



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**THAÍS SALES LEMOS DA CUNHA**

**TRATAMENTO E DESFECHOS DA PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL EM  
RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO EXTREMO BAIXO PESO COM RESTRIÇÃO  
DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO: ESTUDO DE COORTE MULTICÊNTRICO**

**UBERLÂNDIA - MG  
2022**

**THAÍS SALES LEMOS DA CUNHA**

**TRATAMENTO E DESFECHOS DA PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL EM  
RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO EXTREMO BAIXO PESO COM RESTRIÇÃO  
DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO: ESTUDO DE COORTE MULTICÊNTRICO**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.**

**Área de Concentração: Ciências da Saúde**

**Orientador:**

**Prof. Dr. Morun Bernardino Neto**

**Co-orientadora:**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela M. L. M. Ferreira**

**UBERLÂNDIA – MG  
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

C972t  
2022      Cunha, Thaís Sales Lemos da, 1988-  
            Tratamento e desfechos da persistência do canal arterial em recém-nascidos pré-termo extremo baixo peso com restrição de crescimento intrauterino [recurso eletrônico] :estudo de coorte multicêntrico/ Thaís Sales Lemos da Cunha. - 2022.

            Orientador: Morun Bernardino Neto.  
            Coorientadora: Daniela Marques de Lima MotaFerreira.  
            Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
            Modo de acesso: Internet.  
            Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2023.8044>  
            Inclui bibliografia.

            1. Ciências Médicas. I. Bernardino Neto, Morun, (Orient.). II. Ferreira, Daniela Marques de Lima Mota, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências daSaúde. IV. Título.

---

CDU: 61

André Carlos Francisco  
Bibliotecário - CRB-6/3408



## UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902 Telefone: (34) 3225-8628 -  
www.ppcsa.famed.ufu.br - ppcsa@famed.ufu.br



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico N° 011/PPCSA				
Data:	25.08.2022	Hora de início:	13:30h	Hora de encerramento:	16:30h
Matrícula do Discente:	12012CSD013				
Nome do Discente:	Tháís Sales Lemos da Cunha				
Título do Trabalho:	Tratamento e desfechos da persistência do canal arterial em recém-nascidos pré-termo extremo baixo peso com restrição de crescimento intrauterino: estudo de coorte multicêntrico				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	3: Fisiopatologia das doenças e agravos à saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Atividade Física e Aspectos fisiológicos associados à Saúde				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA N° 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela

Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Mariana Gonçalves Gomes Tavalone (IMEPAC), Marília Martins Prado Bonini (UFU) e Daniela Marques de Lima Mota Ferreira (UFU) co-orientadora em substituição ao orientador Prof. Dr. Morum Bernardino Neto (USP).

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Daniela Marques de Lima Mota Ferreira, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Daniela Marques de Lima Mota Ferreira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 25/08/2022, às 15:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



---

Documento assinado eletronicamente por **Marília Martins Prado Bonini, Professor(a) do Magistério Superior**, em 25/08/2022, às 15:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



---

Documento assinado eletronicamente por **Mariana Gonçalves Gomes Tavalone, Usuário Externo**, em 25/08/2022, às 16:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3871644** e o código CRC **EFFB281B**.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Thaís Sales Lemos da Cunha

### TRATAMENTO E DESFECHOS DA PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO EXTREMO BAIXO PESO COM RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO: ESTUDO DE COORTE MULTICÊNTRICO

**Presidente da Banca (Co-orientadora):** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Daniela M. L. M. Ferreira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

#### **Banca examinadora:**

**Titular:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Marília Martins Prado Bonini

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

**Titular:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Mariana Gomes Gonçalves Tavalone

Instituição: Faculdade de Medicina de Araguari – IMEPAC

## DEDICATÓRIA

*À minha família, que agora está mais completa, meus amores Dyego e Maurinho, vocês sempre serão a melhor parte dos meus dias...*

## AGRADECIMENTOS

À Jesus Cristo, meu guia, juntamente com a intercessão poderosa de Nossa Senhora, abrindo os caminhos e me mantendo firme diante das dificuldades.

Ao meu esposo, Dyego Vilela Luciano, com quem venho partilhando a trajetória de minha vida. Obrigada por tornar tudo mais leve, e por sempre me encorajar.

Ao meu pai, Henrique Lemos da Cunha, e minha mãe, Mônica da Cunha Sales, que nunca mediram esforços por seus filhos, e construíram uma estrada firme e cheia de amor por onde passei, permitindo com que eu tivesse acesso a ótimas escolas, e encontrasse em nosso lar, um ambiente acolhedor, de amor e tranquilidade.

Aos meus irmãos, Carine Sales Lemos da Cunha e Gustavo Sales Lemos da Cunha, por serem os melhores amigos que a vida poderia me proporcionar.

Ao meu avô Mauro Ferreira Salles, exemplo de força e dedicação, que sempre vibrou e se orgulhou de minhas conquistas.

A todos meus amigos e familiares que não citei aqui, mas que carrego sempre em meu coração e minha essência.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela M. L. M. Ferreira, que me acompanha desde a residência de neonatologia, acreditou em minha capacidade em momentos difíceis que atravessei, e sempre me abriu tantas portas. Sem seu apoio essa tese não existiria.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vânia O. Steffen Abdallah, exemplo de força e dedicação, que esteve comigo no início dessa trajetória.

Ao Prof. Dr. Morun Bernardino Neto, que aceitou o desafio dessa orientação.

À equipe de Neonatologia do HC-UFU, minha segunda casa, onde tenho mestres, que se tornaram amigos, e que me inspiram diariamente em minha vida profissional.

À Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, que acreditou nesse projeto e permitiu com que ele fosse executado.

Aos membros da banca de qualificação e da banca examinadora da dissertação, por terem gentilmente aceitado participar da avaliação deste estudo, e pelas valiosas sugestões.

À Universidade Federal de Uberlândia, em especial à Pós-Graduação em Ciências da Saúde por contribuir com a minha formação.

## RESUMO

**Introdução:** A restrição de crescimento intrauterino (RCIU) é uma morbidade comumente observada em recém-nascidos pré-termo (RNPT). O manejo da persistência do canal arterial (PCA) ainda é controverso, assim seria importante a identificação de neonatos sob maiores riscos de morbidades e maiores benefícios com o tratamento dessa condição. O objetivo desse estudo foi avaliar se a RCIU afeta o tratamento e os desfechos em RNPT com PCA, quando comparados com RNPT eutróficos. **Materiais e métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, em que foram incluídos neonatos com diagnóstico de PCA, idade gestacional (IG) entre 22 e 33 semanas e 6 dias, peso de nascimento (PN)  $\leq 1000\text{g}$ , nascidos no período de 2012 a 2019, em 17 centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN). Foi analisada a exposição à RCIU, e comparadas as frequências de tratamento e complicações clínicas entre os grupos. Posteriormente, foi avaliada a exposição à RCIU, ao tratamento farmacológico, e fatores confundidores em relação ao desenvolvimento de morbidades. **Resultados:** Foram elegíveis 2205 pacientes com PCA: 531 com RCIU (24,08%) e 1674 (75,92%) eutróficos. De modo geral, os fatores de risco maternos foram mais prevalentes nos RNPT com RCIU (82,1% x 57,4%  $p < 0,001$ ). Os RNPT com RCIU foram menos submetidos ao tratamento farmacológico (40,1% x 56,5%;  $p < 0,001$ ) e cirúrgico (7,3% x 11,5%;  $p = 0,022$ ). Em segunda análise, ao considerar exposição à RCIU, tratamento farmacológico da PCA e potenciais confundidores que diferiram entre os grupos (IG, PN, fatores de risco maternos, exposição à corticoide antenatal), observou-se redução de 53% na taxa de óbito (OR 0,47, IC 95% 0,39 - 0,57), 40% na displasia broncopulmonar (DBP) (OR 0,59, IC 95% 0,42 - 0,82) e 30% na leucomalácia periventricular (LPV) (OR 0,73 IC 95% 0,55 - 0,98), com o tratamento farmacológico da PCA. **Conclusão:** Os RNPT extremo baixo peso ao nascer (EBP) com diagnóstico de PCA e RCIU apresentaram menores taxas de tratamento farmacológico e cirúrgico quando comparados aos eutróficos com PCA. Por outro lado, o tratamento farmacológico nos RNPT EBP foi associado a redução na taxa de óbito, DBP e leucomalácia, sugerindo a necessidade de uma estratégia individualizada para abordagem terapêutica da PCA nesse grupo de pacientes.

**Palavras-chave:** persistência do canal arterial, ducto arterial, restrição de crescimento intrauterino, retardo de crescimento intrauterino, pequeno para idade gestacional, recém-nascido pré-termo, extremo baixo peso

## ABSTRACT

**Introduction:** Intrauterine growth restriction (IUGR) is a morbidity commonly observed in preterm infants. The management of patent ductus arteriosus (PDA) is still controversial and it would be useful to identify newborns at high risk and with greater benefits from treatment of this condition. The aim of this study was to assess whether IUGR affects treatment and outcomes in preterm infants with PDA, when compared to eutrophic patients. **Materials and methods:** A retrospective cohort study, in which neonates diagnosed with PDA, gestational age (GA) between 22 and 33 weeks and 6 days, birth weight (BW)  $\leq$  1000g, born from 2012 to 2019, in 17 centers of the Brazilian Network on Neonatal Research (abbreviated as RBPN in Portuguese) were included. Exposure to IUGR was analyzed, and the frequencies of treatment and clinical complications were compared between the groups. Subsequently, exposure to IUGR, pharmacological treatment of PDA, and confounding factors in relation to the development of morbidities were evaluated. **Results:** 2205 patients with PDA were eligible: 531 with IUGR (24.08%) and 1674 (75.92%) eutrophic. In general, maternal risk factors were more prevalent in preterm infants with IUGR (82.1% x 57.4%  $p < 0.001$ ). Neonates with IUGR were less likely to undergo pharmacological (40.1% x 56.5%;  $p < 0.001$ ) and surgical (7.3% x 11.5%;  $p = 0.022$ ) treatment. In a second analysis, when considering IUGR exposure, pharmacological treatment of PDA and potential confounders that differed between groups (GA, BW, maternal risk factors, antenatal corticosteroid exposure), was observed a 53% reduction in death rate (OR 0.47, 95% CI 0.39 - 0.57), 40% reduction in bronchopulmonary dysplasia (BPD) (OR 0.59, 95% CI 0.42 - 0.82) and 30% reduction in periventricular leukomalacia (PVL) (OR 0.73 95% CI 0.55 - 0.98) with pharmacological treatment of PDA. **Conclusion:** Extremely low birth weight (ELBW) preterm infants diagnosed with PDA and IUGR had lower rates of pharmacological and surgical treatment when compared to eutrophic infants with PDA. On the other hand, pharmacological treatment in ELBW preterm newborns was associated with a reduction in the rate of death, BPD and PVL, suggesting the need for an individualized strategy for the therapeutic approach of PDA in this group of patients.

**Keywords:** patent ductus arteriosus, intrauterine growth restriction, small for gestacional age, preterm newborn, extremely low birth weight

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

FIGURA 1 - Pacientes elegíveis para o estudo conforme critérios de inclusão e exclusão. .... 38

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO

TABELA 1 - Características clínicas dos RNPT com RCIU e eutróficos .....	39
TABELA 2 - Fatores de risco maternos identificados nos RNPT com RCIU e eutróficos ....	39
TABELA 3 - Frequência de tratamento farmacológico e cirúrgico para PCA nos RNPT com RCIU e eutróficos.....	39
TABELA 4 - Ocorrência de complicações e morbidades associadas a PCA nos RNPT com RCIU e eutróficos .....	40
TABELA 5 - Complicações associadas a PCA ajustadas para IG, sexo, PN, RCIU, fatores de risco maternos, exposição a corticoide antenatal e tratamento farmacológico da PCA nos RNPT EBP .....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	Adequado para Idade gestacional
AINE	Anti-inflamatório não-esteroidal
AMPc	Monofosfato cíclico de adenosina
CA	Canal arterial
DBP	Displasia broncopulmonar
EBP	Extremo baixo peso
ECN	Enterocolite necrosante
GMPc	Monofosfato cíclico de guanosina
HC UFU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
HPIV	Hemorragia periintraventricular
IG	Idade gestacional
LPV	Leucomalácia periventricular
NIRS	Espectroscopia de infravermelho próximo
P10	Percentil 10
PCA	Persistência do Canal Arterial
PIG	Pequeno para idade gestacional
PN	Peso de nascimento
RBPN	Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
RN	Recém-nascido
RNPT	Recém-nascido pré-termo
RNT	Recém-nascido a termo
ROP	Retinopatia da prematuridade
SDR	Síndrome do desconforto respiratório
SUS	Sistema Único de Saúde
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>16</b>
2.1 Persistência do Canal Arterial em Recém-Nascidos .....	16
2.2 Restrição de crescimento intrauterino e PCA.....	23
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>29</b>
3.1 Objetivo geral .....	29
3.2 Objetivo específico .....	29
<b>4. ARTIGO .....</b>	<b>30</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>51</b>

## APRESENTAÇÃO

Essa dissertação está estruturada de acordo com os critérios do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde dessa Universidade, a qual define que os resultados do estudo sejam apresentados em formato de artigo científico.

Este documento está organizado nas seguintes seções: (1) Introdução; (2) Referencial Teórico; (3) Objetivos; e (4) Artigo, que contempla os resultados obtidos.

O artigo intitulado “Tratamento e desfechos da persistência do canal arterial em recém-nascidos pré-termo extremo baixo peso com restrição de crescimento intrauterino: estudo de coorte multicêntrico”, teve como objetivo avaliar se a restrição de crescimento intrauterino (RCIU) afeta o tratamento e os desfechos em recém-nascidos pré-termo (RNPT) com persistência do canal arterial (PCA), quando comparados com RNPT eutróficos.

O artigo será enviado para o periódico *Archives of Disease in Childhood*.

## 1 INTRODUÇÃO

Anualmente, ocorrem cerca de 15 milhões de partos prematuros, definidos como nascimento antes de 37 semanas de idade gestacional (IG), em todo o mundo, o que representa aproximadamente 11% do total de nascimentos. Na última década, observou-se um crescimento desses partos na maioria dos países. Apesar da melhoria dos cuidados neonatais, que levou à aumento na sobrevivência dos recém-nascidos (RN), a prematuridade ainda é apontada como a principal causa mundial de mortalidade neonatal. Conforme a IG diminui, há aumento no índice de mortalidade e na ocorrência de morbidades neonatais relacionadas a diversos sistemas (GOLDENBERG; HARRISON, 2016).

A persistência do canal arterial (PCA) é a complicação cardiovascular mais prevalente em recém-nascidos pré-termo (RNPT) (MITRA et al., 2016; PRESCOTT; KEIM-MALPASS, 2017;). O canal arterial (CA) é uma estrutura que permite adequada oxigenação do feto no período antenatal, no entanto, após o nascimento, processos fisiológicos devem levar ao seu fechamento (DESHPANDE et al., 2018).

Diante da imaturidade dos mecanismos envolvidos no fechamento do CA nos RNPT, muitos serão diagnosticados com PCA durante internação na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Estima-se que mais de 50% dos RNPT nascidos com menos de 28 semanas de IG, evoluirão com PCA com repercussão hemodinâmica (HAMRICK et al., 2020).

A PCA ocasiona mudanças circulatórias no fluxo sanguíneo sistêmico, o que pode predispor o surgimento de diversas complicações clínicas, como displasia broncopulmonar (DBP), enterocolite necrosante (ECN), retinopatia da prematuridade (ROP) e hemorragia periintraventricular (HPIV) (MITRA et al., 2016).

O tratamento da PCA é realizado através de medidas farmacológicas ou cirúrgicas, sendo que ainda não existe consenso a respeito de critérios diagnósticos e abordagem terapêutica dessa situação (CLYMAN; COUTO; MURPHY, 2012; OLSEN et al., 2010).

A restrição de crescimento intrauterino (RCIU) é uma complicação obstétrica frequentemente observada, e muitas vezes associada ao parto prematuro (NARDOZZA et al., 2017). Essa patologia também implica em adaptações circulatórias no RNPT após o nascimento, predispondo a ocorrência de morbidades (COHEN; BAERTS; VAN BEL, 2015).

Em muitos pacientes, a RCIU e a PCA ocorrem de maneira concomitante (VILLAMOR-MARTINEZ et al., 2019), sendo que estudos apontam maiores riscos de alterações hemodinâmicas pós-natais nos RNPT com RCIU e PCA (RAKZA et al., 2007; ROBEL-

TILLIG; KNUPFER; VOGTMANN, 2003). Apesar de representarem morbidades frequentemente observadas no período neonatal, existem poucas informações a respeito da associação entre essas duas patologias (VILLAMOR-MARTINEZ et al., 2019).

O manejo da PCA no período neonatal ainda é controverso e, portanto, a identificação de uma estratégia terapêutica individualizada parece ser importante para guiar a prática clínica, como, por exemplo, a identificação de RNPT com maior risco de desenvolver complicações clínicas em decorrência da PCA (CLYMAN; COUTO; MURPHY, 2012).

A Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN) foi criada em 1997, e representa um grande banco de dados nutrido por 20 hospitais públicos ligados a universidades brasileiras que, coletam informações de forma padronizada e estruturada de todos os RN com menos de 1500g internados nas unidades participantes. O banco de dados da RBPN integra desde 2015 a Rede *Vermont-Oxford Network*.

Dentre os objetivos da RBPN, encontram-se a melhoria da qualidade da assistência ao RNPT de muito baixo peso e a realização de estudos colaborativos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos em neonatologia. Dessa forma, a RBPN tem servido de elemento técnico norteador de discussão e implementação de políticas públicas que visam diminuir a morbidade e mortalidade associadas à prematuridade no Brasil.

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) integra a RBPN desde 2009. Além disso, é referência para atendimentos de média e alta complexidades de municípios do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Também participa da formação de recursos humanos nas diferentes áreas do conhecimento e é considerado um grande campo de pesquisa, possibilitando condições para o desenvolvimento de estudos.

O serviço de Neonatologia do HC-UFU é referência para atendimento de RNPT de Uberlândia e região. No ano de 2021, ocorreram 2560 partos no hospital, sendo que 412 RN foram internados na unidade neonatal. A equipe multidisciplinar da UTIN, também elabora protocolos clínicos, com objetivo de oferecer assistência de qualidade, baseada em evidências científicas.

Essa pesquisa foi desenvolvida a partir de dados coletados de 17 centros da RBPN. Busca-se com esse estudo, melhor entendimento do impacto da RCIU na frequência de tratamento e desfechos clínicos de pacientes com PCA, além da identificação de fatores que poderiam modificar complicações clínicas nos RNPT com PCA. Dessa maneira, estratégias para auxiliar a conduta terapêutica poderiam ser identificadas, aprimorando o cuidado neonatal.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Persistência do Canal Arterial em Recém-Nascidos

Durante o desenvolvimento fetal, na vida intrauterina, o CA conecta a artéria aorta à artéria pulmonar, o que permite que o débito cardíaco do ventrículo direito seja desviado para a circulação sistêmica, levando a adequada oxigenação do organismo, após vencer a alta resistência vascular pulmonar (DESHPANDE et al., 2018; KLUCKOW; LEMMERS, 2018; KOCH et al., 2006; PRESCOTT; KEIM-MALPASS, 2017).

O CA é uma estrutura crucial para manter a circulação e oxigenação adequadas no período antenatal, permitindo pleno desenvolvimento fetal. Entretanto, ao nascimento, com as mudanças cardíacas adaptativas que se iniciam na fase de transição da circulação fetal-neonatal, é essencial que ocorram processos fisiológicos que levarão ao fechamento dessa estrutura (DESHPANDE et al., 2018).

No período pré-natal, as prostaglandinas produzidas pela placenta, a concentração de óxido nítrico, e a baixa pressão de oxigênio da circulação fetal controlam a patência do ducto arterial (ANTONUCCI et al., 2010; PRESCOTT; KEIM-MALPASS, 2017).

Após o nascimento, com os primeiros movimentos respiratórios, inicia-se a aeração pulmonar, com aumento da concentração de oxigênio local, que ocasiona queda na resistência vascular pulmonar. Ao mesmo tempo, com o clampeamento do cordão umbilical, há aumento na resistência vascular sistêmica. Todos esses fatores em conjunto, determinam o fechamento funcional do CA (WYLLIE; GUPTA, 2018).

O aumento da concentração de oxigênio na circulação sanguínea do RN, também leva a constrição da camada muscular ao redor do ducto arterial. Os mecanismos através dos quais o oxigênio influencia o fechamento do CA são objetos de vários estudos. Dentre esses, está a despolarização da membrana celular na camada muscular lisa do CA, que gera influxo de cálcio e ocasiona fosforilação da cadeia leve de miosina. Também ocorre liberação de fatores oxidantes pelas mitocôndrias. Por fim, o oxigênio induz a produção da endotelina-1 pelo ducto arterial, que é um potente vasoconstritor e determina o fechamento anatômico do CA (ANTONUCCI et al., 2010; PRESCOTT; KEIM-MALPASS, 2017).

Nesse contexto, é importante ressaltar que os RNPT possuem expressão imatura dos canais sensíveis ao oxigênio no CA, o que reduz a resposta induzida por esse fator na musculatura lisa vascular (ANTONUCCI et al., 2010; PRESCOTT; KEIM-MALPASS, 2017).

A sensibilidade ao oxigênio é maior nos recém-nascidos a termo (RNT) (DESHPANDE et al., 2018; WYLLIE; GUPTA, 2018)

As prostaglandinas atuam através dos receptores acoplados a proteína G, que ativam a adenilciclase, produzindo o monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), que relaxa a musculatura lisa vascular. Similarmente, o óxido nítrico induz a produção do monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) através da ativação da guanilato ciclase. Por outro lado, as fosfodiesterases degradam o AMPc e GMPc e determinam a constrição muscular do ducto arterial. Com o avançar da IG, a atividade das fosfodiesterases aumentam, induzindo o fechamento do CA nos RNT. Nos RNPT, como ocorre menor degradação do AMPc e GMPc, a sensibilidade da camada muscular lisa ao óxido nítrico e às prostaglandinas é mais alta, o que contribui para manter a patência do CA. (ANTONUCCI et al., 2010)

Assim, a adaptação circulatória do RN à vida extrauterina depende de vários mecanismos fisiológicos que determinarão o fechamento do CA nos primeiros dias de vida (ANTONUCCI et al., 2010, HAMRICK et al., 2020). No entanto, esse processo que resulta da interação entre oxigênio, fatores neuro-hormonais locais e circulatórios com a camada muscular do ducto arterial, amadurecem apenas por volta de 35 semanas de IG (DESHPANDE et al., 2018; PRESCOTT; KEIM-MALPASS, 2017; WYLLIE; GUPTA, 2018).

Dessa maneira, a PCA após o nascimento decorre, principalmente, da reduzida sensibilidade do CA do RNPT ao oxigênio, e a sua alta sensibilidade às prostaglandinas e ao óxido nítrico (ANTONUCCI et al., 2010).

Inicialmente, o fechamento do CA é funcional, seguido do fechamento anatômico. Esse processo inicia-se na porção pulmonar do CA, com a contração da camada muscular média espiralada, encurtamento e afilamento de sua estrutura, e ablação da camada íntima. A intensa contração do tecido do CA leva à isquemia e necrose. As plaquetas também possuem um papel crucial no fechamento do CA, pois promovem formação de trombos, que contribuem para fechamento e remodelamento do lúmen do ducto (ANTONUCCI et al., 2010; PRESCOTT; KEIM-MALPASS, 2017; WYLLIE; GUPTA, 2018).

Em cerca de 50% dos RNT, o fechamento funcional do CA ocorre nas primeiras 24 horas de vida, atingindo 90% de taxa de fechamento nas primeiras 48 horas, e em praticamente todos os RNT com cerca de 72 horas de vida (CLYMAN; COUTO; MURPHY, 2012). Entretanto, nos RNPT, esse processo pode durar semanas, sendo a incidência da PCA inversamente proporcional à IG e peso de nascimento (PN) (CLYMAN; COUTO; MURPHY, 2012; WEBER et al., 2015). Estima-se que um terço dos neonatos de muito baixo peso serão diagnosticados com PCA durante internação na UTIN (SALLMON; KOEHNE; HANSMANN,

2016). RNPT com menos de 30 semanas de IG e síndrome do desconforto respiratório (SDR) severa, apresentam incidência de 65% de PCA além do quarto dia de vida, sendo que o fechamento espontâneo do CA no período neonatal, só ocorre em 30 a 35% dos RNPT extremo baixo peso (EBP), ou seja, nascidos com menos de 1000g (CLYMAN; COUTO; MURPHY, 2012).

A PCA é a complicação cardiovascular mais frequente em RNPT (MITRA et al., 2016; PRESCOTT; KEIM-MALPASS, 2017).

A definição de PCA com repercussão hemodinâmica é controversa. Investigadores têm usado o ecocardiograma isolado, ou em associação a sintomas e biomarcadores, na tentativa de tornar sua identificação mais objetiva (KLUCKOW; LEMMERS, 2018; KOCH et al., 2006; ROLLAND et al., 2015).

O padrão ouro para diagnóstico é o ecocardiograma transtorácico, que permite não só a visualização do CA e a determinação do seu tamanho, mas também estima o comprometimento hemodinâmico ocasionado pela PCA, através da identificação da direção do shunt, do padrão sistólico-diastólico e sua velocidade, e dos volumes e funções dos átrios e ventrículos (HAMRICK et al., 2020).

A medida do CA  $\geq 1,5$  mm nas primeiras horas de vida é preditiva de desenvolvimento de PCA com repercussão hemodinâmica em RNPT menores que 28 semanas. Outras variáveis ecocardiográficas que têm sido utilizadas para determinar a significância da PCA são: índice átrio esquerdo/aorta  $\geq 1,4$ , aumento do ventrículo esquerdo, aumento da velocidade de fluxo médio e diastólico na artéria pulmonar, fluxo reverso mitral, aumento subsequente do volume de enchimento do coração esquerdo. É importante ressaltar que tais medidas dependem da pré-carga e também são examinadores dependentes (HAMRICK et al., 2020).

Em adição, o fluxo diastólico retrógrado na aorta descendente ou baixo fluxo anterógrado, e o fluxo diastólico retrógrado nas artérias sistêmicas (artéria cerebral anterior, artérias renais e mesentéricas), indicam hipoperfusão sistêmica e roubo de fluxo pelo CA (HAMRICK et al., 2020).

Apesar da maioria dos estudos utilizarem critérios clínicos e ecocardiográficos para definir PCA com repercussão hemodinâmica, há grande variedade nos valores considerados. É importante ponderar que a PCA existe dentro de um espectro de IG, o que é essencial na definição diagnóstica, associado também a dados clínicos e de imagem. O uso multimodal de tecnologias pode permitir a avaliação mais precisa dos impactos da PCA. Essa avaliação pode incluir biomarcadores, como peptídeo natriurético atrial e dosagem de troponina, ultrassonografia com doppler para avaliação dos fluxos cerebral e renal, e uso da espectroscopia

de infravermelho próximo (NIRS), que permite a medida contínua de oxigenação tecidual regional. Vários estudos têm sido desenvolvidos para melhor entendimento dessas associações (SMITH; EL-KHUFFASH, 2020).

Muitas UTIN ainda utilizam sinais clínicos no diagnóstico inicial da PCA, devido à dificuldade de acesso imediato ao ecocardiograma. A fisiologia do shunt através do CA proporciona um cenário clínico, composto por diversos sinais e sintomas. O fluxo sanguíneo aumentado e turbilhonado pelo CA devido as diferenças de pressão pulmonar e sistêmica, levam ao surgimento do sopro sistólico. O desvio do fluxo sistêmico para a circulação pulmonar, resulta em aumento da pressão de pulso e pulsos amplos, com precórdio hiperdinâmico. O aumento do fluxo sanguíneo pulmonar também resulta em sinais de insuficiência cardíaca congestiva, com taquicardia, taquipnéia e necessidade de aumento no suporte ventilatório. Na radiografia de tórax nota-se aumento da área cardíaca e congestão pulmonar. Outras manifestações clínicas da PCA incluem hemorragia pulmonar, hipotensão refratária e intolerância alimentar (KLUCKOW; LEMMERS, 2018; SALLMON; KOEHNE; HANSMANN, 2016).

Assim, uma ampla combinação de fatores clínicos e ecocardiográficos podem ser considerados nos critérios diagnósticos de PCA com repercussão hemodinâmica. Fatores de risco para complicações, como IG, idade cronológica, presença de comorbidades também podem ser apreciados (HAMRICK et al., 2020).

Em relação ao manejo do CA, historicamente, em 1959, Burnard et al. relataram que o sopro cardíaco relacionado a PCA estava mais associado a sinais severos de desconforto respiratório em neonatos. Quatro anos após, Decanq et al. (1963) descreveram o fechamento cirúrgico CA em RNPT de 32 semanas. Surgiram assim, vários relatos de casos mostrando o sucesso da ligadura cirúrgica do CA, seguidos por séries de casos maiores, também apontando a melhora clínica dos pacientes após o procedimento (BENITZ; BHOMBAL, 2017).

À medida que a capacidade técnica se desenvolvia, ficava evidente que a PCA em pacientes com SDR, estava associada à ventilação mecânica prolongada, ao desenvolvimento de DBP e ao aumento da mortalidade (BENITZ; BHOMBAL, 2017; PRESCOTT; KEIM-MALPASS, 2017).

Devido a essas associações, em meados de 1970, havia um forte conceito de que a intervenção cirúrgica era indicada em RNPT com PCA associada a insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência respiratória (BENITZ; BHOMBAL, 2017).

Posteriormente, foi constatado o fechamento do CA em paciente portador de cardiopatia congênita, com fluxo pulmonar canal dependente, após exposição à indometacina, um anti-

inflamatório não-esteroidal (AINE), inibidor não seletivo da ciclooxigenase-1 e 2, que reduz a síntese de prostaglandinas. Esse fato, apoiado por maior entendimento do papel das prostaglandinas na fisiologia da patência do canal, sugeriu que a droga poderia levar ao seu fechamento (BENITZ; BHOMBAL, 2017).

Então, em 1976, estudos simultâneos publicados por Friedman et al. e Heymann et al. mostraram o fechamento do CA nas primeiras 30 horas após uso da indometacina, em 19 dos 21 bebês expostos à medicação. Outros estudos comprovaram a eficácia dos AINE no fechamento do CA (BENITZ; BHOMBAL, 2017).

Atualmente, o tratamento da PCA inclui medidas farmacológicas e ligadura cirúrgica. O pilar terapêutico são os inibidores não seletivos da ciclooxigenase, como indometacina e ibuprofeno endovenosos. As preparações orais do ibuprofeno e paracetamol também são opções farmacológicas (SALLMON; KOEHNE; HANSMANN, 2016).

A indometacina representa o medicamento que era tradicionalmente utilizado como primeira linha no tratamento da PCA, mas seu potente efeito vasoconstritor foi associado a lesão da substância branca cerebral, enterocolite necrosante (ECN), perfuração intestinal e injúria renal. O ibuprofeno foi introduzido posteriormente como opção terapêutica, mas com menor efeito vasoconstritor na microcirculação. Ainda assim, esse fármaco também pode levar a efeitos adversos renais, hipertensão pulmonar, e hiperbilirrubinemia (MITRA et al., 2016).

Uma revisão publicada na Cochrane em 2014 comparou o uso do ibuprofeno oral ou endovenoso com placebo, ausência de intervenção e outros inibidores da ciclooxigenase. Nessa revisão, apenas um estudo comparou o uso de ibuprofeno com placebo. Não foram observadas diferenças em desfechos a curto prazo, como ECN, HPIV, hemorragia pulmonar, hipertensão pulmonar, ROP, DBP, leucomalácia periventricular (LPV) e óbito (OHLSSON; WALIA; SHAH, 2014).

Nesse estudo, para o desfecho primário falha de fechamento do CA após dose única ou 3 doses de AINE, não foram observadas diferenças entre ibuprofeno e indometacina. Entretanto, encontrou-se redução de ECN e menor queda do débito urinário no grupo que usou ibuprofeno, comparado ao grupo indometacina, sugerindo que o ibuprofeno possui menos efeitos colaterais. Algumas limitações da revisão da Cochrane foram resultados baseados em ensaios clínicos pequenos, sendo que para muitos dos desfechos analisados, o tamanho da amostra não foi suficiente para detectar diferenças. Também não foram disponibilizados dados sobre desfechos a longo prazo. Em conclusão, segundo os autores da revisão, o ibuprofeno parece ter benefícios sobre a indometacina, mas os clínicos precisam considerar que ambas drogas geram efeitos adversos (OHLSSON; WALIA; SHAH, 2014).

Recentemente, o paracetamol também foi adicionado como estratégia terapêutica no tratamento da PCA, e foi comparado ao ibuprofeno em dois ensaios clínicos randomizados, não sendo observado diferenças entre as duas medicações (MITRA et al., 2016).

A eficácia dos AINE no fechamento do CA está bem estabelecida, no entanto, ainda não foi esclarecido se o tratamento da PCA modifica desfechos e ocorrência de morbidades, e quais pacientes poderiam se beneficiar mais com as medidas farmacológicas (BENITZ; BHOMBAL, 2017; CLYMAN; COUTO; MURPHY, 2012; SALLMON; KOEHNE; HANSMANN, 2016).

O momento em que o tratamento farmacológico deve ser realizado, também faz parte dos questionamentos relacionados às estratégias terapêuticas. Nesse contexto, podem ser considerados o tratamento profilático, realizado para neonatos de risco nas primeiras 6 a 24 horas de vida após o nascimento, antes do início dos sintomas; e o tratamento sintomático, geralmente iniciado entre 2 a 5 dias de vida, podendo se estender para 10 a 14 dias, em RNPT com sinais de PCA com repercussão hemodinâmica (SALLMON; KOEHNE; HANSMANN, 2016).

No entanto, no que diz respeito ao momento do tratamento, o manejo profilático tem caído em desuso nas unidades neonatais, com tendência a medidas mais conservadoras, sendo indicado tratamento farmacológico apenas para os pacientes com características clínicas e ecocardiográficas sugestivas de PCA com repercussão hemodinâmica (MITRA et al., 2016).

Relacionado ao tratamento cirúrgico, a tendência também tem sido mais conservadora, com vantagens descritas apenas em pacientes selecionados, que apresentam importante comprometimento clínico e dependência de suporte ventilatório, e que tiveram repetidas falhas ao tratamento medicamentoso (SALLMON; KOEHNE; HANSMANN, 2016).

O procedimento de ligadura cirúrgica do CA, implica em fechamento definitivo da estrutura. No entanto, está associado a complicações relacionadas à toracotomia, como: pneumotórax, quilotórax, escoliose e infecção. A paralisia de cordas vocais também pode ser uma complicação, com incidência 67% maior em RNPT com peso menor que 1000 g, submetidos a cirurgia do CA, quando comparados aos neonatos que não foram submetidos ao procedimento (CLYMAN; COUTO; MURPHY, 2012).

Uma meta-análise mostrou que comparado ao tratamento farmacológico, a ligadura cirúrgica foi mais associada a atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, DBP, ROP, mas houve redução da mortalidade. No entanto, não se sabe se essa associação é apenas um fenômeno observado nos RNPT mais doentes ou se está relacionada ao processo cirúrgico (SALLMON; KOEHNE; HANSMANN, 2016).

Estudos já demonstraram que a cirurgia precoce aumenta a expressão de genes envolvidos na inflamação pulmonar, diminui a expressão dos canais de sódio do epitélio pulmonar, e foi associada a fator de risco independente para desenvolvimento de DBP. Essas mudanças podem explicar a ausência de melhorias dos mecanismos pulmonares após o procedimento cirúrgico. Além disso, a cirurgia precoce também interfere no crescimento pulmonar (BENITZ; BHOMBAL, 2017; CLYMAN; COUTO; MURPHY, 2012; WYLLIE; GUPTA, 2018).

Dessa forma, o tratamento cirúrgico da PCA necessita de indicações precisas, e o tratamento farmacológico tem sido considerado como uma primeira opção terapêutica (SALLMON; KOEHNE; HANSMANN, 2016).

Deve-se destacar, entretanto, que estudos sugerem que a PCA parece ser continuação da transição fisiológica da vida intrauterina para a extrauterina, e que cerca de 75% dos pacientes com PCA no momento da alta hospitalar, evoluirão para fechamento espontâneo do CA no primeiro ano de vida. Esse mecanismo é influenciado, principalmente, pela IG e PN (CLYMAN; COUTO; MURPHY, 2012; SALLMON; KOEHNE; HANSMANN, 2016).

RNPT com menos de 30 semanas e SDR grave, após o quarto dia de vida, possuem incidência de PCA de 65%. Mesmo entre esses neonatos, o fechamento espontâneo do CA pode ocorrer no período neonatal. Estima-se que 67% dos RNPT com PN entre 1000 e 1500 g evoluirão para fechamento espontâneo do CA com cerca de 7 dias de vida. Por outro lado, o fechamento espontâneo do CA no período neonatal é observado em apenas 30 a 35% dos RNPT com PN menor que 1000 g. Outros fatores que influenciam a incidência de fechamento espontâneo do CA são: exposição a excesso de fluidos, sepse tardia, e classificação do RN como pequeno para idade gestacional (PIG) ao nascimento (CLYMAN; COUTO; MURPHY, 2012).

A frequência de fechamento espontâneo do CA levanta, portanto, questionamentos sobre a real necessidade de tratamento farmacológico e cirúrgico da PCA (SMITH; EL-KHUFFASH, 2020; WYLLIE; GUPTA, 2018).

Contudo, é importante considerar que muitos RNPT não toleram os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na PCA com repercussão hemodinâmica, que ocasionam aumento da circulação e edema pulmonares, diminuem fluxo sanguíneo renal, mesentérico e cerebral. Logo, os tratamentos farmacológico e cirúrgico podem minimizar esses efeitos hemodinâmicos, especialmente, nos RNPT muito imaturos e pequenos (PRESCOTT; KEIM-MALPASS, 2017; SMITH; EL-KHUFFASH, 2020; WYLLIE; GUPTA, 2018). Estima-se que 70% dos RNPT extremo baixo peso (EBP), receberão algum tipo de tratamento para PCA durante internação na UTIN (SALLMON; KOEHNE; HANSMANN, 2016).

Além disso, a ausência de consenso internacional que defina o diagnóstico de PCA com repercussão hemodinâmica, a grande variedade de critérios clínicos e ecocardiográficos que podem ser usados na sua definição, e ausência de protocolo bem estabelecido de tratamento, dificultam decisões relativas ao manejo dessa condição (HAMRICK et al., 2020).

Assim, o tratamento da PCA nos RNPT é um dos tópicos mais controversos da medicina neonatal (MITRA et al., 2016). Apesar dos AINE terem se mostrado efetivos no fechamento do CA, benefícios a curto prazo associados, por exemplo, a ECN; e a longo prazo associados a DBP e taxa de sobrevivência, não foram bem estabelecidos. Infelizmente, a maioria dos ensaios clínicos randomizados sobre o assunto, não foram desenhados para responder o questionamento se a PCA deveria ser tratada no período neonatal, mas foram conduzidos principalmente considerando-se o momento do tratamento (precoce ou tardio) e a efetividade das medicações em ocasionar o fechamento do CA (CLYMAN; COUTO; MURPHY, 2012; SALLMON; KOEHNE; HANSMANN, 2016).

## **2.2 Restrição de crescimento intrauterino e PCA**

Há um crescente consenso entre os neonatologistas, que para diminuir as controvérsias relacionadas ao diagnóstico e manejo do CA, outros fatores devem ser considerados, como: estabelecimento de protocolo internacional de diagnóstico, incorporação de avaliação de múltiplos órgãos diante das alterações fisiológicas ocasionadas pelo CA, entendimento que PCA não é um diagnóstico dicotômico e que o manejo individualizado é necessário para cada RN, além da identificação de pacientes de risco para morbidades a longo prazo associadas à PCA (SMITH; EL-KHUFFASH, 2020).

Nesse contexto, estudos apontam particularidades entre os neonatos, como os portadores de RCIU, que, segundo alguns autores, possuem maior risco para desenvolvimento da PCA com repercussão hemodinâmica (RAKZA et al., 2007; ROBEL-TILLIG; KNUPFER; VOGTMANN, 2003).

Estima-se que a RCIU ocorra em 5 a 10% das gestações, o que torna essa patologia fetal um dos problemas obstétricos mais frequentes (BRODSKY; CHRISTOU, 2004).

Além disso, é a segunda maior causa de mortalidade perinatal, sendo responsável por 30% dos óbitos fetais, e também representa uma das principais causas de parto prematuro e asfixia intraparto (NARDOZZA et al., 2017).

Os termos RCIU e PIG, com frequência são usados como sinônimos, apesar de existirem diferenças substanciais entre eles. O diagnóstico do RN PIG é obtido quando o PN está abaixo do percentil 10 (p10) ou dois desvios padrões abaixo do que era esperado para determinada IG, segundo as curvas de crescimento. Por outro lado, RCIU é conceituada como taxa de crescimento fetal abaixo do seu potencial, com desvio ou desaceleração do padrão esperado. Assim, neonatos com PN considerado adequado para a idade gestacional (AIG), ainda podem apresentar RCIU (KESAVAN; DEVASKAR, 2019; SHARMA et al., 2016).

Existem diversos conceitos utilizados na definição de RCIU. O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia utiliza na classificação o peso fetal abaixo do p10 na curva de crescimento no seu diagnóstico. Já o Royal College de Obstetrícia e Ginecologia, além de considerar o peso fetal, também utiliza a circunferência abdominal abaixo do p10 na definição de RCIU, sendo definido esse diagnóstico na presença de um dos dois parâmetros alterados. Um estudo comparou os métodos de diagnóstico das duas instituições, e concluiu que com o método endossado pelo Royal College, observou-se melhor desempenho no diagnóstico de RCIU, pois com a aplicação de critérios mais inclusivos, houve maior taxa de identificação deste problema. No entanto, é necessário um estudo prospectivo e com grande tamanho amostral, para identificar diferenças nos desfechos entre fetos com diagnóstico de RCIU, classificados de acordo com as diferentes definições das duas instituições (BLUE et al., 2018).

Ademais, para se obter um diagnóstico mais acurado da RCIU deve-se incluir também história materna detalhada, com identificação de fatores de risco pré-natais, avaliação do estado nutricional e exame físico maternos, ultrassonografia com doppler, além da utilização de curvas de peso fetal segundo a IG (COHEN et al., 2016; SHARMA et al., 2016).

Fatores de risco maternos que devem ser considerados no diagnóstico de RCIU são: idade materna (< 16, > 35 anos), nível sócio-econômico, estado nutricional, doenças maternas que afetam a circulação placentária, como desordens hipertensivas, diabetes associado a vasculopatia (gestacional ou não), doença renal crônica, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome do anticorpo antifosfolípide, trombofilias, entre outros (SHARMA et al., 2016).

A insuficiência uteroplacentária é a principal causa de RCIU. Frente a hipoxemia fetal crônica e redução da disponibilidade de nutrientes, o feto redistribui seu débito cardíaco, para maximizar a oferta de oxigênio e substratos ao cérebro e miocárdio. Ocorre centralização da circulação, com vasoconstrição periférica e redução da perfusão do trato gastrointestinal, rins e extremidades, associada a vasodilatação das artérias cerebrais (COHEN; BAERTS; VAN BEL, 2015; RAKZA et al., 2007). Essas mudanças são detectadas ao doppler, e permitem avaliação da circulação fetal, através de medidas do fluxo nas artérias umbilicais e cerebral média, e

podem mostrar aumento da resistência, diástole zero ou reversa nos fetos com RCIU (SHARMA et al., 2016).

A ocorrência de complicações pós-natais, como ECN, injúria renal aguda, HPIV, hemorragia pulmonar e DBP, podem ser predispostas por alterações circulatórias que ocorreram na vida antenatal dos fetos com RCIU (RAKZA et al., 2007). Muitos estudos reconhecem a RCIU como fator de risco para aumento das morbidades e mortalidade em RNPT de muito baixo peso (BERNSTEIN et al., 2000; GARITE; CLARK; THORP, 2004; SMITH; EL-KHUFFASH, 2020).

Por outro lado, outras pesquisas especulam que a RCIU esteja associada a algum processo que acelere a maturidade fetal, o que poderia melhorar desfechos. No entanto, essa constatação pode ter sido resultado um viés, já que estudos prévios utilizaram o PN ao invés da IG como critério de inclusão, e não foram adequadamente ajustados para fatores confundidores, levando a resultados contraditórios relacionados a RCIU e morbidades neonatais (WOLD et al., 2009).

Enquanto os desfechos neonatais a curto e longo prazo da prematuridade foram extensamente estudados, o significado clínico da RCIU associada a essa complicação é pouco entendida (WOLD et al., 2009).

Um estudo retrospectivo avaliou o impacto dos diagnósticos antenatal e neonatal de RCIU na ocorrência de morbidades e mortalidade, segundo as diferentes definições. Quando os pacientes foram agrupados conforme PN, os neonatos com sinais de RCIU pareciam ter melhores desfechos que os pacientes AIG, entretanto, na avaliação segundo a IG, os RNPT com RCIU entre 25 e 32 semanas de IG, tiveram maior probabilidade de óbito, ECN, necessidade de suporte ventilatório com 28 dias de vida e ROP (GARITE; CLARK; THORP, 2004).

RNPT com PN entre 501 e 1500 g com RCIU também apresentaram maior risco de óbito neonatal, ECN e SDR. Nessa pesquisa, a IG representou a principal variável confundidora que impactou os resultados ao ser ajustada (BERNSTEIN et al., 2000).

Tanto a RCIU quanto a PCA aumentam morbidades e mortalidade em RNPT de muito baixo peso, e em muitos casos, ambas as condições estão presentes no neonato (SMITH; EL-KHUFFASH, 2020). Os diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos na redistribuição do fluxo sanguíneo e diminuição da circulação sistêmica presentes tanto na RCIU quanto na PCA, podem determinar complicações similares na evolução dos RNPT (RAKZA et al., 2007; ROBEL-TILLIG; KNUPFER; VOGTMANN, 2003).

Estudos já demonstraram maior prevalência de PCA em RNPT com RCIU (RAKZA et al., 2007; ROBEL-TILLIG; KNUPFER; VOGTMANN, 2003), também já foi apontado

maiores taxas de falha terapêutica segundo os graus de RCIU (MADELENEAU et al., 2015), entretanto não foram observadas diferenças na ocorrência de morbidades entre os grupos RNPT com RCIU e RNPT eutróficos (ALDANA-AGUIRRE et al., 2019; BOGHOSSIAN et al., 2017; RAKZA et al., 2007). Evidências sobre a associação entre RCIU e PCA são escassas e não foram sistematicamente revisadas, além de muitas vezes sofrerem influências de fatores confundidores na interpretação dessa relação (VILLAMOR-MARTINEZ et al., 2019).

Já foi observado maior incidência de PCA nos pacientes com RCIU que sofreram alterações hemodinâmica antenatais quando comparados com RNPT eutróficos, o que poderia estar associado à hipóxia antenatal prolongada. Os RNPT com RCIU apresentaram maior média de frequência cardíaca nos primeiros 5 dias de vida associado à diminuição do volume sistólico, mas aumento do débito cardíaco. Apesar dessa constatação, como não foi avaliado a extensão do acometimento hemodinâmico da PCA, não se pode afirmar que essas alterações representassem resposta à redução da contratilidade miocárdica, e não foi possível explicar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos resultados. Entretanto, as mudanças cardíacas adaptativas antenatais em pacientes com RCIU poderiam persistir na vida pós-natal, implicando alterações circulatórias (ROBEL-TILLIG; KNUPFER; VOGTMANN, 2003).

Efeitos hemodinâmicos relacionados a PCA em RNPT com RCIU iniciaram mais precocemente, quando comparados com RNPT eutróficos. Os pacientes PIG também demonstraram maior diâmetro do CA, maiores índices relacionados a roubo de fluxo pelo CA e hiperfluxo pulmonar que os pacientes eutróficos. Além disso, foi constatado menor fluxo diastólico final na artéria mesentérica superior e maiores dosagens de lactato sanguíneo no grupo com RCIU, o que pode ser indicativo de desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio. Apesar dessas constatações, não foram observadas diferenças na ocorrência de desfechos avaliados (tempo de ventilação mecânica e oxigênio suplementar, DBP, ECN, momento de dieta enteral plena ou óbito) entre os grupos (RAKZA et al., 2007).

Outro estudo, que teve como objetivo avaliar a oxigenação cerebral em RNPT PIG com PCA, também não encontrou diferenças na frequência de necessidade de suporte ventilatório, terapia com surfactante, suporte hemodinâmico, pressão arterial média, pressão e oximetria de pulso entre os grupos de pacientes PIG e AIG com PCA. Por outro lado, todos os pacientes PIG (com e sem PCA) apresentaram maior taxa de oxigenação cerebral nas primeiras 4 horas de vida, porém aqueles com PCA associada, evoluíram com maior queda na oxigenação cerebral nas primeiras 72 horas de vida, o que pode estar relacionado à autorregulação cerebral prejudicada pela RCIU, mostrando maior impacto da PCA nos pacientes PIG (COHEN et al., 2016).

Ainda relacionado a ocorrência de morbidades, uma coorte que comparou RNPT com RCIU e AIG com PCA, não observou diferenças nos desfechos entre os grupos, mas encontrou que pacientes PIG, com e sem PCA, tiveram risco aumentado de morte e DBP. Logo, a RCIU, independente do status da PCA, esteve mais associada a riscos neonatais (ALDANA-AGUIRRE et al., 2019).

Os RNPT com RCIU possuem concentrações mais elevadas de proteínas inflamatórias entre a primeira e a segunda semanas de vida, sendo que essa correlação não foi justificada por outros agravos, como exposição a ventilação mecânica e sepse, sugerindo que a maior atividade inflamatória nesses RN possivelmente se deve a outros problemas relacionados à RCIU (MCEL RATH et al., 2013).

Além disso, já foi observado que ao nascimento, os neonatos PIG apresentam maiores níveis de metabólitos do estresse oxidativo, e maior índice de estresse oxidativo, sendo esses achados inversamente proporcionais ao PN pelo Z score, mostrando maior gravidade, quanto mais severa a RCIU (ASHINA et al., 2021).

Essas condições inflamatórias poderiam afetar inclusive a resposta ao tratamento farmacológico do CA nos RNPT com RCIU (BOGHOSSIAN et al., 2017).

Um estudo não observou associação entre tratamento para PCA e morbidades, como ECN, HPIV severa, DBP, de acordo com os graus de severidade de RCIU (BOGHOSSIAN et al., 2017). Por outro lado, uma pesquisa descreveu maiores taxas de falha terapêutica segundo a severidade da RCIU, porém, não foram observadas diferenças na taxa de óbito de acordo com a gravidade da RCIU (MADELENEAU et al., 2015).

Uma meta-análise de 2019 sobre a associação entre RCIU e PCA não foi conclusiva sobre o assunto. Foram descritos vários fatores que dificultaram a análise dos resultados, como a heterogeneidade de definição tanto da RCIU, quanto da PCA; e a diferença observada na IG entre os grupos controle e RCIU, onde detectou-se que alguns estudos podem ter sido enviesados por incluir RN com IG mais baixas no grupo controle. É importante ressaltar que a IG é um fator de risco para desenvolvimento de PCA, e na análise de meta-regressão, foi confirmado que a diferença na IG entre os grupos influenciava o risco de ocorrência da PCA. Assim, novas investigações são necessárias para melhor compreensão da RCIU e no desenvolvimento de PCA ou outras complicações em RNPT (VILLAMOR-MARTINEZ et al., 2019).

Certamente, qualquer estratégia terapêutica deve minimizar os efeitos colaterais e possuir alta eficácia. Os RNPT com RCIU tem maior incidência de PCA conforme certos

estudos, e maiores taxas de alterações hemodinâmicas precoces como consequência da PCA. (RAKZA et al., 2007).

Assim, a avaliação da resposta terapêutica da PCA em RNPT com RCIU possui particularidades importantes, e que devem ser consideradas, distinguindo também as complicações associadas a essas condições, como ECN, HPIV, DBP, hemorragia pulmonar, e óbito (BENITZ; BHOMBAL, 2017; PRESCOTT; KEIM-MALPASS, 2017; SALLMON; KOEHNE; HANSMANN, 2016).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar o impacto da RCIU nas frequências de tratamento farmacológico e cirúrgico, e na ocorrência de complicações clínicas em RNPT EBP ao nascer com PCA.

#### **3.2 Objetivo específico**

Analisar o impacto da exposição à RCIU, tratamento farmacológico da PCA e características clínicas, na ocorrência de complicações nos RNPT EBP ao nascer com PCA.

#### **4 ARTIGO**

**“Tratamento e desfechos da persistência do canal arterial em recém-nascidos pré-termo extremo baixo peso com restrição de crescimento intrauterino: estudo de coorte multicêntrico”**

## RESUMO

**Objective:** Avaliar se a restrição de crescimento intrauterino (RCIU) afeta o tratamento e os desfechos em recém-nascidos pré-termo (RNPT) com persistência do canal arterial (PCA), quando comparados com RNPT eutróficos

**Desing:** Estudo de coorte observacional

**Setting:** Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN)

**Patients:** Neonatos com diagnóstico de PCA, idade gestacional (IG) entre 22 e 33 semanas e 6 dias, peso de nascimento (PN)  $\leq$  1000g, nascidos no período de 2012 a 2019

**Methods:** Foi analisada a exposição à RCIU, e comparadas as frequências de tratamento e complicações clínicas entre os grupos. Posteriormente, foi avaliada a exposição à RCIU, ao tratamento farmacológico, e a fatores confundidores em relação ao desenvolvimento de morbidades

**Results:** Foram elegíveis 2205 pacientes: 531 com RCIU (24,08%) e 1674 (75,92%) eutróficos. De modo geral, os fatores de risco maternos foram mais prevalentes nos RNPT com RCIU (82,1% x 57,4%  $p < 0,001$ ). Os RNPT com RCIU foram menos submetidos ao tratamento farmacológico (40,1% x 56,5%;  $p < 0,001$ ) e cirúrgico (7,3% x 11,5%;  $p = 0,022$ ). Em segunda análise, ao considerar exposição à RCIU, ao tratamento farmacológico da PCA e a potenciais fatores confundidores que diferiam entre os grupos, observou-se redução de 53% na taxa de óbito (OR 0,47, IC 95% 0,39 - 0,57), 40% na displasia broncopulmonar (DBP) (OR 0,59, IC 95% 0,42 - 0,82) e 30% na leucomalácia periventricular (LPV) (OR 0,73, IC 95% 0,55 - 0,98), com o tratamento farmacológico da PCA.

**Conclusion:** Os RNPT extremo baixo peso ao nascer (EBP) com diagnóstico de PCA e RCIU apresentaram menores taxas de tratamento farmacológico e cirúrgico. Por outro lado, o tratamento farmacológico nos RNPT EBP foi associado a redução na taxa de óbito, sugerindo a necessidade de uma estratégia individualizada para abordagem terapêutica da PCA nesse grupo de pacientes.

**Keywords:** persistência do canal arterial, ducto arterial, restrição de crescimento intrauterino, retardo de crescimento intrauterino, pequeno para idade gestacional, recém-nascido pré-termo, extremo baixo peso

---

*O que já se conhece sobre esse assunto:*

Pacientes com RCIU representam uma população de neonatos com maior risco de morbidades.

Fetos com RCIU sofrem alterações circulatórias na vida antenatal, com centralização da circulação fetal. As adaptações cardíacas podem persistir na vida pós-natal.

O manejo da PCA ainda é controverso e seria útil a identificação de recém-nascidos de alto risco e com maiores benefícios do tratamento dessa condição.

*O que este estudo acrescenta:*

Os RNPT EBP com diagnóstico de PCA e RCIU apresentaram menores taxas de tratamento farmacológico e cirúrgico quando comparados aos eutróficos.

Os RNPT EBP que receberam tratamento farmacológico para a PCA apresentaram redução na taxa de óbito, DBP e leucomalácia sugerindo a necessidade de uma estratégia individualizada para abordagem terapêutica nesse grupo de RNPT.

---

## INTRODUÇÃO

A persistência do canal arterial (PCA) é a complicação cardiovascular mais prevalente em recém-nascidos pré-termo (RNPT) (1). Estima-se que até 48% dos RNPT extremo baixo peso (EBP) possam desenvolver PCA com repercussão hemodinâmica (2).

Apesar de muitos estudos sobre o assunto, não há consenso internacional que defina o conceito de PCA com repercussão hemodinâmica e que estabeleça indicações precisas de tratamento. Dessa maneira, estratégias devem ser adotadas para aprimorar o manejo dos pacientes com PCA, como a identificação de grupos de risco para desenvolvimento de morbidades associadas ao canal arterial (CA) (3).

A restrição de crescimento intrauterino (RCIU) tem sido apontada como fator de risco para desenvolvimento de PCA com repercussão hemodinâmica (4, 5). Pesquisas apontam que mudanças cardíacas adaptativas em RNPT com RCIU estão associadas a disfunções miocárdicas que persistem na vida pós-natal e podem determinar maior incidência de PCA e alterações hemodinâmicas precoces em RNPT (4, 5).

Tanto a PCA quanto a RCIU aumentam a morbidade e a mortalidade em RNPT EBP. No entanto, evidências que apoiam a relação dessas patologias são escassas e não foram sistematicamente revisadas (6).

Assim, este estudo apresentou como objetivo primário avaliar se a RCIU afetou a frequência de tratamento e complicações clínicas de RNPT com PCA, quando comparados aos pacientes eutróficos com PCA. Apresentou ainda, como objetivo secundário, analisar o impacto da exposição à RCIU e ao tratamento farmacológico da PCA no desenvolvimento de morbidades neonatais.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

### **População estudada:**

Tratou-se de um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico, em que foram analisados dados de pacientes registrados na Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN), um banco de dados composto por vinte hospitais públicos terciários vinculados a universidades brasileiras. Dezesete centros da RBPN concordaram em participar da pesquisa, e o responsável por cada instituição assinou o termo de concordância. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da universidade coordenadora sob número 4.720.259.

Foram elegíveis para o estudo, RNPT que tiveram diagnóstico de PCA, com idade gestacional (IG) entre 22 e 33 semanas e 6 dias, e peso de nascimento (PN) menor ou igual a 1000 gramas, admitidos no período de 2012 a 2019, sendo excluídos pacientes com mal formações e/ou infecções congênitas.

### **Definições de características dos pacientes e desfechos analisados:**

Foi definido como RCIU, o PN abaixo do percentil 10 (p10) em relação à IG e sexo, segundo a curva de Fenton 2013. Os RNPT com PN maior ou igual ao p10, foram considerados eutróficos.

O diagnóstico de PCA foi estabelecido conforme critérios clínicos e radiológicos da RBPN; sendo eles: shunt ductal da esquerda para direita, ou bidirecional ao ecocardiograma, sopro cardíaco contínuo ou sistólico, associado a pelo menos duas das alterações seguintes: precórdio hiperdinâmico, pulsos amplos, pressão de pulso ampla, congestão vascular pulmonar e cardiomegalia. O tratamento farmacológico para PCA incluiu as seguintes medicações: indometacina, ibuprofeno e paracetamol.

Inicialmente, foram comparadas as frequências das características e complicações clínicas dos RNPT com PCA entre os grupos com RCIU e eutróficos.

As características clínicas consideradas foram: IG, PN, escala de Apgar, score de SNAPPE II; assim como uso de corticóide antenatal e corioamnionite materna, além de fatores de risco maternos associados à RCIU, definidos como: idade materna < 16 ou > 35 anos, uso de drogas, álcool e tabaco, não realização de pré-natal e doença hipertensiva.

Em relação às complicações, foram analisados: tempo de internação, momento de início de dieta enteral, tempo de ventilação mecânica e de uso de oxigênio suplementar, retinopatia da prematuridade (ROP), enterocolite necrosante (ECN), hemorragia periintraventricular (HPIV), leucomalácia periventricular (LPV), hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar

(DBP) e óbito. A realização de tratamento farmacológico ou cirúrgico para PCA, também foi avaliada entre os grupos.

Em segundo momento, foi analisado o impacto da exposição à RCIU, ao tratamento medicamentoso da PCA e aos potenciais fatores confundidores como: IG, PN, sexo, fatores de risco maternos e corticoide antenatal, na ocorrência de morbidades (ROP, ECN, HPIV, LPV, DBP, hemorragia pulmonar e óbito).

### **Análise estatística:**

As variáveis escalares foram descritas como média e desvio-padrão. As variáveis categóricas, por sua vez, como frequência absoluta (n amostral) e relativa (percentual). A análise descritiva apresentou os dados dos neonatos estratificados em RCIU ( $p < 10$ ) e eutróficos ( $p \geq 10$ ).

A distribuição dos dados das variáveis escalares foi analisada através do teste de Shapiro-Wilk. Considerando a distribuição não normal, as comparações dos RNPT com RCIU e eutróficos, quanto às características clínicas e os desfechos (escalares), foram realizadas pelo teste U de Mann-Whitney.

Para comparar as frequências das características maternas, das complicações, do tratamento farmacológico e das medicações usadas pelos grupos de pacientes com RCIU e PN adequado, foi realizado o teste Qui-quadrado ( $X^2$ ). Quando necessária a Correção de Continuidade de Yates foi aplicada.

Em segundo momento, visando verificar se as variáveis sexo, IG, PN, RCIU, presença de fatores de risco maternos, uso de esteróide antenatal e tratamento medicamentoso para PCA constituíam preditores de complicações (ECN, HPIV, LPV, hemorragia pulmonar, DBP, ROP e óbito), foram realizadas análises multivariadas. Para tanto, regressões logísticas foram adotadas considerando como variáveis dependentes cada um dos desfechos supracitados.

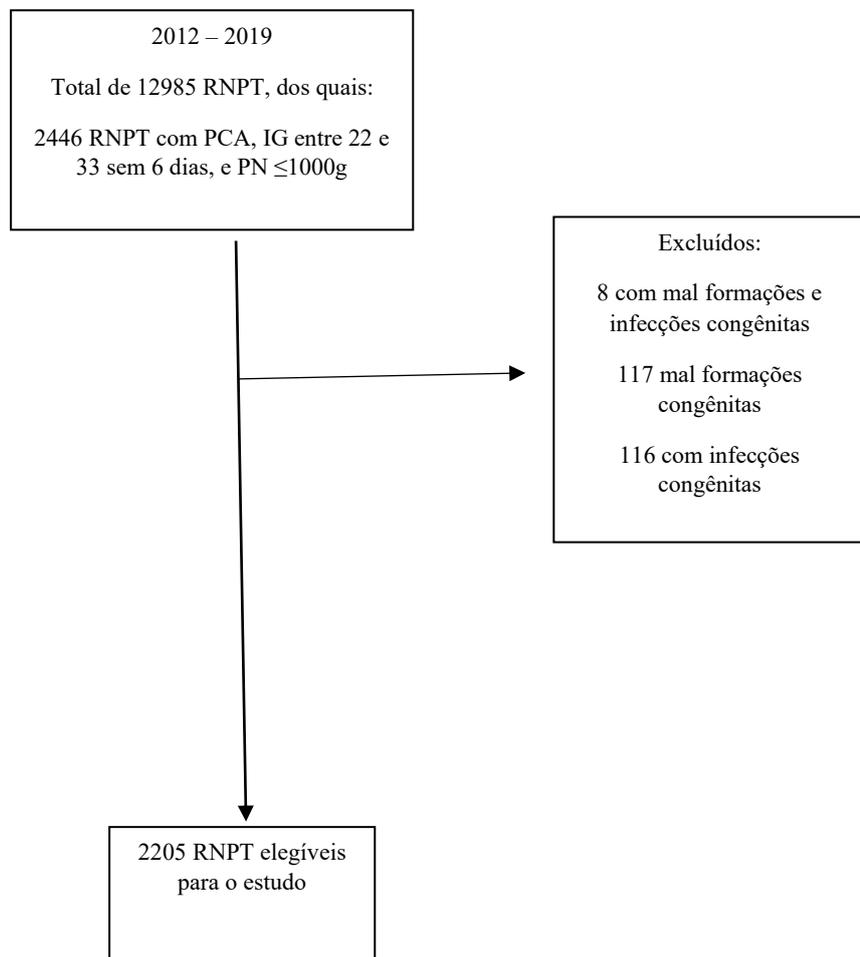
Para cada análise de regressão foi adotado o teste  $X^2$  de *Likelihood Ratio* para verificar a significância do modelo gerado. A significância dos preditores foi avaliada pelo teste de Wald. Para aquelas variáveis preditoras que apresentaram significância estatística, as magnitudes de contribuição individual no modelo foram determinadas através da análise do *Odds Ratio* pelo parâmetro ( $Exp(B)$ ) e seu intervalo de confiança. O nível de significância adotado foi de  $p=0,05$ .

Todas as análises foram realizadas no software estatístico SPSS (IBM, Greenville, SC) versão 25.0.

## RESULTADOS

No período de 2012 a 2019, nos 17 centros da RBPN participantes da pesquisa, foram registrados dados de 12985 pacientes. Foram incluídos no estudo, 2246 RNPT com diagnóstico de PCA, IG entre 22 e 33 semanas e 6 dias, e PN  $\leq$  1000g; sendo excluídos 241 portadores de mal formações e/ou infecções congênicas, restando 2205 RNPT elegíveis para o estudo (figura 1).

Figura 1 – Pacientes elegíveis para o estudo conforme critérios de inclusão e exclusão



Os pacientes foram divididos em 2 grupos: (1) pacientes com PN < p10, correspondendo a 531 RNPT com RCIU (24,08%); (2) pacientes com PN  $\geq$  p10, referentes a 1674 eutróficos (75,92%). As características desses recém-nascidos (RN) estão expostas na tabela 1, e demonstram diferença significativa entre as médias de IG entre os grupos (27,8 semanas nos RNPT RCIU x 25,8 semanas RNPT eutróficos,  $p < 0,001$ ).

Tabela 1 - Características clínicas dos RNPT com RCIU e eutróficos

	PN < p10	PN ≥ p10	
	<i>Total (%)</i>	<i>Total (%)</i>	
Número de pacientes	531 (24,08)	1674 (75,92)	<i>P&lt;0,001*</i>
Sexo feminino	162 (30,5)	887 (53,1)	<i>P&lt; 0,001*</i>
Sexo masculino	369 (69,5)	787 (47)	<i>P&lt; 0,001*</i>
	<i>Média (DP)</i>	<i>Média (DP)</i>	
Idade gestacional	27,8 (1,98)	25,8 (1,59)	<i>P&lt; 0,001*</i>
Peso de nascimento	667,01 (154,16)	800,86 (125,36)	<i>P&lt; 0,001*</i>
Apgar 5º minuto	7,66 (1,85)	7,27 (1,96)	<i>P&lt;0,001*</i>
SNAPPE II	44,15 (19,04)	37,05 (20,37)	<i>P&lt;0,001*</i>

Tabela 2 - Fatores de risco maternos identificados nos RNPT com RCIU e eutróficos

	PN < p10	PN ≥ p10	
	<i>Total (%)</i>	<i>Total (%)</i>	
Número de pacientes	531 (24,08)	1674 (75,92)	<i>P&lt;0,001*</i>
Fatores de risco maternos	436 (82,1)	961 (57,4)	<i>P&lt;0,001*</i>
Hipertensão arterial	354 (66,7)	445 (26,6)	<i>P&lt;0,001*</i>
Ausência de pré-natal	26 (4,9)	129 (7,7)	<i>P=0,064</i>
Uso de drogas	3 (0,56)	39 (2,3)	<i>P=0,014*</i>
Idade materna <16 ou > 35 anos	149 (28,1)	346 (20,7)	<i>P=0,001*</i>
Esteróide antenatal			
Sim	456 (89,6)	1263 (75,4)	<i>P&lt;0,001*</i>
Não	74 (13,9)	407 (24,3)	
Corioamnionite			
Sim	33 (6,2)	304 (18,2)	<i>P&lt;0,001*</i>
Não	497 (93,5)	1367 (81,7)	

Os fatores de risco maternos afetando cada grupo estão reportados na tabela 2, e de forma geral, foram mais prevalentes nos pacientes com RCIU (82,1% x 57,4%), principalmente, em decorrência da hipertensão arterial materna, complicação mais frequente (66,7% x 26,6%).

Observou-se maior ocorrência de tratamento medicamentoso (40,1% x 56,5%;  $p<0,001$ ) e cirúrgico (7,3% x 11,5%;  $p=0,022$ ) da PCA nos RNPT eutróficos (tabela 3).

Tabela 3 - Frequência de tratamento farmacológico e cirúrgico para PCA nos RNPT com RCIU e eutróficos

	PN < p10	PN ≥ p10	
	<i>Total (%)</i>	<i>Total (%)</i>	
Tratamento farmacológico	213 (40,1)	946 (56,5)	<i>P&lt;0,001*</i>
Indometacina	25 (4,7)	106 (6,3)	<i>P=0,347</i>
Ibuprofeno	169 (31,8)	743 (44,4)	<i>P&lt;0,001*</i>
Paracetamol	26 (4,9)	139 (8,3)	<i>P=0,036*</i>
Ligadura cirúrgica	39 (7,3)	193 (11,5)	<i>P=0,022*</i>

Considerando diferenças entre complicações clínicas associadas a PCA, os pacientes com RCIU permaneceram menor tempo internados, em VM e oxigenoterapia, tiveram menor

incidência de HPIV, mas, por outro lado, apresentaram atraso no início da dieta enteral, maior prevalência de hemorragia pulmonar, e óbito quando comparados aos pacientes eutróficos (tabela 4).

Tabela 4 - Ocorrência de complicações clínicas e morbidades associadas a PCA nos RNPT com RCIU e eutróficos

	PN < p10	PN ≥ p10	
	<i>Média (DP)</i>	<i>Média (DP)</i>	
Tempo de internação	61,44 (49,76)	69,49 (48,06)	<i>P</i> <0,001*
Início de dieta enteral	3,32 (4,08)	3,12 (5,72)	<i>P</i> =0,002*
Tempo de ventilação mecânica	25,61 (29,49)	27,67 (26,76)	<i>P</i> <0,001*
Tempo de oxigenioterapia	48,38 (45,66)	54,02 (41,41)	<i>P</i> <0,001*
	<i>Total (%)</i>	<i>Total (%)</i>	
ECN	65 (12,2)	223 (13,3)	<i>P</i> =0,569
Hemorragia pulmonar	126 (23,7)	323 (19,3)	<i>P</i> =0,033*
LPV	45 (8,5)	171 (10,2)	<i>P</i> =0,451
HPIV	196 (36,9)	842 (50,2)	<i>P</i> <0,001*
Grau I	72 (13,6)	193 (11,5)	
Grau II	57 (10,7)	279 (16,7)	<i>P</i> <0,001*
Grau III	39 (7,3)	192 (11,2)	<i>P</i> <0,001*
Grau IV	28 (5,3)	178 (10,6)	<i>P</i> <0,001*
DBP	45 (8,5)	121 (7,2)	<i>P</i> =0,343
ROP	165 (31,1)	603 (36)	<i>P</i> =0,473
Grau I	46 (8,7)	194 (11,6)	
Grau II	74 (13,9)	227 (13,6)	
Grau III	41 (7,7)	167 (10)	
Grau IV	1 (0,2)	9 (0,5)	
Grau V	3 (0,6)	6 (0,4)	
Óbito	233 (43,9)	618 (33,9)	<i>P</i> =0,014*

ECN: enterocolite necrosante; LPV: leucomalácia periventricular; HPIV: hemorragia

periintra-ventricular; DBP: displasia broncopulmonar; ROP: retinopatia da prematuridade

Posteriormente, com o objetivo de minimizar o viés ocasionado por características que diferiram entre os grupos e verificar se exposição à RCIU, tratamento farmacológico para PCA e possíveis variáveis confundidoras (sexo, IG, PN, fatores de risco maternos e uso de esteróide antenatal) afetariam as complicações (ROP, ECN, HPIV, LPV, DBP, hemorragia pulmonar e óbito), foram realizadas análises multivariadas através de regressão logística. Anteriormente, foi realizada testagem do pressuposto de multicolinearidade, que não foi considerado válido para ECN, e por isso essa morbidade foi excluída do modelo final. No que concerne à LPV, a análise foi realizada considerando apenas 5 preditores (tabela 5).

Na análise de regressão logística, a RCIU não demonstrou impactar os desfechos clínicos analisados nos RNPT portadores de PCA. Entretanto, independente do percentil do PN,

encontrou-se que o tratamento medicamentoso para PCA reduziu em cerca de 40% a ocorrência de DBP, 30% a LPV e em mais de 50% a mortalidade (tabela 5).

Além disso, quanto maiores a IG e PN, menores foram a ocorrência de HPIV, ROP e óbito. O corticoide antenatal também mostrou reduzir as taxas de HPIV, hemorragia pulmonar, DBP e óbito (tabela 5).

Tabela 5 – Complicações associadas a PCA ajustadas para IG, sexo, PN, RCIU, fatores de risco maternos, exposição a corticoide antenatal e tratamento farmacológico da PCA nos RNPT EBP

Variável associada	HPIV			Hemorragia pulmonar			DBP			ROP			Óbito			LPV		
	OR	IC 95%	sig	OR	IC 95%	sig	OR	IC 95%	sig	OR	IC 95%	sig	OR	IC 95%	sig	OR	IC 95%	sig
Sexo	1,12	0,93 – 1,34	0,19	1,16	0,94 – 1,44	0,14	0,98	0,71 – 1,36	0,94	0,8	0,70 – 1,08	0,22	1,05	0,87 – 1,27	0,57	1,14	0,86 – 1,52	0,35
Tratamento PCA	0,88	0,73 – 1,05	0,17	0,92	0,75 – 1,11	0,48	0,59	0,42 – 0,82	0,002*	0,8	0,67 – 1,06	0,15	0,47	0,39 – 0,57	0,000*	0,73	0,55 – 0,98	0,037*
IG semanas	0,86	0,80 – 0,93	0,000*	0,98	0,89 – 1,07	0,67	0,91	0,79 – 1,05	0,24	0,7	0,72 – 0,87	0,000*	0,86	0,80 – 0,94	0,001*	-	-	-
PN	0,99	0,99 – 1,00	0,008*	0,99	0,99 – 1,00	0,81	0,99	0,99 – 1,00	0,62	0,9	0,996 – 0,998	0,000*	0,99	0,995 – 0,997	0,000*	0,99	0,998 – 1,000	0,134
RCIU	1,39	0,99 – 1,94	0,53	0,84	0,57 – 1,23	0,38	0,87	0,48 – 1,58	0,66	0,9	0,65 – 1,47	0,93	0,98	0,69 – 1,38	0,91	1,42	0,97 – 2,09	0,069
Fatores de risco maternos	0,85	0,70 – 1,04	0,12	0,96	0,79 – 1,24	0,96	0,83	0,59 – 1,16	0,28	0,9	0,76 – 1,22	0,78	0,91	0,74 – 1,11	0,36	1,30	0,96 – 1,78	0,087
Corticóide antenatal	0,67	0,53 – 0,84	0,001*	0,78	0,60 – 0,99	0,049*	0,59	0,41 – 0,85	0,004*	0,8	0,62 – 1,09	0,17	0,67	0,54 – 0,84	0,001*	-	-	-

IG: idade gestacional; PN: peso de nascimento; RCIU: restrição de crescimento intrauterino; HPIV: hemorragia periintraventricular; DBP: displasia broncopulmonar; LPV: leucomalácia periventricular; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança

## DISCUSSÃO

Este estudo apresentou como objetivo primário avaliar se a RCIU afetou a prevalência de tratamento farmacológico e cirúrgico, e a ocorrência de complicações neonatais em RNPT com PCA. Nessa coorte, observou-se que as frequências de terapia medicamentosa e cirúrgica foram menores nos RNPT com RCIU, quando comparados com neonatos eutróficos. Também, encontrou-se pior score de SNAPPE II, maiores taxas de hemorragia pulmonar e óbito, atraso no início da dieta enteral nos RNPT com RCIU, mas, por outro lado, maior escore de Apgar ao nascimento, menor frequência de HPIV, menores tempos de internação, suporte ventilatório e necessidade de oxigênio suplementar nesses RN (tabelas 1, 3 e 4).

Entretanto, os grupos de RNPT com RCIU e eutróficos diferiram entre si, com diferentes médias de características como IG, PN e sexo. Na análise de regressão para excluir potenciais variáveis confundidoras, encontrou-se que a RCIU não impactou a ocorrência de complicações em RNPT com diagnóstico de PCA. Contudo, o tratamento farmacológico da PCA reduziu em 53% a taxa de óbito, em cerca de 40% a prevalência de DBP, e em 30% a taxa de LPV. A IG, PN, exposição antenatal a corticoide, também influenciaram a ocorrência de morbidades em RNPT com PCA, levando a melhores desfechos clínicos.

O manejo do CA ainda é controverso. Nos últimos anos, ocorreram mudanças na condução da PCA com repercussão hemodinâmica, com tendência à terapia mais conservadora (37). Assim, estratégias como a identificação de neonatos com maior risco de desenvolvimento de morbidades associadas ao CA, poderiam ser úteis na condução, permitindo estabelecimento de medidas individualizadas de tratamento (2, 3).

Nesse contexto, evidências sugerem que a RCIU pode contribuir para o aumento de eventos adversos em RNPT com PCA (4, 5).

Um estudo prospectivo demonstrou que os efeitos hemodinâmicos associados à PCA iniciaram mais precocemente em neonatos pequenos para IG (PIG), quando comparados com pacientes eutróficos, e também sugeriu maior redução do fluxo sanguíneo sistêmico decorrente da PCA nos pacientes com RCIU, já que foi constatado diminuição da velocidade de fluxo na artéria mesentérica superior e da pressão arterial diastólica, associado a maior dosagem de lactato nos RNPT com RCIU, sugerindo desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio (5).

Robel-Tillig et al., em 2003, encontraram maior prevalência de PCA e maior média de frequência cardíaca nos primeiros 5 dias de vida, associado a diminuição do volume sistólico, e aumento do débito cardíaco em RNPT com RCIU. Apesar dessa consideração, como não foi

avaliada a extensão do acometimento hemodinâmico da PCA, não se pode afirmar que as mudanças representassem resposta à redução da contratilidade miocárdica. (4).

Esses estudos apresentaram como limitação o tamanho amostral e não conseguiram explicar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos resultados. Uma possibilidade seria que mudanças cardíacas adaptativas pré-natais em pacientes com RCIU persistiriam na vida pós-natal (4,5). Essas características poderiam influenciar a ocorrência de morbidades e o tratamento farmacológico e cirúrgico da PCA nesses pacientes.

A partir da observação anterior de maior prevalência de PCA nos neonatos PIG por esses estudos (4, 5), o presente estudo multicêntrico buscou avaliar diferenças entre a conduta terapêutica e ocorrência de morbidades associadas a PCA em pacientes com RCIU.

Encontrou-se maior prevalência de terapia farmacológica e cirúrgica para PCA nos pacientes eutróficos em comparação aos restritos (tabela 3). Por outro lado, Aldana-Aguirre et al. em 2019, demonstraram mesma prevalência de tratamento farmacológico e cirúrgico em RNPT com PCA adequados (AIG) e pequenos para a IG (PIG). Também observaram maiores taxas de DBP e óbito nos RNPT PIG com PCA, porém ao se comparar pacientes PIG e AIG sem PCA, os primeiros ainda tiveram maiores riscos de óbito e DBP que os segundos. Assim, independente do status do CA, as complicações foram mais frequentes nos RNPT com RCIU (7).

Esses dados diferem dos resultados observados na atual pesquisa. Apesar de na análise univariada, a frequência de óbito ter sido maior nos RNPT com RCIU, não houve diferenças na ocorrência de DBP entre os grupos. Além disso, ao contrário do que foi observado na coorte de 2019 (7), ao ajustar os resultados para potenciais confundidores, observou-se que a RCIU não afetou a ocorrência de desfechos nos RNPT com PCA, ao contrário do tratamento dessa condição, que mostrou reduzir as complicações.

Conforme resultados do presente estudo, uma análise multicêntrica prévia, também não mostrou impacto da RCIU na ocorrência de morbidades. Essa investigação avaliou o tratamento farmacológico e cirúrgico em RNPT com PCA, e não demonstrou diferenças significativas nas complicações analisadas (ECN, DBP, HPIV e ROP severas) para grupos de neonatos divididos por Z score de PN, sugerindo que a associação entre tratamento para PCA e morbidades não variou segundo grau de severidade da RCIU (8).

Uma coorte de 185 pacientes observou maior falha terapêutica ao primeiro curso de ibuprofeno no tratamento da PCA, segundo gravidade da RCIU, porém não demonstrou diferença na taxa de óbito entre os grupos. Os pesquisadores afirmaram que diante da amostra limitada, mais estudos seriam necessários para melhor entendimento do efeito da terapia da

PCA em RNPT com RCIU (9). O presente estudo, também não demonstrou influência da RCIU na mortalidade em neonatos com PCA após exclusão de variáveis confundidoras, mas encontrou importante redução do óbito na população geral do estudo, diante do tratamento farmacológico dessa condição.

As questões críticas associadas à PCA relacionam-se não somente a indicação de tratamento dessa condição, como também, se a terapia levaria a melhores desfechos a longo prazo (5). Devido a potenciais complicações associadas ao uso de antiinflamatórios não-esteroidais (AINE), como alterações renais, perfuração e sangramento gastrointestinal, alteração da perfusão de órgãos, é importante identificar quais pacientes são menos propensos a responderem ao tratamento farmacológico (8).

Os diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos na RCIU e na PCA podem determinar complicações similares na evolução dos RNPT (4, 5). A insuficiência uteroplacentária é a principal causa de RCIU, e está associada à redistribuição do fluxo sanguíneo fetal decorrente da hipóxia antenatal, com mecanismo de centralização da circulação, caracterizado por vasoconstrição seletiva e redução da perfusão no trato gastrointestinal, rins e pele, priorizando o fluxo sanguíneo cerebral (10). Na PCA com repercussão hemodinâmica ocorrem mudanças na circulação, com aumento do shunt esquerda-direita pelo CA, diminuição da circulação sistêmica, e aumento do fluxo pulmonar (11).

A razão pela qual os RNPT PIG podem apresentar maiores complicações frente a PCA não é clara, mas esses neonatos possuem particularidades como: menor contagem plaquetária, maior concentração de proteínas inflamatórias na circulação, e também alterações histológicas do CA, que podem estar relacionadas a esse risco (7).

Evidências apontam que a RCIU está associada à aumento da morbi-mortalidade neonatal (14, 31). Por outro lado, certos trabalhos especulam que a RCIU poderia acelerar a maturidade fetal e melhorar os desfechos pós-natais. Essas observações, entretanto, podem resultar de um viés que não leva em consideração a IG ao nascimento, além de não considerar antecedentes pré-natais na definição da RCIU. (12)

Uma meta-análise de 2019 não foi conclusiva sobre a associação de RCIU e PCA. Além disso, foi observado grande heterogeneidade na definição de RCIU, o que constitui importante problema nas pesquisas sobre o tema (6).

Os termos PIG e RCIU, que com frequência são usados como sinônimos, apresentam diferenças entre eles. A definição de PIG baseia-se na correspondência do PN abaixo do p10 ou dois desvios padrões inferiores para determinada curva de crescimento, enquanto que RCIU

é conceituada como taxa de crescimento fetal abaixo do seu potencial, com desvio do padrão esperado. Assim, neonatos com PN considerado AIG, ainda podem apresentar RCIU (13, 14).

Apesar do presente estudo ter incluído no grupo RCIU apenas RNPT PIG, um estudo anterior encontrou maior frequência de morbidades (ECN, ROP, necessidade de suporte ventilatório com 28 dias de vida, óbito), apenas quando pacientes com diagnóstico de RCIU apresentavam  $PN < p10$ , não sendo observadas maiores complicações nos pacientes que foram classificados como RCIU durante o pré-natal, mas que ao nascimento, apresentavam  $PN \geq p10$  (12).

A maior parte dos autores considera apenas o  $PN < p10$  nas curvas de crescimento para o conceito de RCIU sem correlacionar com as complicações gestacionais, como pré-eclâmpsia e alterações ao doppler (14, 15).

Fatores de risco maternos devem ser considerados no diagnóstico de RCIU, como idade materna ( $< 16, > 35$  anos), nível sócio-econômico, estado nutricional, doenças maternas que afetam a circulação placentária, sendo a doença hipertensiva a mais prevalente nos países ocidentais. O doppler da artéria umbilical e artéria cerebral média permitem avaliação da circulação fetal, e auxiliam no diagnóstico (13, 16, 17).

Por sua vez, este estudo identificou maior frequência de fatores de risco maternos, principalmente da hipertensão arterial, no grupo de pacientes com  $PN < p10$ , o que permitiu melhor correlação com o diagnóstico de RCIU.

Um estudo retrospectivo realizado com informações de banco de dados, encontrou que ao ajustar as morbidades para IG, os RNPT com RCIU apresentaram maior prevalência de ECN, necessidade de suporte ventilatório com 28 dias de vida, e maior mortalidade (12). Na pesquisa de Bernstein et al., em 2000, ao ajustar variáveis confundidoras, a RCIU também foi mais associada a SDR, ECN, mortalidade, e houve maior tendência na associação com HPIV (18).

Na presente pesquisa, também foi analisado o impacto de potenciais variáveis confundidoras, exposição à RCIU e tratamento farmacológico na ocorrência de complicações. Ao contrário do que era esperado, a RCIU não modificou os desfechos de pacientes com PCA, porém chamou a atenção que o tratamento farmacológico dessa condição levou a importantes benefícios nos RNPT EBP ao reduzir a mortalidade, a DBP e a LPV. Conforme esse resultado, uma coorte realizada entre os anos 2008 e 2015 também observou aumento da mortalidade com a diminuição do tratamento farmacológico do CA em neonatos com PN entre 400 e 749g (19).

Pesquisadores observaram que apenas 31% dos RNPT com PN menor ou igual a 1000g evoluíram com fechamento espontâneo do CA no 7º dia de vida, com média de fechamento com 56 dias de vida (20). Os RNPT extremos toleram menos a PCA, sendo mais propensos a

desenvolver sintomas como edema pulmonar, hipotensão, insuficiência renal aguda, necessidade de suporte ventilatório, complicações que determinam piores desfechos ao longo da internação, como ECN, HPIV, DBP, ROP, hemorragia pulmonar, e óbito. (21).

Esses dados podem indicar que RNPT com  $PN \leq 1000g$  apresentam maiores benefícios com o tratamento farmacológico do CA.

O presente estudo apresentou como diferenciais sua amostra de tamanho expressivo, coletada através de um grande banco de dados de caráter multicêntrico, além de correlacionar fatores de risco antenatais ao diagnóstico de RCIU. Contudo, limitou-se a um diagnóstico dicotômico da PCA, já que dados referentes à gravidade ou significância hemodinâmica não estavam disponíveis, e também só avaliou desfechos a curto prazo. Portanto, análises futuras são necessárias para melhor entendimento dos efeitos da PCA em RNPT com RCIU.

## CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que os RNPT EBP ao nascer com diagnóstico de PCA e RCIU apresentaram menores taxas de tratamento farmacológico e cirúrgico quando comparados aos eutróficos com PCA. Por outro lado, os RNPT EBP que receberam tratamento farmacológico, apresentaram redução na taxa de óbito, DBP e LPV, sugerindo a necessidade de uma estratégia individualizada para abordagem terapêutica da PCA nesse grupo de RNPT.

## REFERÊNCIAS

- 1- Prescott S, Keim-Malpass J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses* 2016; 10;17:10 – 18
- 2 - Wyllie JP, Gupta S. Prophylactic and early targeted treatment of patent ductus arteriosus. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2018;23:250 – 254.
- 3 - Smith A, El- Khuffash AL. Defining “Haemodynamic Significance” of the Patent Ductus Arteriosus: Do We Have All the Answers?. *Neonatology* 2020;117:225-232
- 4 - Robel-Tillig E, Knüpfer M, Vogtmann C. Cardiac adaptation in small for gestational age neonates after prenatal hemodynamic disturbances. *Early human development* 2003;72:123 – 9
- 5 - Rakza T, Magnenant E, Klosowski S, et al. Early hemodynamic consequences of patent ductus arteriosus in preterm infants with intrauterine growth restriction. *The Journal of pediatrics* 2007;151:624 – 8
- 6 - Villamor-Martinez E, Kilani MA, Degraeuwe PL, et al. Intrauterine Growth Restriction and Patent Ductus Arteriosus in Very and Extremely Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology* 2019;10:1-11
- 7 - Aldana-Aguirre JC, Toye J, Shah PS et al. Patent ductus arteriosus and small for gestational age infants: Treatment approaches and outcomes. *Early Human Development* 2019;131:10–14
- 8 - Boghossian NS, Do BT, Bell EF, et al. Efficacy of pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in small-for-gestational-age extremely preterm infants. *Early Hum Dev* 2017;113:10 – 17
- 9 - Madeleneau D, Aubelle M, Pierron C, et al. Efficacy of a first course of Ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in extremely preterm newborns according to their gestational age-specific Z-score for birth weight. *PloS one* 2015;10:e0124804
- 10 - Cohen E, Baerts W, Van Bel F. Brain-Sparing in intrauterine growth restriction: considerations for the neonatologist. *Neonatology* 2015;108:269-276
- 11 - Deshpande P, Baczynski M, McNamara PJ, et al. Patent ductus arteriosus: The physiology of transition. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2018;23:225 – 231
- 12 - Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;191:481-7

- 13 - Sharma D, Shastri S, Sharma P et al. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics* 2016; 10: 67-82
- 14 - Kesavan K, Devaskar S. Intrauterine Growth Restriction Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatric Clinics of North America* 2019;66:403-423
- 15 - Zeitlin J, Ayoubi M, Jarreau PH et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *The Journal of Pediatrics* 2010; 157:733-9
- 16 - Brodsky D, Christou H. Current concepts in intrauterine growth restriction. *Journal of intensive care medicine* 2004;19:307 – 19
- 17 - Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, et al. Intrauterine growth restriction part 1. *The Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine* 2016;29:3977-3987
- 18 - Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, et al. Morbidity and mortality among very-low-birthweight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000;182:198 – 206
- 19 - Hagadorn JI, Bennett MV, Brownell EA, et al. Covariation of Neonatal Intensive Care Unit-Level Patent Ductus Arteriosus Management and In-Neonatal Intensive Care Unit Outcomes Following Preterm Birth. *Journal of Pediatrics* 2018;203:225-233
- 20 - Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, et al. The Ductus Arteriosus Rarely Requires Treatment in Infantes > 1000 grams. *American Journal of Perinatology* 2008; 25:661-666
- 21 - Koch J, Hensley G, Roy L, et al. Prevalence of Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Neonates at Birth Weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006;117: 1113-1121
- 22 - Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, et al. Effectiveness and safety of treatments used for the management of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ open* 2016;6:e011271.
- 23 - Benitz WE, Bhombal S. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2017;22:302 – 307
- 24 - Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Clinics in perinatology* 2016;43:113 – 29
- 25 - Kluckow M, Lemmers P. Hemodynamic assessment of the patent ductus arteriosus: Beyond ultrasound. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2018;23:239 – 244
- 26 - Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomandé D, et al. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch dis child Fetal neonatal ed.* 2015;100:F55-F58

- 27 - Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006;117:1113 – 21.
- 28 - Weber SC, Weiss K, Bühner C, et al. Natural History of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants after Discharge. *The Journal of Pediatrics* 2015;167:1149 – 51
- 29 - 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
- 30 - Saleem T, Sajjad N, Fatima S, et al. Intrauterine growth retardation - small events, big consequences. *Italian Journal of Pediatrics* 2011;37:1 - 4
- 31 - Sadeck LSR, Leone CR, Procianoy RS, et al. Effects of therapeutic approach on the neonatal evolution of very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Jornal de pediatria* 2014;90:616 – 23
- 32 - Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Seminars in perinatology*. 2012;36:123 – 9
- 33 - Antonucci R, Bassareo P, Zaffanello M, et al. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: new insights into pathogenesis and clinical management. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 2010;23:34 – 7
- 34 - Blue NR, Beddow ME, Savabi M, et al. A Comparison of Methods for the Diagnosis of Fetal Growth Restriction Between the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics & Gynecology* 2018;131: 835 – 841
- 35 - Cohen E, Dix L, Baerts W et al. Reduction in cerebral oxygenation due to patent ductus arteriosus is pronounced in small-for-gestational-age neonates. *Neonatology* 2017; 111:126-132
- 36 - Olsen IE, Groveman AS, Lawson ML, et al. New intrauterine growth curves based on United States Data. *Pediatrics* 2010;125:214-24
- 37 - Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics* 2020;146:e20201209
- 38 - Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD003481

39 - Wold SHW, Sommerfelt K, Reigstad H, et al. Neonatal mortality and morbidity in extremely preterm small for gestational age infants: a population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2009;94:f363-f367

40 - McElrath T, Allred EN, Marter LV et al. Perinatal systemic inflammatory responses of growth-restricted preterm newborns. *Acta Paediatrica* 2013;102:e439-e442

## REFERÊNCIAS

- ALDANA-AGUIRRE, J.C. et al. Patent ductus arteriosus and small for gestational age infants: Treatment approaches and outcomes. **Early Human Development**, Edmonton, v. 131, p. 10 – 14, Apr 2019. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.02.002>
- ANTONUCCI, R. et al. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: new insights into pathogenesis and clinical management. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine**, San Gavino Monreale, v. 23, n. S3, p. 34 – 37, Oct 2010. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.509920>
- ASHINA, M. et al. Correlation between severity of fetal growth restriction and oxidative stress in severe small-for-gestational-age infants. **International Journal of Environmental Research and public health**, Kobe, v. 10, n. 20, p. 10726, Oct 2021. <https://doi.org/10.3390/ijerph182010726>
- BENITZ, WE.; BHOMBAL, S. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. **Seminars in fetal & neonatal medicine**, Palo Alto, v. 22, n. 07, p. 302 – 307, Oct 2017. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.07.004>
- BERNSTEIN, IM. et al. Morbidity and mortality among very-low-birthweight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. **American journal of obstetrics and gynecology**, Toronto, v. 182, n. 01, p. 198 – 206, Jan 2000. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(00\)70513-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(00)70513-8)
- BLUE, N. R. et al. A Comparison of Methods for the Diagnosis of Fetal Growth Restriction Between the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and the American College of Obstetricians and Gynecologists. **Obstetrics & Gynecology**, Albuquerque, v. 131, n. 5, p. 835 – 841, May 2018. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002564>
- BOGHOSSIAN, NS. Et al. Efficacy of pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in small-for-gestational-age extremely preterm infants. **Early Hum Dev**, Columbia, v. 113, p. 10 – 17, Oct 2017. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.07.011>
- BRODSKY, D.; CHRISTOU, H. Current concepts in intrauterine growth restriction. **Journal of intensive care medicine**, Boston, v. 19, n. 06, p. 307 – 319, Dec 2004. <https://doi.org/10.1177/0885066604269663>
- CLYMAN, R.I.; COUTO, J.; MURPHY, G. M.; Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? **Seminars in perinatology**, San Francisco, v. 36, n. 02, p. 123 – 129, Apr 2012. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.022>
- COHEN, E. et al. Reduction in cerebral oxygenation due to patent ductus arteriosus is pronounced in small-for-gestational-age neonates. **Neonatology**, Utrecht, v. 111, n. 02, p. 126 – 132, Oct 2016. <https://doi.org/10.1159/000448873>
- COHEN, E.; BAERTS, W.; VAN BEL, F. Brain-Sparing in intrauterine growth restriction: considerations for the neonatologist. **Neonatology**, Utrecht, v. 108, n. 04, p. 269 – 276, Aug 2015. <https://doi.org/10.1159/000438451>

DANG, D. et al. Comparison of Oral Paracetamol versus Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: A Randomized Controlled Trial. **PLOS ONE**, Changchun, v. 08, n. 11, p. e77888, Nov 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077888>

DESHPANDE, P. et al. Patent ductus arteriosus: The physiology of transition. **Seminars in fetal & neonatal medicine**, Toronto, v. 23, n. 04, p. 225 – 231, Aug 2018. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.05.001>

GARITE, T. J.; CLARK, R.; THORP, J. A. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Orange, v. 191, n. 02, p. 481-487, Aug 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.01.036>

HAGADORN, J. I. et al. Covariation of Neonatal Intensive Care Unit-Level Patent Ductus Arteriosus Management and In-Neonatal Intensive Care Unit Outcomes Following Preterm Birth. **Journal of Pediatrics**, Hartford, v. 303, p. 225 – 233, Sep 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.025>

HAMRICK, S. E. G. et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. **Paediatrics, Atlanta**, v. 146, n. 05, p. e20201209, Nov 2020. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1209>

HARRISON, M. S.; GOLDENBERG, R. L. Global burden of prematurity. **Seminars in Fetal and neonatal medicine**, New York, v. 21, n. 02, p. 74 – 79, Apr 2016. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.007>

KESAVAN, K.; DEVASKAR, S. Intrauterine Growth Restriction Postnatal Monitoring and Outcomes. **Pediatric Clinics of North America**, Los Angeles, v. 66, n. 02, p. 403 – 423, Apr 2019. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.009>

KLUCKOW, M.; LEMMERS, P. Hemodynamic assessment of the patent ductus arteriosus: Beyond ultrasound. **Seminars in fetal & neonatal medicine**, Sydney, v. 23, n. 04, p. 239 – 244, Aug 2018. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.04.002>

KOCH, J. et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. **Pediatrics**, Dallas, v. 117, n. 4, p. 1113 – 21, Apr 2006. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1528>

MADELENEAU, D. et al. Efficacy of a first course of Ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in extremely preterm newborns according to their gestational age-specific Z-score for birth weight. **PLOS ONE**, Nantes, v. 10, n. 04, p. e0124804, Apr 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124804>

MCELRATH, T. et al. Perinatal systemic inflammatory responses of growth-restricted preterm newborns. **Acta Paediatrica**, Boston, v. 102, n. 10, p. e439 – e442, Oct 2013. <https://doi.org/10.1111/apa.12339>

MITRA, S. et al. Effectiveness and safety of treatments used for the management of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. **BMJ open**, Hamilton, v. 6, n. 7, p. e011271, Jul 2016. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011271>

NARDOZZA, L. C. M. et al. Fetal growth restriction: current knowledge. **Arch Gynecol**

**Obstet**, São Paulo, v. 295, n. 05, p. 1061 – 1077, May 2017. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>

NEMEROFSKY, S. L. et al. The Ductus Arteriosus Rarely Requires Treatment in Infantes > 1000 grams. **American Journal of Perinatology**, New York, v. 25, n. 10, p. 661 – 666, Oct 2008. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1090594>

OHLSSON, A.; WALIA, R.; SHAH, S. S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. **Cochrane Database Syst Rev, Toronto**, v. 30, n. 04, p. CD003481, Apr 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003481.pub8>

OLSEN, I. E. et al. New intrauterine growth curves based on United States Data. **Pediatrics**, Philadelphia, v. 125, n. 02, p. e214 – 242, Oct 2010. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0913>

PAPAGEORGHIOU, A. T. et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH 21st Project. **Lancet**, Oxford, v. 384, n. 9946, p. 869 – 879, Sep 2014. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61490-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61490-2)

PRESCOTT, S.; KEIM-MALPASS, J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. **Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses, Virginia**, v. 17, n. 01, p. 10 – 18, Feb 2017. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000340>

RAKZA, T. et al. Early hemodynamic consequences of patent ductus arteriosus in preterm infants with intrauterine growth restriction. **The Journal of pediatrics**, Lille, v. 151, n. 06, p. 624 – 628, Dec 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.04.058>

ROBEL-TILLIG, E.; KNUPFER, M.; VOGTMANN, C. Cardiac adaptation in small for gestational age neonates after prenatal hemodynamic disturbances. **Early human development**, Leipzig, v. 72, n. 02, p. 123 – 129, Jun 2003. [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(03\)00045-8](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(03)00045-8)

ROLLAND, A. et al. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. **Arch dis child Fetal neonatal ed**, Poissy, v. 100, n. 01, p. F55 – 58, Jan 2015. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306339>

SADECK, L. et al. Effects of therapeutic approach on the neonatal evolution of very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. **Jornal de pediatria**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 06, p. 616 – 623, Abr 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.04.010>

SALEEM, T. et al. Intrauterine growth retardation - small events, big consequences. **Italian Journal of Pediatrics**, Karachi, v. 37, n. 41, p. 1 – 4, Sep 2011. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-37-41>

SALLMON, H.; KOEHNE, P.; HANSMANN, G. Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus. **Clinics in perinatology**, Berlin, v. 43, n. 01, p. 113-129, Mar 2016. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.11.008>

SHARMA, D. et al. Intrauterine growth restriction part 1. **The Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine**, Rohtak, v. 29, n. 24, p. 3977 – 3987, Mar 2016. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1152249>

SHARMA, D. et al. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. **Clinical Medicine Insights: Pediatrics**, Rajasthan, v. 10, p. 67 – 82, Jul 2016. <https://doi.org/10.4137/CMPed.S40070>

SMITH, A. EL-KHUFFASH, AL. Defining “Haemodynamic Significance” of the Patent Ductus Arteriosus: Do We Have All the Answers?. **Neonatology**, Dublin, v. 117, n. 02, p. 225 – 232, July 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013278.pub2>

VILLAMOR-MARTINEZ, E. et al. Intrauterine Growth Restriction and Patent Ductus Arteriosus in Very and Extremely Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in endocrinology**, Netherlands, v. 10, n. 58, p. 1 – 11, Feb. 2019. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00058>

WEBER, SC. et al. Natural History of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants after Discharge. **The Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 167, n. 05, p. 1149 – 1151, Nov 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.06.032>

WOLD, S. H. W. et al. Neonatal mortality and morbidity in extremely preterm small for gestacional age infants: a population based study. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, Bergen, v. 94, n. 05, p. f363-f367, Sep 2009. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.157800>

WYLLIE, JP.; GUPTA, S. Prophylactic and early targeted treatment of patent ductus arteriosus. **Seminars in fetal & neonatal medicine**, Middlesbrough, v.23, n. 04, p. 250 – 254, Aug 2018. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.03.005>

ZEITILIN, J. et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. **The Journal of Pediatrics**, Paris, v. 57, n. 05, p. 733 – 739, Nov 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.05.002>