review and network meta-analysis of clinical trials and observational studies. Pharmacol Res [Internet]. 2019 [Acessado em 08 Junho 2022]; 148: 104418. Disponivel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479749/
17. Dani C, Lista G, Bianchini S, Mosca F, Schena F, Ramenghi L, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. Eur J Pediatr [Internet]. 2021[Acessado em 08 Junho 2022]; 180(3): 807-816. Disponivel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32888085/
18. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev [internet]. 2018 [Acessado em 08 Junho 2022]; 4(4): CD010061. Disponivel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29624206/
19. Farooqui M A, Elsayed Y N, Jeyaraman M M, Dingwall O, Tagin M, Zarychanski R, Et al. Pre-symptomatic targeted treatment of patent ductus arteriosus in preterm newborns: A systematic review and metaanalysis. . J Neonatal Perinatal Med [Internet]. 2019 [Acessado em: 10 Junho 2022]; 12(1): 1-7. Disponivel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30040749/
20. Evans P, O'Reilly D, Flyer JN, Soll R, Mitra S. Indomethacin for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Nov 5;11(11):CD013133. doi:10.1002/14651858.CD013133.pub2. PMID: 34741576.
21. Oboodi R, Najib KS, Amoozgar H, Pourarian S, Moghtaderi M, Mehdizadegan N, et al. Positive tendency toward synchronous use of acetaminophen and ibuprofen in treating patients with patent ductus arteriosus. Turk Kardiyol Dern Ars [internet]. 2020 [Acessado em 10 Junho 2022]; 48(6): 605-612. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10091483/

22. Scerbo D, Cua C L, Rivera B K, Marzec L C, Smith C V, Slaughter J L, Et al. Percutaneous Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Very-LowWeight Infants. NeoReviews [Internet]. 2020 [Acessado em 10 Junho 2022]; 21(7): e469-e478. Disponivel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32611564/

23. Yan H, Ma F, Li Y, Zhou K, Hua Y, Wan C. The optimal timing of surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm or very-low-birth-weight infants: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) [internet]. 2020 [Acessado em 10 Junho 2022]; 99(9):e19356. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32118777/

24. Wang C, Zhang F, Ouyang W, Zhao G, Lu W, Zou M, et al. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus under Echocardiography Guidance: A Randomized Controlled Noninferiority Trial. J Interv Cardiol [Internet]. 2020; [cited 2022 Jun 10]; 2020:4357017. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33093816/.

25. Cooke L, Steer P A Woodgate P G. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [internet]. 2003 [Acessado em 10 Junho 2022];2003(1):CD003745. Disponivel em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8728147/